

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 911**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2010 PCT/US2010/057293**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11063159**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2010 E 10832209 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2501236**

54 Título: **Derivados de N-[2-fluoro-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-bencenosulfonamida como moduladores de la proteína quinasa Raf para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

18.11.2009 US 262510 P
15.09.2010 US 383310 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.08.2017

73 Titular/es:

PLEXXIKON, INC. (100.0%)
91 Bolivar Drive Suite A
Berkeley, CA 94710, US

72 Inventor/es:

IBRAHIM, PRABHA, N.;
SPEVAK, WAYNE;
CHO, HANNA;
SHI, SONGYUAN;
ZHANG, CHAO y
ZHANG, YING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 627 911 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de N-[2-fluoro-3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-bencenosulfonamida como moduladores de la proteína quinasa Raf para el tratamiento del cáncer

5

Campo de la invención

Se divulgan compuestos novedosos y usos de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados son inhibidores de quinasas. Se hace referencia a los siguientes documentos:

10

Documento WO 2010/104973 A1 que se refiere a N-[3-(4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, N-[3-(4-etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y sus usos.

15

Documento WO 2010/104973 A1, que se refiere a N-[3-(4-ciano-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida, N-[3-(4-etinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida y sus usos.

20

Documento US 20X08/167338 A1, que se refiere a compuestos activos sobre proteínas quinasas, así como a métodos de uso de dichos compuestos para tratar enfermedades y afecciones asociadas con una actividad aberrante de las proteínas quinasas.

25

Documento US 5 958 930 A, que se refiere a pirrolo[2,3-d]pirimidinas y furo[2,3-d]pirimidinas, útiles en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de pacientes con una enfermedad tal como cáncer e infecciones secundarias causadas por *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasmosis gondii* en pacientes inmunocomprometidos.

30

Documento US 2009/076046 A1, que se refiere a compuestos activos sobre c-kit y/o c-fms de las proteínas tirosina quinasas receptoras, a composiciones útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por c-kit y a métodos de uso de las mismas.

Documento US 2009/286783, que se refiere a compuestos que son activos sobre al menos una proteína quinasa Raf, a métodos de uso de los mismos para tratar enfermedades y afecciones, Incluidas enfermedades y afecciones asociadas con la actividad de proteínas quinasas Raf, incluidos melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, colangiocarcinoma, dolor o nefropatía poliquística.

Documento WO 2007/002325 A1, que se refiere a quinasas y compuestos que modulan quinasas, y a usos.

Sumario de la invención

35

En determinados aspectos y realizaciones divulgados en el presente documento, se proporcionan compuestos, así como diversas sales de los mismos, formulaciones de los mismos, conjugados de los mismos, formas de los mismos y usos de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos son de fórmula I, fórmula III y fórmula IIIa, como se describe más adelante. En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben una o más proteínas quinasas Raf, incluyendo una o más de A-Raf, B-Raf y c-Raf-1, y cualquier mutación de las mismas. En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben la proteína quinasa c-Raf-1. En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben la proteína quinasa c-Raf-1 de forma selectiva con respecto a otras proteínas quinasas Raf. En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben una proteína quinasa B-Raf V600X mutante (en la que X es un aminoácido distinto de valina, por ejemplo, alanina, arginina, ácido aspártico, glicina, lisina o metionina). En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben la proteína quinasa B-Raf V600E mutante. En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben una proteína quinasa B-Raf V600E mutante de forma selectiva con respecto a otras proteínas quinasas Raf, incluyendo la proteína quinasa B-Raf. En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben cada una de las proteínas quinasas c-Raf-1, B-Raf, B-Raf V600X y B-Raf V600E.

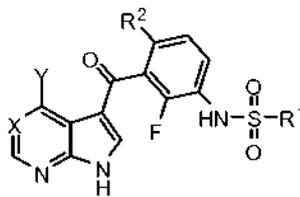
45

50

De acuerdo con la presente invención, también se contemplan compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la regulación de la actividad de una o más proteínas quinasas Raf, incluyendo una o más de A-Raf, B-Raf y c-Raf-1, y cualquier mutación de las mismas. Por lo tanto, se divulga el uso de compuestos de métodos terapéuticos que implican la modulación de proteínas quinasas. En determinadas realizaciones, los compuestos inhiben la actividad de una o más quinasas Raf, incluyendo A-Raf, B-Raf y/o c-Raf-1, incluyendo cualquier mutación de las mismas. En determinadas realizaciones, los compuestos son para usar en métodos terapéuticos que implican la modulación de una o más proteínas quinasas Raf, incluyendo el tratamiento de diversas indicaciones, incluidos melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, dolor agudo, dolor crónico o nefropatía poliquística. En determinadas realizaciones, los compuestos son para usar en métodos terapéuticos que implican la modulación de una proteína quinasa B-Raf V600E mutante, incluyendo el tratamiento de diversas indicaciones, incluidos melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer del tracto biliar y colangiocarcinoma. En determinadas realizaciones, los compuestos son para usar en métodos terapéuticos que implican la modulación de una proteína quinasa c-Raf -1, incluyendo el tratamiento de diversas indicaciones, incluyendo dolor agudo, dolor crónico o nefropatía poliquística.

65

En un primer aspecto, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de acuerdo con la fórmula I siguiente:



Fórmula I

5

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos, en la que:

X es -N=;

Y es -N(R³)-R⁴;

10 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷, heterocicloalquilo, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁶ (por ejemplo, R¹ es fenilo sustituido con 2-flúor, fenilo sustituido con 3-flúor, fenilo sustituido con 2,5-diflúor o fenilo 4-inferior sustituido con alquilo, en el que alquilo inferior está sustituido opcionalmente con uno o más fluoros y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷;

R² es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros;

15 R³ es hidrógeno y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OR⁸, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹¹ cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², cicloalquilalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, heterocicloalquilalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴, arilalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵;

o R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior;

20 o R³ y R⁴ se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomo adicional seleccionado de O o N o S;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -CN, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁶ y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁷;

30 cada R⁶, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -C(O)-O-R¹⁸, -N(H)-C(O)-R¹⁹ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior; o dos R⁶ sobre carbonos adyacentes se combinan para formar un heterocicloalquilo condensado sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior;

35 cada R⁷, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, -C(O)-O-R²⁰ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior;

R⁸ es hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros o, cuando R⁸ es un alquilo C₂-₆, dicho alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más R²¹; cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R²¹ o heterocicloalquilo opcionalmente con uno o más R²¹;

40 cada R¹¹, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵; cada R¹², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²², -N(H)-S(O)₂-R²³, C(O)-R²⁴ y S(O)₂-R²⁵;

45 cada R¹³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²⁶, -N(H)-S(O)₂-R²⁷, C(O)-R²⁸, S(O)₂-R²⁹, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R³⁰; cada R¹⁴ y R¹⁵, cuando están presentes, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -N(H)-C(O)-R³¹, -N(H)-S(O)₂-R³², C(O)-R³³, S(O)₂-R³⁴, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R³⁵ heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R³⁶; cada R¹⁶, cuando está presente, es, independientemente, flúor, -OH, alcoxi inferior, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

50 cada R¹⁷, cuando está presente, es, independientemente, flúor, -OH, alcoxi inferior, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

55 cada R¹⁸ y R²⁰, cuando está presente, son independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior

sustituido con flúor; cada R^{19} , R^{22} , R^{23} , R^{26} , R^{27} , R^{31} y R^{32} , cuando están presentes, son, independientemente, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;
 cada R^{21} , cuando está presente, es flúor, -OH, alcoxi inferior, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;
 5 cada R^{24} , R^{25} , R^{28} , R^{29} , R^{33} y R^{34} , cuando están presentes, son, independientemente, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con alquilo inferior, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;
 cada R^{30} , cuando está presente, es, independientemente, flúor, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{35} o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{36} ; y
 10 cada R^{35} y R^{36} , cuando están presentes, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino;
 y en el que cada vez que aparece la expresión "alquilo inferior", sola o en combinación, significa un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y
 15 y en el que cada vez que aparece la expresión "alcoxi inferior", sola o en combinación, significa -O-alquilo, en la que el alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I:

20 X es -N=.
 Y es -N(R³)-R⁴;
 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, fenilo sustituido opcionalmente con de uno a tres R⁶ (por ejemplo, R¹ es fenilo sustituido con 2-flúor, fenilo sustituido con 3-flúor, fenilo sustituido con 2,5-diflúor o fenilo 4-inferior sustituido con alquilo, en el que el alquilo inferior está sustituido opcionalmente con de uno o tres átomos de flúor) y heteroarilo sustituido opcionalmente con de uno a tres R⁷;
 25 R² es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros;
 R³ es hidrógeno y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en (i) hidrógeno, -OR⁸ y alquilo inferior sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹¹; (ii) cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno está sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹²; (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno está sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹³; (iv) arilo o arilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹⁴ opcionalmente, en el que los dos grupos R¹⁴ adyacentes sobre el anillo arilo se toman juntos para formar un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de O o N; y (v) heteroarilo o heteroarilalquilo, cada uno está sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹⁵;
 30 o R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior;
 o R³ y R⁴ se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de tres a siete miembros que tiene 0-1 heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados;
 cada R⁶, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -C(O)-O-R¹⁸, -N(H)-C(O)-R¹⁹ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior; o dos R⁶ sobre carbonos adyacentes se combinan para formar un heterocicloalquilo condensado sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior;
 40 cada R⁷, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, -C(O)-O-R² y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior;
 R¹¹, cuando está presente, se selecciona de entre el grupo que consiste en cicloalquilo, -OH, alcoxi inferior, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino;
 cada R¹⁴ y R¹⁵, cuando está presente, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor;
 50 cada R¹⁸, cuando está presente, es, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior;
 cada R¹⁹, cuando está presente, es, independientemente, alquilo inferior; y
 cada R²⁰, cuando está presente, es, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior.

55 En algunas realizaciones, R¹ es alquilo inferior o cicloalquilo, preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, i-butilo y similares, y R⁸ es hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros o cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más fluoros. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo inferior o cicloalquilo, preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, i-butilo y similares, y R⁸ es hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros o cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más fluoros; y R² es hidrógeno. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo inferior o cicloalquilo, preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, i-butilo y similares, y R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior; y R² es flúor. Todas las variables son como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores o como se describe más adelante en el presente documento.

65 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Y es -N(R³)-R⁴; R¹ es alquilo inferior o cicloalquilo,

preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, t-butilo y similares. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Y es $-N(R^3)-R^4$; R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo, preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, t-butilo y similares; y R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Y es $-N(R^3)-R^4$; R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo, preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, t-butilo y similares; y R^2 es flúor. En algunas realizaciones, R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo, preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, t-butilo y similares, R^3 es hidrógeno y R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con R^{11} cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{14} , y heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, o R^3 y R^4 son ambos alquilo inferior, o R^3 y R^4 se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de tres a siete miembros que tienen 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N o S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, en el que R^{11} y R^{14} son como se define para la fórmula I, preferentemente en el que R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, -OH, alcoxi inferior, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino y R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. Todas las demás variables son como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores o como se describe más adelante en el presente documento.

En algunas realizaciones, R^1 es monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, preferentemente, dialquilamino o cicloalquilamino y R^8 es hidrógeno o alquilo inferior. Todas las demás variables son como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores o como se describe más adelante en el presente documento.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Y es $-N(R^3)-R^4$; R^1 es monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, preferentemente dialquilamino, o cicloalquilamino. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Y es $-N(R^3)-R^4$; R^1 es monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, preferentemente dialquilamino o cicloalquilamino; y R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Y es $-N(R^3)-R^4$; R^1 es monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, preferentemente dialquilamino o cicloalquilamino; y R^2 es flúor. En algunas realizaciones, R^1 es monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, preferentemente dialquilamino o cicloalquilamino, R^3 es hidrógeno y R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con R^{11} , cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{14} y heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, o R^3 y R^4 son ambos alquilo inferior, o R^3 y R^4 se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar cicloalquilamino, en el que R^{11} y R^{14} son como se define para la fórmula I, preferentemente en el que R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, -OH, alcoxi inferior, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino y R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. Todas las demás variables son como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores o como se describe más adelante en el presente documento.

En algunas realizaciones, R^1 es fenilo monosustituido con flúor, alquilo inferior o -CF₃, o disustituido con dos flúor, dos alquilo inferior o un flúor y un alcoxi inferior. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor y R^8 es hidrógeno o alquilo inferior. Todas las demás variables son como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores o como se describe más adelante en el presente documento.

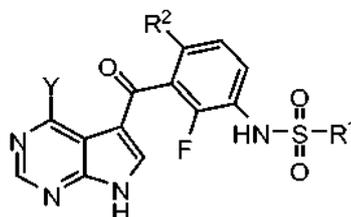
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Y es $-N(R^3)-R^4$; R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Y es $-N(R^3)-R^4$; R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor; y R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo monosustituido con flúor, alquilo inferior o -CF₃, o disustituido con dos flúor, dos alquilo inferior o un flúor y un alcoxi inferior; y R^2 es flúor. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo monosustituido con flúor, alquilo inferior o -CF₃, o disustituido con dos flúor, dos alquilo inferior o un flúor y un alcoxi inferior. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, R^3 es hidrógeno y R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con R^{11} , cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{14} y heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, o R^3 y R^4 son ambos alquilo inferior, o R^3 y R^4 se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar cicloalquilamino, en el que R^{11} y R^{14} son como se ha definido para la fórmula I, preferentemente en el que R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, -OH, alcoxi inferior, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino y R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con

flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo monosustituido con flúor, alquilo inferior o $-CF_3$, o disustituido con dos flúor, dos alquilo inferior o un flúor y un alcoxi inferior, R^3 es hidrógeno y R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-OH$, alquilo inferior sustituido opcionalmente con R^{11} , cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{14} y heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, o R^3 y R^4 son ambos alquilo inferior, o R^3 y R^4 se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar cicloalquilamino, en el que R^{11} y R^{14} son como se define para la fórmula I, preferentemente en el que R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, $-OH$, alcoxi inferior, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino y R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, $-CN$, $-NO_2$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. Todas las demás variables son como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores o como se describe más adelante en el presente documento.

En algunas realizaciones, R^1 es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior y alcoxi inferior, preferentemente, piridinilo monosustituido o disustituido con metoxi y R^8 es hidrógeno o alquilo inferior. Todas las demás variables son como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores o como se describe más adelante en el presente documento.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Y es $-N(R^3)-R^4$; R^1 es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior y alcoxi inferior, preferentemente, piridinilo monosustituido o disustituido con metoxi. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Y es $-N(R^3)-R^4$; R^1 es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior y alcoxi inferior, preferentemente, piridinilo monosustituido o disustituido con metoxi; y R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, Y es $-N(R^3)-R^4$; R^1 es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior y alcoxi inferior, preferentemente, piridinilo monosustituido o disustituido con metoxi; y R^2 es flúor. En algunas realizaciones, R^1 es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior y alcoxi inferior, preferentemente, piridinilo monosustituido o disustituido con metoxi, R^3 es hidrógeno y R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-OH$, alquilo inferior sustituido opcionalmente con R^{11} , cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{14} y heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, o R^3 y R^4 son ambos alquilo inferior, o R^3 y R^4 se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar cicloalquilamino, en el que R^{11} y R^{14} son como se define para la fórmula I, preferentemente en el que R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, $-OH$, alcoxi inferior, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino y R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, $-CN$, $-NO_2$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. Todas las demás variables son como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores o como se describe más adelante en el presente documento.

En un segundo aspecto, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de acuerdo con la Fórmula III siguiente:



Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que Y, R^1 y R^2 en la fórmula III son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmula I descritos en el presente documento. En algunas realizaciones:

Y es $-N(R^3)-R^4$;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^6 (por ejemplo, R^1 es fenilo sustituido con 2-flúor, fenilo sustituido con 3-flúor, fenilo sustituido con 2,5-diflúor o fenilo 4-inferior sustituido con alquilo, en el que alquilo inferior está sustituido opcionalmente con uno o más fluoros y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R^7 ;

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros;

R^3 es hidrógeno y R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-OR^8$, alquilo inferior sustituido

- opcionalmente con uno o más R^{11} , cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{12} , heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{13} , arilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{14} heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{15} ;
- o R^3 y R^4 son ambos alquilo inferior;
- o R^3 y R^4 se combinan junto con el de nitrógeno al que están unidos para formar cicloalquilamino;
- cada R^6 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -C(O)-O- R^{18} , -N(H)-C(O)- R^{19} y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior; o dos R^6 sobre carbonos adyacentes se combinan para formar un heterocicloalquilo condensado sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior;
- cada R^7 , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, -C(O)-O- R^{20} y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior;
- R^8 es hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros o, cuando R^8 es un alquilo C₂₋₆, dicho alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más R^{21} ; cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{21} o hererocicloalquilo opcionalmente con uno o más R^2 ;
- cada R^{11} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{12} , heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{13} , arilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{14} heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{15} ; cada R^{12} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)- R^{22} , -N(H)-S(O)₂- R^{23} , C(O)- R^{24} y S(O)₂- R^{25} ;
- cada R^{13} , cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)- R^{26} , -N(H)-S(O)₂- R^{27} , C(O) R^{28} , S(O)₂- R^{29} , y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{30} ; cada R^{14} y R^{15} , cuando está presente, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -N(H)-C(O)- R^{31} , -N(H)-S(O)₂- R^{32} , C(O) R^{33} , S(O)₂- R^{34} , alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{35} heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{36} ; cada R^{17} , cuando está presente, es, independientemente, flúor, -OH, alcoxi inferior, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;
- cada R^{18} y R^{20} , cuando está presente, son independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;
- cada R^{19} , R^{22} , R^{23} , R^{26} , R^{27} , R^{31} y R^{32} cuando están presentes, son, independientemente, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;
- cada R^{21} , cuando está presente, es flúor, -OH, alcoxi inferior, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;
- cada R^{24} , R^{25} , R^{28} , R^{29} , R^{33} y R^{34} , cuando están presentes, son, independientemente, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con alquilo inferior, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, o heterocicloalquilamino;
- cada R^{30} , cuando está presente, es, independientemente, flúor, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{35} heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{36} ; y
- cada R^{35} y R^{36} , cuando están presentes, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino.
- En algunas realizaciones, R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo, preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, t-butilo y similares, y R^8 es hidrógeno o alquilo inferior. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.
- En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula III, Y es -N(R^3)- R^4 ; R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo, preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, t-butilo y similares. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III, Y es -N(R^3)- R^4 ; R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo, preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, t-butilo y similares; y R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III, Y-N(R^3)- R^4 ; R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo, preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, t-butilo y similares; y R^2 es flúor. En algunas realizaciones, R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo, preferentemente, alquilo inferior, preferentemente, n-propilo, i-propilo, sec-butilo, t-butilo y similares, R^3 es hidrógeno y R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con R^{11} , cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{14} y heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, o R^3 y R^4 son ambos alquilo inferior, o R^3 y R^4 se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar cicloalquilamino, en el que R^{11} y R^{14} son como se define para la fórmula I, preferentemente

en el que R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, -OH, alcoxi inferior, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino y R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, R¹ es monoalquilamino, dialquilamino o cicloalquilamino, preferentemente dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, R¹ es monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, preferentemente, dialquilamino o cicloalquilamino y R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III, Y es -N(R³)-R⁴; R¹ es monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, preferentemente dialquilamino, o cicloalquilamino. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III, Y es -N(R³)-R⁴; R¹ es monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, preferentemente dialquilamino o cicloalquilamino; y R² es hidrógeno. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III, Y es -N(R³)-R⁴; R¹ es monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, preferentemente dialquilamino o cicloalquilamino; y R² es flúor. En algunas realizaciones, R¹ es monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino, preferentemente dialquilamino o cicloalquilamino, R³ es hidrógeno y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con R¹¹, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, o R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, o R³ y R⁴ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar cicloalquilamino, en el que R¹¹ y R¹⁴ son como se define para la fórmula I, preferentemente en el que R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, -OH, alcoxi inferior, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino y R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, R¹ es fenilo monosustituido con flúor, alquilo inferior o -CF₃, o disustituido con dos flúor, dos alquilo inferior o un flúor y un alcoxi inferior. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo monosustituido con flúor, alquilo inferior o -CF₃, o disustituido con dos flúor, dos alquilo inferior o un flúor y un alcoxi inferior. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo monosustituido con flúor, alquilo inferior o -CF₃, o disustituido con dos flúor, dos alquilo inferior o un flúor y un alcoxi inferior; y R² es flúor. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor y R⁸ es hidrógeno o alquilo inferior. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III, Y es -N(R³)-R⁴; R¹ es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor; y R² es hidrógeno. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III, Y es -N(R³)-R⁴; R¹ es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor; y R² es flúor. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor, R³ es hidrógeno y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con R¹¹, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, o R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, o R³ y R⁴ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar cicloalquilamino, en el que R¹¹ y R¹⁴ son como se ha definido para la fórmula I, preferentemente en el que R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, -OH, alcoxi inferior, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino, y R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. En algunas realizaciones, R¹ es fenilo monosustituido con flúor, alquilo inferior o -CF₃, o disustituido con dos flúor, dos alquilo inferior o un flúor y un alcoxi inferior, R³ es hidrógeno y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con

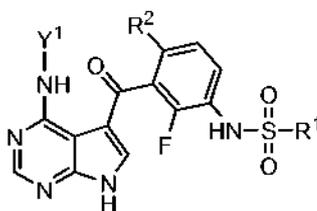
R¹¹, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, o R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, o R³ y R⁴ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar cicloalquilamino, en el que R¹¹ y R¹⁴ son como se define para la fórmula I, preferentemente en el que R¹¹ se selecciona entre el grupo
 5 que consiste en cicloalquilo, -OH, alcoxi inferior, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino y R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, R¹ es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior y alcoxi inferior, preferentemente, piridinilo monosustituido o disustituido con metoxi. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, R¹ es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior y alcoxi inferior, preferentemente, piridinilo monosustituido o disustituido con metoxi y R³ es hidrógeno o alquilo inferior. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III, Y es -N(R³)-R⁴; R¹ es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior y alcoxi inferior, preferentemente, piridinilo monosustituido o disustituido con metoxi; y R² es hidrógeno. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula III, Y es -N(R³)-R⁴; R¹ es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior y alcoxi inferior, preferentemente, piridinilo monosustituido o disustituido con metoxi; y R² es flúor. En algunas realizaciones, R¹ es heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo inferior y alcoxi inferior, preferentemente, piridinilo monosustituido o disustituido con metoxi, R³ es hidrógeno y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo inferior sustituido opcionalmente con R¹¹, cicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ y heteroarilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con uno o más de alquilo inferior, o R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior, o R³ y R⁴ se combinan con el nitrógeno al que están unidos para formar cicloalquilamino, en el que R¹¹ y R¹⁴ son como se define para la fórmula I, preferentemente en el que R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo, -OH, alcoxi inferior, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino y R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior y alcoxi inferior sustituido con flúor. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la subfórmula IIIa:



IIIa

en la que Y¹ es alquilo inferior sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹¹, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en la que:
 el cicloalquilo y el cicloalquilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹²;
 el heterocicloalquilo y el heterocicloalquilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹³;
 el arilo y el arilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹⁴ opcionalmente, en el que los dos grupos R¹⁴ adyacentes sobre el anillo arilo se toman juntos para formar un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de O o N; y el heteroarilo y el heteroarilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹⁵. Las otras variables R¹ y R² son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I y III descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIa, Y¹ se selecciona de entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, 2-hidroxietilo, ciclopropilamino, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilo, 2-oxetaniolo, 2-oxetanilmetilo, 3-oxetaniolo, 3-oxetanilmetilo, 2-tetrahidrofuraniolo, 3-tetrahidrofuraniolo, 2-tetrahidropiraniolo, 3-tetrahidropiraniolo, 4-tetrahidropiraniolo, 2-tetrahidrofuraniolmetilo, 3-tetrahidrofuraniolmetilo, 2-tetrahidropiraniolmetilo, 3-tetrahidropiraniolmetilo, 4-

tetrahidropiranimetilo, 1-metil-2-aziridinilo, 1-metil-2-aziridinilmetilo, 1-metil-2-azetidino, 1-metil-2-azetidilmetilo, 1-metil-3-azetidino, 1-metil-3-azetidilmetilo, 1-metil-2-pirrolidino, 1-metil-2-pirrolidinilmetilo, 1-metil-3-pirrolidino, 1-metil-3-pirrolidinilmetilo, 1-metil-2-piperidino, 1-metil-2-piperidinilmetilo, 1-metil-3-piperidino, 1-metil-3-piperidinilmetilo, 1-metil-4-piperidino, 1-metil-4-piperidinilmetilo, 1-metilsulfonil-2-piperidino, 1-metilsulfonil-2-piperidinilmetilo, 1-metilsulfonil-3-piperidino, 1-metilsulfonil-3-piperidinilmetilo, 1-metilsulfonil-4-piperidino, 1-metilsulfonil-4-piperidinilmetilo, 1,1-dioxo-4-tiano, 1,1-dioxo-4-tianilmetilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-piridilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilo, 4-piridilmetilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-dimetilaminofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-dimetilaminobencilo, 3-dimetilaminobencilo, 4-dimetilaminobencilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-hidroxibencilo, 3-hidroxibencilo, 4-hidroxibencilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 2-carboxibencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2-metoxicarbonilbencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 4-metoxicarbonilbencilo, 1-alkil-4-pirazolilo, 1-alkil-4-pirazolilmetilo, 3-piridazino, 3-piridazinilmetilo, 4-piridazino, 4-piridazinilmetilo, triazolilo, triazolilmetilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazolilmetilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazolilmetilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-metilo, 2-oxobenzimidazol-4-ilo, 2-oxobenzimidazol-4-metilo, 2-oxobenzimidazol-5-ilo, 2-oxobenzimidazol-5-metilo, 1,1-dioxo-tiolan-3-ilo, 1,1-dioxotiolan-3-metilo, 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenilo, 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)bencilo, 3-(5-metil-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenilo, 3-(1,2,4-triazol-5-il)fenilo, 3-(1,2,4-triazol-5-il)bencilo, 3-3-metil-4H-1,2,4-triazol-5-metilo o 2-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-5-il)etilo. En determinados casos, Y¹ es ciclopropilmetilo. Las otras variables R¹ y R² son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, III y IIIa descritas en el presente documento.

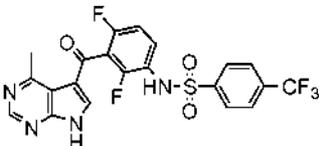
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIa, R² es H o F. Las otras variables R¹ e Y¹ son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, III y IIIa descritas en el presente documento.

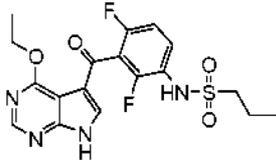
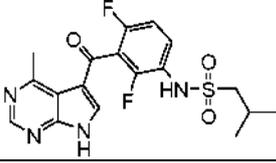
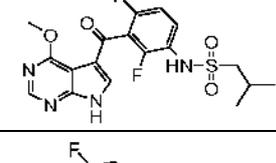
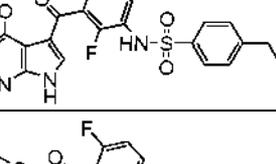
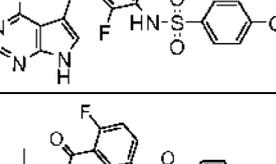
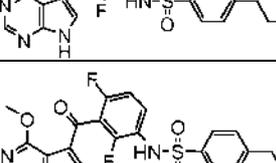
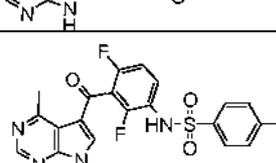
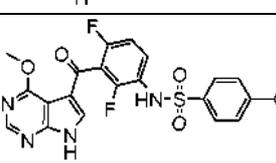
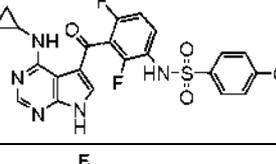
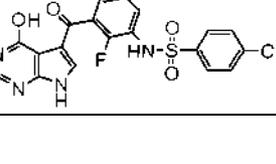
En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, III y IIIa, R¹ es alquilo inferior, cicloalquilo sustituido opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados entre halógeno o alquilo inferior, heterocicloalquilo, heteroarilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior o alcoxi inferior, fenilo sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes seleccionados de entre alcoxi inferior, halógeno, alcoxi inferior, haloalquilo, haloalcoxi o CN. En algunas realizaciones, R¹ es metilo, propilo, isobutilo, 2-metilpropilo, CF₃, CF₃CH₂-, CHF₂CH₂-, 4-trifluorofenilo, 2-trifluorofenilo, 3-trifluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 4-propilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 5-metoxi-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo, 4-metoxi-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, dialquilamino, 1-pirrolidino, 1-piperidino, 1-piperidinilo, 4-morfolino, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1-etil-4-pirazolilo, 1-metil-3-pirazolilo, 1-etil-3-pirazolilo, 6-metil-3-piridilo, 5-metil-3-piridilo, 4-metil-3-piridilo o 2-metil-3-piridilo. En una realización adicional, R¹ es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo o fenilo sustituido con 4-alquilo inferior, en la que alquilo inferior está sustituido opcionalmente con uno o más fluoros. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, III y IIIa descritas en el presente documento.

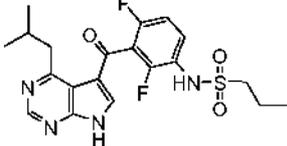
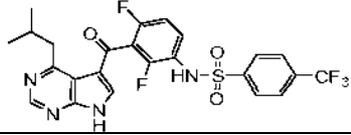
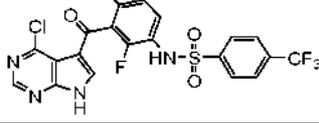
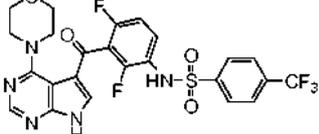
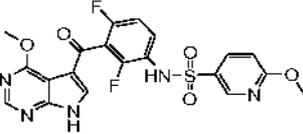
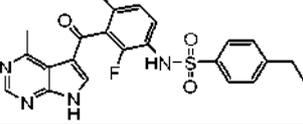
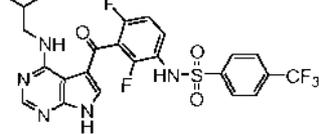
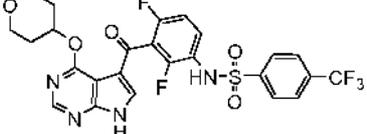
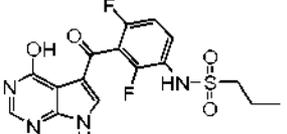
En un grupo en particular de realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, III y IIIa, Y es -NR³R⁴, en las que R³ y R⁴ se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de tres a siete miembros que tiene 0-1 heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, en las que los átomos de nitrógeno o azufre están opcionalmente oxidados. En determinados casos, Y es 1-aziridinilo, 1-azetidino, 1-pirrolidino, 1-piperidino, 1-morfolino o 1-azepano. Todas las demás variables son como se define en cualquiera de los compuestos de las fórmulas I, III y IIIa descritas en el presente documento.

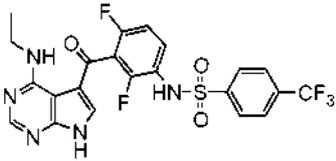
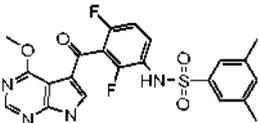
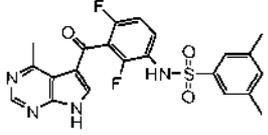
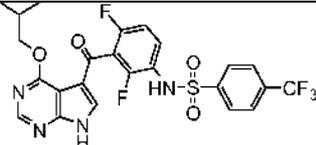
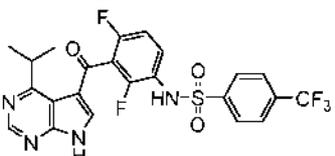
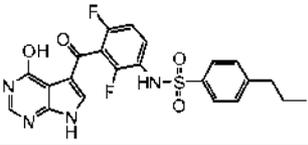
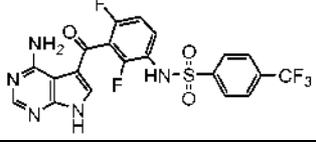
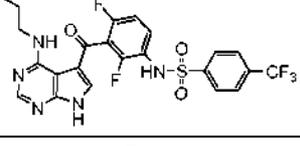
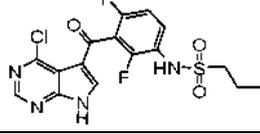
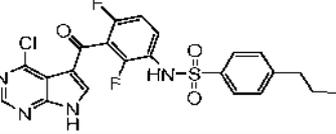
En diversos aspectos y realizaciones, se proporcionan los compuestos mostrados en la tabla I más adelante y/o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mostrados en la tabla I. Algunos de los números de compuesto de los compuestos de la tabla I se marcan con un asterisco (*). Los compuestos marcados no están dentro del alcance de la invención reivindicada y todas las referencias relacionadas con estos compuestos se deben interpretar en el presente documento como tales.

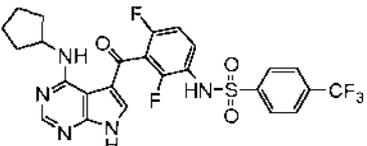
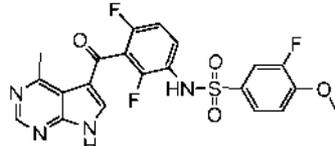
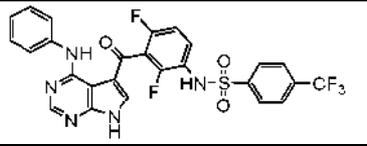
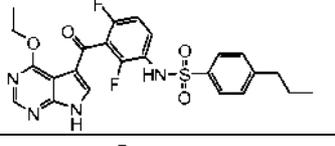
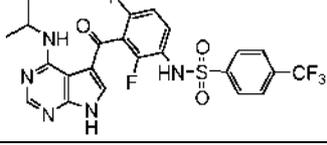
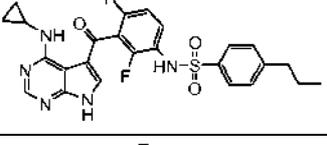
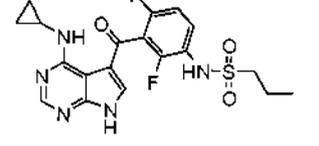
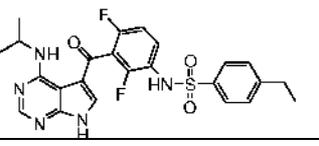
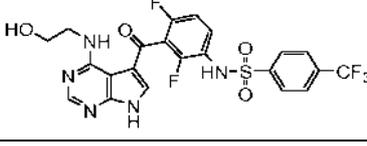
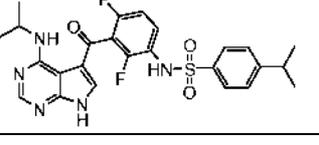
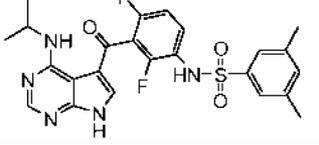
Tabla I

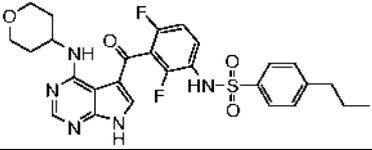
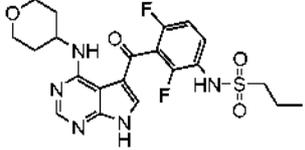
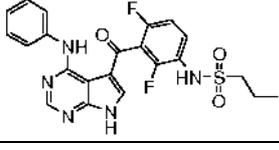
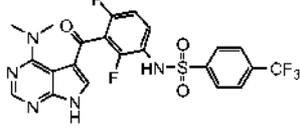
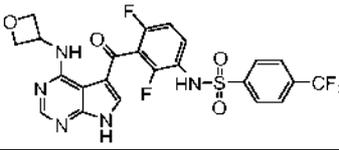
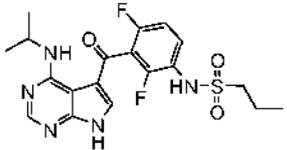
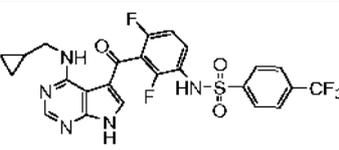
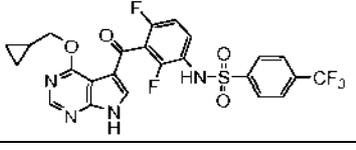
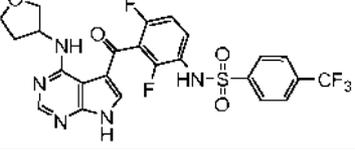
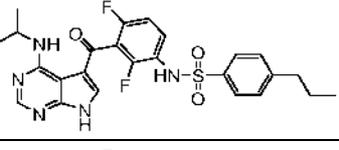
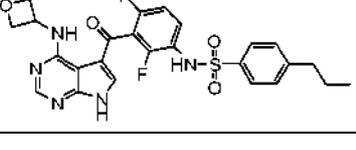
| N.º de comp. | Estructura | Nombre | EM |
|--------------|---|---|-------|
| P-1001* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 496,9 |

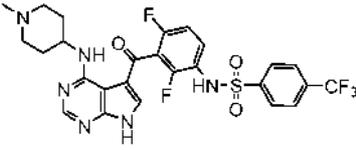
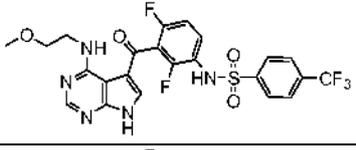
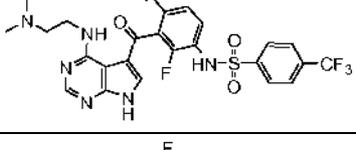
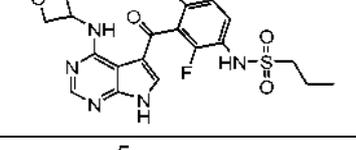
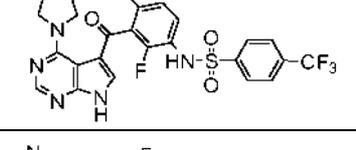
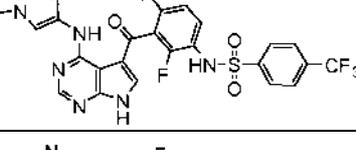
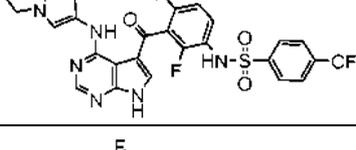
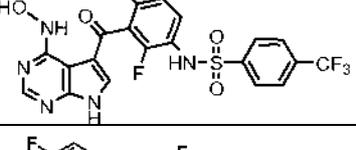
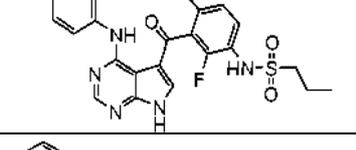
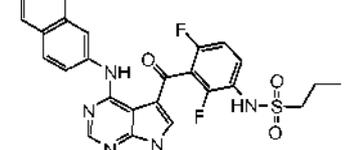
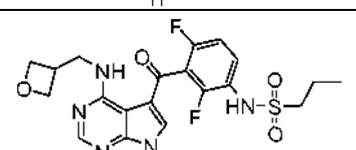
| | | | |
|---------|---|---|--------|
| P-1002* |  | [3-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 424,9 |
| P-1003* |  | [2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico | 409,3 |
| P-1004* |  | [2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico | 425,1 |
| P-1005* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propilbencenosulfonamida | 486,95 |
| P-1006* |  | N-[3-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 526,95 |
| P-1007* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propilbencenosulfonamida | 470,95 |
| P-1008* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etilbencenosulfonamida | 473,0 |
| P-1009* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropilbencenosulfonamida | 471,3 |
| P-1010* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropilbencenosulfonamida | 486,8 |
| P-1011 |  | N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 537,8 |
| P-1012* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 499,0 |

| | | | |
|---------|---|---|-----------------|
| P-1013 |  | N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-7H-[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 581,8;5 82,0 |
| P-1014* |  | [2,4-difluoro-3-(4-isobutil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 436,7 |
| P-1015* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 538,6 |
| P-1016* |  | N-[3-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 516,9 |
| P-1017 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-morfolin-4-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 567,8 |
| P-1018* |  | [2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 6-metoxi-piridina-3-sulfónico | 476,0 |
| P-1019* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etilbencenosulfonamida | 457,2 |
| P-1020 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 554,4; 554,0 |
| P-1021* |  | N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 581,2 |
| P-1022* |  | [2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 397,0 |
| P-1023* |  | N-[3-(4-ciano-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 508,1 |

| | | | |
|---------|---|---|--------|
| P-1024 |  | N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 525,95 |
| P-1025* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3,5-dimetilbencenosulfonamida | 473,0 |
| P-1026 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 512,0 |
| P-1027* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3,5-dimetilbencenosulfonamida | 456,95 |
| P-1028* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 553,2 |
| P-1029* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 525,2 |
| P-1030* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propilbencenosulfonamida | 472,9 |
| P-1031 |  | N-[3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 497,9 |
| P-1032 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 539,95 |
| P-1033* |  | [3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 414,8 |
| P-1034* |  | N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-propilbencenosulfonamida | 490,9 |

| | | | |
|---------|---|---|--------|
| P-1035 |  | N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 566,3 |
| P-1036* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-4-metoxibencenosulfonamida | 477,0 |
| P-1037 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 573,9 |
| P-1038* |  | N-[3-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-propilbencenosulfonamida | 501,0 |
| P-1039 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 540,0 |
| P-1040 |  | N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-propilbencenosulfonamida | 512,0 |
| P-1041 |  | [3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 435,95 |
| P-1042 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etilbencenosulfonamida | 500,27 |
| P-1043 |  | N-[2,4-difluoro-3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 541,95 |
| P-1044 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropilbencenosulfonamida | 514,0 |
| P-1045 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3,5-dimetilbencenosulfonamida | 500,05 |

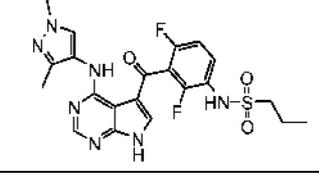
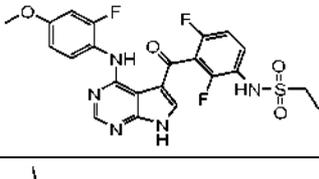
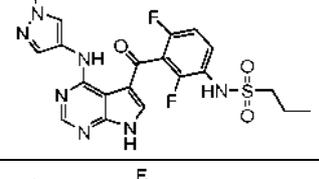
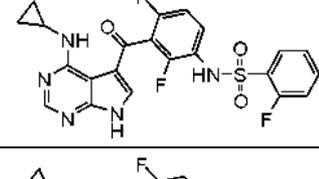
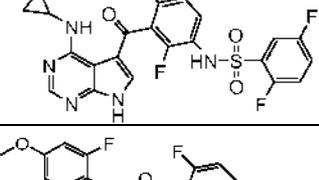
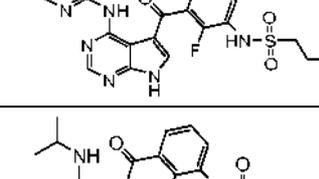
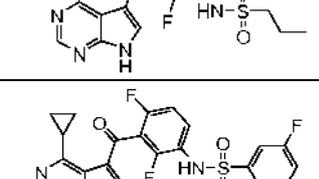
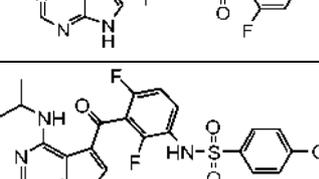
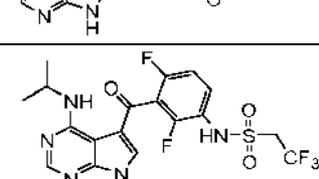
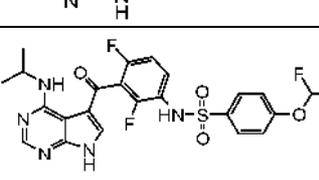
| | | | |
|----------|---|---|--------|
| P-1046 |  | N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-propilbencenosulfonamida | 556,0 |
| P-1047 |  | {2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidropirano-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 479,95 |
| P-1048 |  | [2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 473,95 |
| P-1049 |  | N-[3-(4-dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 525,95 |
| P-1050 |  | N-(2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 554,0 |
| P-1051 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 437,95 |
| P-1052 |  | N-[3-[4-(ciclopropilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 552,2 |
| P-1053 * |  | N-[3-(4-ciclopropilmetoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 553,2 |
| P-1054 |  | N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 568,0 |
| P-1055 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propilbencenosulfonamida | 514,0 |
| P-1056 |  | N-(2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-propilbencenosulfonamida | 528,0 |

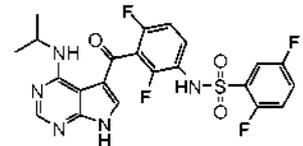
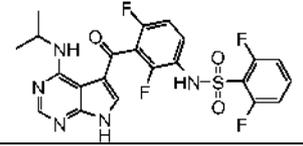
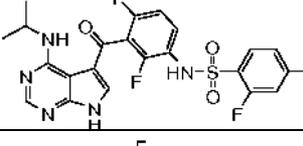
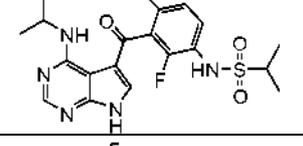
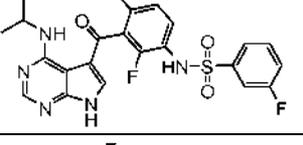
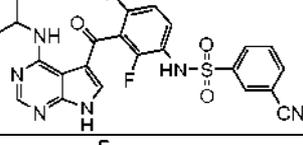
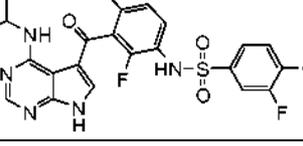
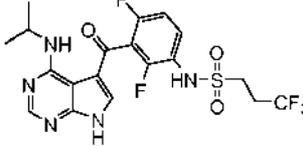
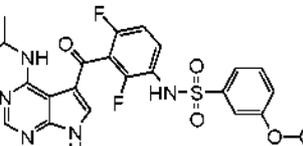
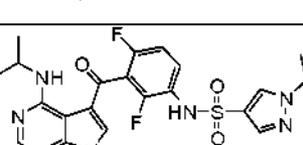
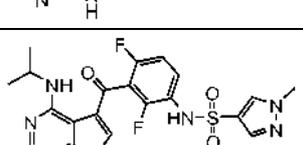
| | | | |
|---------|---|--|--------|
| P-1057 |  | N-(2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 595,0 |
| P-1058 |  | N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 556,3 |
| P-1059 |  | N-(3-[4-(2-dimetilaminoetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 569,5 |
| P-1060 |  | (2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 451,95 |
| P-1061 |  | N-(2,4-difluoro-3-(4-pirrolidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 552,5 |
| P-1062 |  | N-(2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 578,1 |
| P-1063 |  | N-(3-[4-(1-etil-1-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 592,5 |
| P-1064* |  | N-(2,4-difluoro-3-(4-hidroxiamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida | 513,9 |
| P-1065 |  | (2,4-difluoro-3-[4-(4-fluorofenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 490,0 |
| P-1067 |  | (2,4-difluoro-3-[4-(naftalen-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 522,25 |
| P-1068 |  | (2,4-difluoro-3-[4-[(oxetan-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 513,9 |

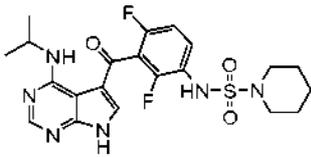
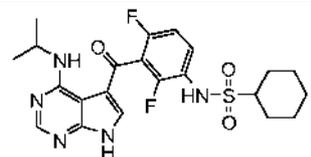
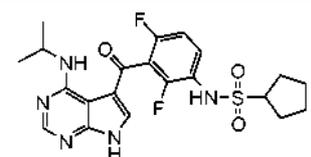
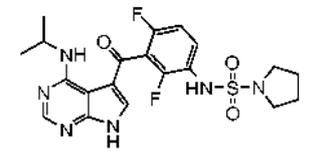
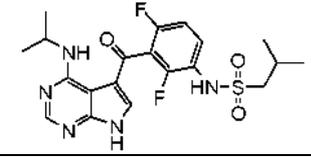
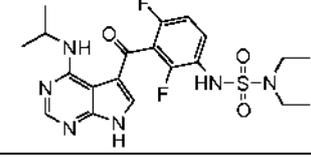
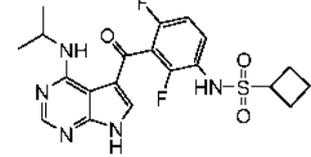
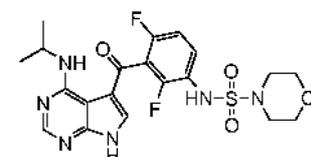
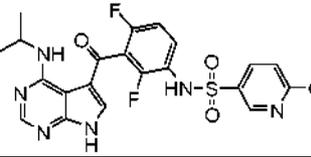
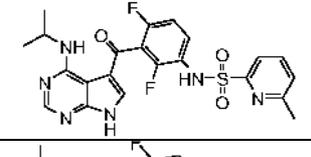
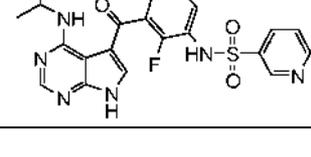
| | | | |
|---------|--|---|-------------|
| P-1069 | | N-(2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-2,5-dimetilbencenosulfonamida | 559,9 |
| P-1070* | | N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida | 448,9 |
| P-1071* | | N-[3-(4-cloro-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-2-fluorobencenosulfonamida | 466,9/468,9 |
| P-1072 | | {2,4-difluoro-3-[4-naftalen-1-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 522,0 |
| P-1073 | | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida | 490,0 |
| P-1074 | | [3-(4-bencilamino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 486,5 |
| P-1075 | | [2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 438,0 |
| P-1076 | | {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-4-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 473,0 |
| P-1077 | | {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-2-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 473,0 |
| P-1078 | | {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 473,0 |

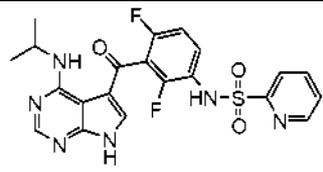
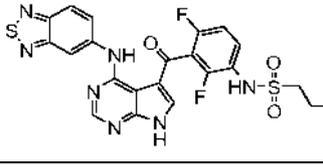
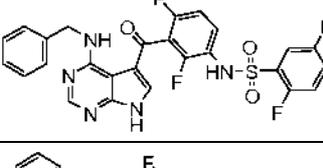
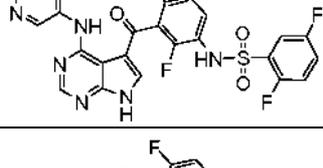
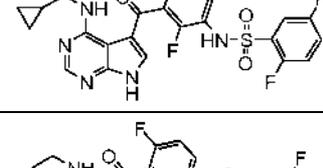
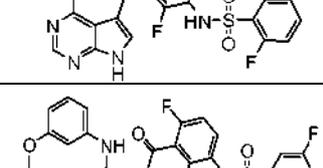
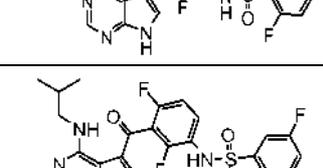
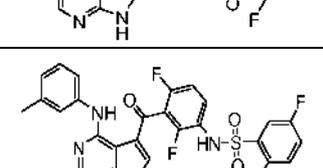
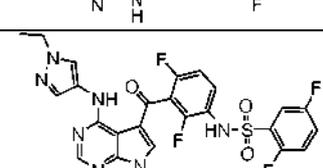
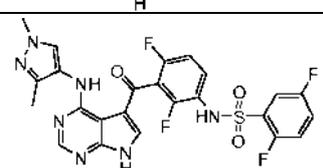
| | | | |
|--------|--|---|-------|
| P-1079 | | {3-[4-(ciclopropilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 450,0 |
| P-1080 | | {3-[4-(1-bencil-pirrolidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 555,5 |
| P-1081 | | [3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 464,0 |
| P-1082 | | [3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 424,0 |
| P-1083 | | {3-[4-(3-dimetilaminofenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 515,5 |
| P-1084 | | {3-[4-(3-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 506,0 |
| P-1085 | | {2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxifenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 502,5 |
| P-1086 | | {2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxietilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 454,0 |
| P-1087 | | {3-[4-(4-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 506,0 |
| P-1088 | | [2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 452,0 |
| P-1089 | | {2,4-difluoro-3-[4-(4-trifluorometilfenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 540,5 |

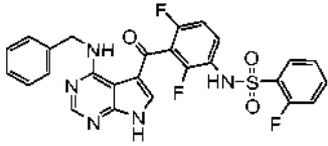
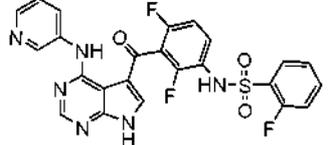
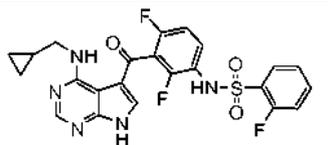
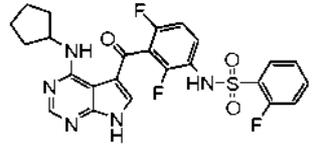
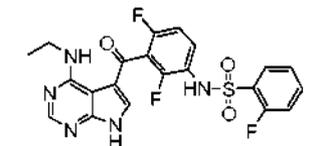
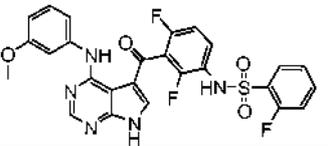
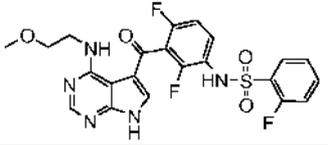
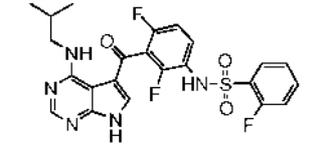
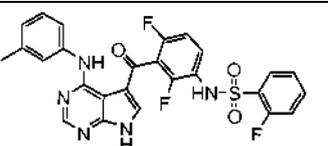
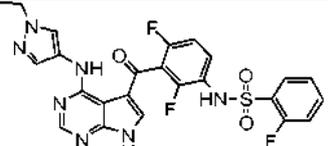
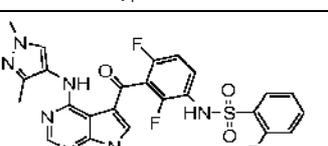
| | | | |
|--------|--|---|-------|
| P-1090 | | {2,4-difluoro-3-[4-(6-metoxipiridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 503,0 |
| P-1091 | | {2,4-difluoro-3-[4-(3-trifluorometilfenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 540,5 |
| P-1092 | | [2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 486,5 |
| P-1093 | | [2,4-difluoro-3-(4-p-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 486,5 |
| P-1094 | | {2,4-difluoro-3-[4-(3-fluorofenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 490,5 |
| P-1095 | | {3-[4-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 507,5 |
| P-1096 | | {2,4-difluoro-3-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 557,5 |
| P-1097 | | {2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 466,5 |
| P-1098 | | [2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 410,0 |
| P-1099 | | {3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 490,5 |

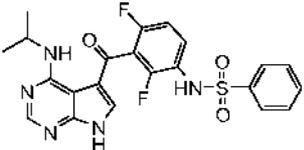
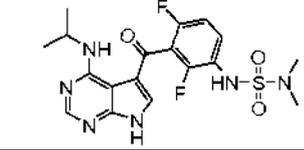
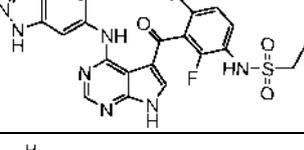
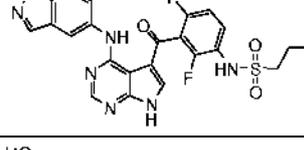
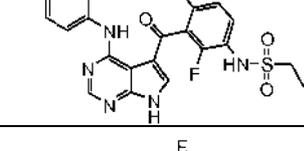
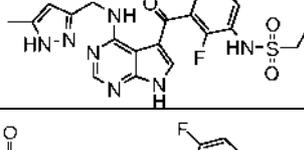
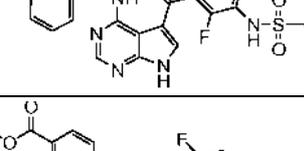
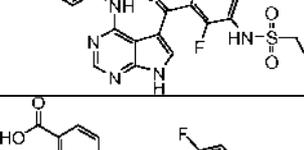
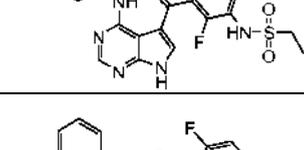
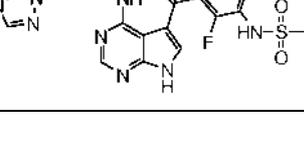
| | | | |
|---------|---|---|-------|
| P-1100 |  | {3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 490,5 |
| P-1101 |  | {2,4-difluoro-3-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 520,5 |
| P-1102 |  | {2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 476,0 |
| P-1103 |  | N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-2-fluorobencenosulfonamida | 488,0 |
| P-1104 |  | N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida | 506,0 |
| P-1105 |  | {2,4-difluoro-3-[4-(3-fluoro-5-metoxi-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 521,0 |
| P-1106 |  | [2-fluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 420,0 |
| P-1107* |  | N-[3-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida | 491,4 |
| P-1108 |  | 4-ciano-N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida | 497,5 |
| P-1109 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoroetanosulfónico | 478,0 |
| P-1110 | | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-difluorometoxibencenosulfonamida | 538,5 |

| | | | |
|--------|---|--|-------|
| P-1111 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida | 508,0 |
| P-1112 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluorobencenosulfonamida | 508,0 |
| P-1113 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,4-difluorobencenosulfonamida | 508,0 |
| P-1114 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-2-sulfónico | 438,0 |
| P-1115 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluorobencenosulfonamida | 490,5 |
| P-1116 |  | 3-ciano-N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida | 497,5 |
| P-1117 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-4-metoxibencenosulfonamida | 520,5 |
| P-1118 |  | 2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfónico | 492,0 |
| P-1119 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-difluorometoxibencenosulfonamida | 538,5 |
| P-1120 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 1-etil-1H-pirazol-4-sulfónico | 490,5 |
| P-1121 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico | 476,0 |

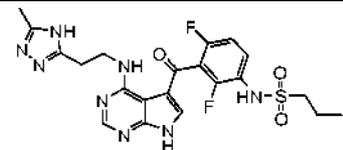
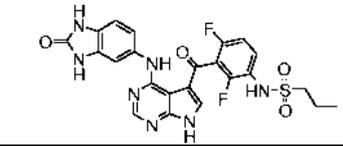
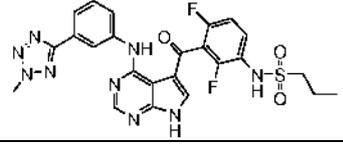
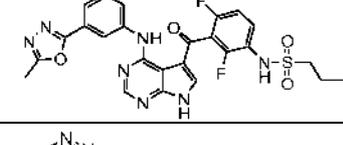
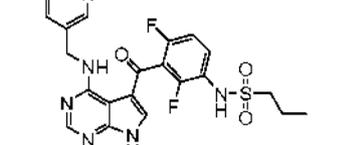
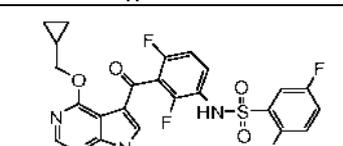
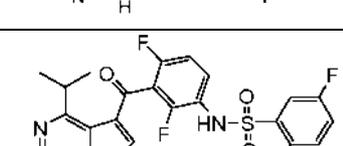
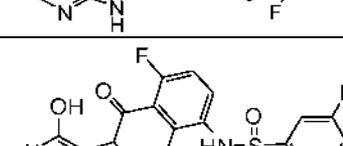
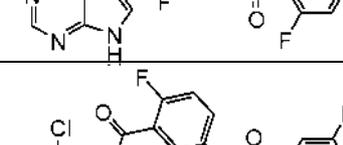
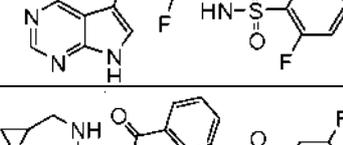
| | | | |
|--------|---|--|-------|
| P-1122 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piperidin-1-sulfónico | 479,0 |
| P-1123 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclohexanosulfónico | 478,0 |
| P-1124 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclopentanosulfónico | 464,0 |
| P-1125 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido pirrolidin-1-sulfónico | 465,0 |
| P-1126 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metilpropano-1-sulfónico | 452,0 |
| P-1127 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido dietilamino-1-sulfónico | 467,5 |
| P-1128 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclobutanosulfónico | 450,0 |
| P-1129 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido morfolino-4-sulfónico | 481,0 |
| P-1130 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 6-metoxipiridin-3-sulfónico | 503,0 |
| P-1131 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 6-metilpiridin-2-sulfónico | 487,5 |
| P-1132 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piridin-3-sulfónico | 473,0 |

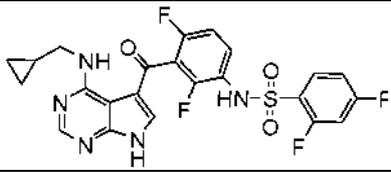
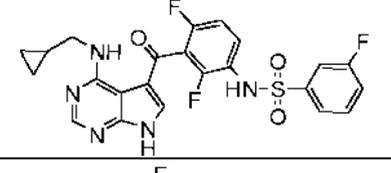
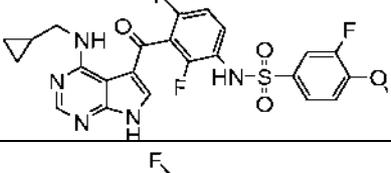
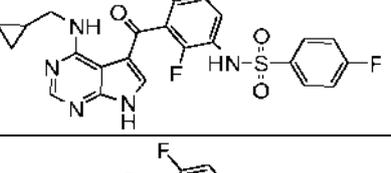
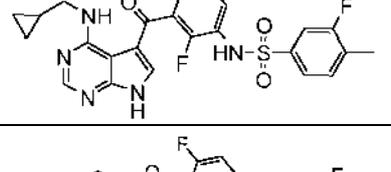
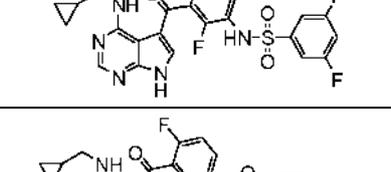
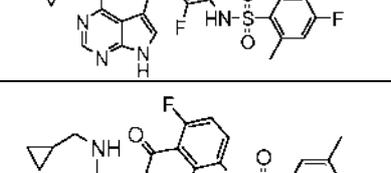
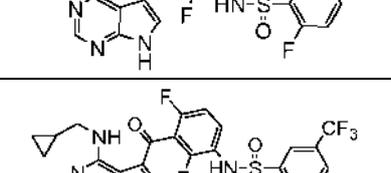
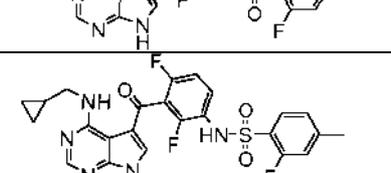
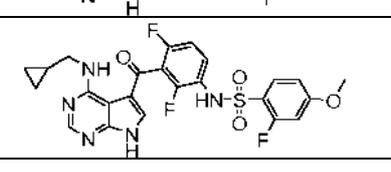
| | | | |
|--------|---|--|-------|
| P-1133 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piridin-2-sulfónico | 473,0 |
| P-1134 |  | {3-[4-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 530,0 |
| P-1135 |  | N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 556,0 |
| P-1136 |  | N-{2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 543,5 |
| P-1137 |  | N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 520,5 |
| P-1138 |  | N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 494,0 |
| P-1139 |  | N-{2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 572,0 |
| P-1140 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 522,0 |
| P-1141 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 556,0 |
| P-1142 |  | N-{3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 560,0 |
| P-1143 |  | N-{3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 560,0 |

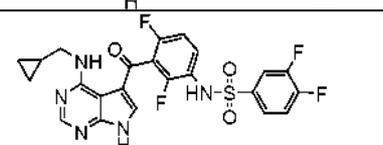
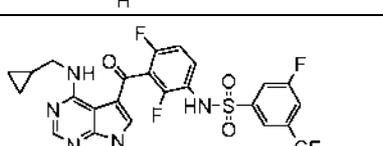
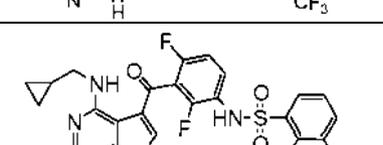
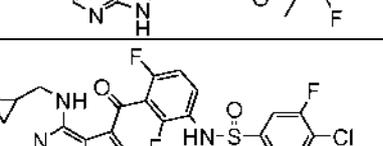
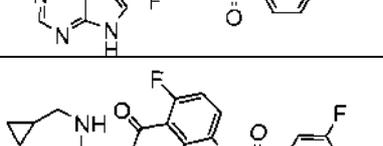
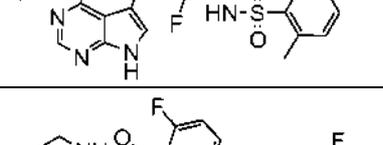
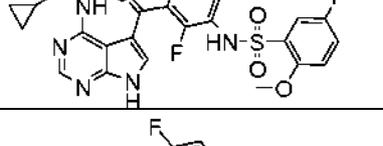
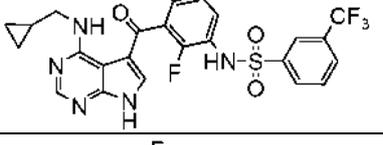
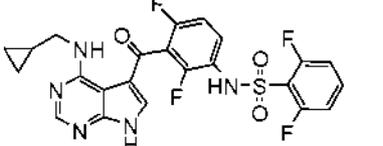
| | | | |
|--------|---|--|-------|
| P-1144 |  | N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida | 538,5 |
| P-1145 |  | N-(2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | 525,5 |
| P-1146 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | 502,0 |
| P-1147 |  | N-(3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | 516,5 |
| P-1148 |  | N-(3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | 476,0 |
| P-1149 |  | N-(2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | 554,0 |
| P-1150 |  | N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | 506,0 |
| P-1151 |  | N-(2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | 504,0 |
| P-1152 |  | N-(2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | 538,5 |
| P-1153 |  | N-(3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | 542,0 |
| P-1154 |  | N-(3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | 542,0 |

| | | | |
|--------|---|--|--------------------------------|
| P-1155 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida | 472,5 |
| P-1156 |  | [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido dimetilamina-1-sulfónico | 439,0 |
| P-1157 |  | {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-6-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 512,0 |
| P-1158 |  | {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 512,0 |
| P-1159 |  | {2,4-difluoro-3-[4-(4-hidroxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 489,1 |
| P-1160 |  | (2,4-difluoro-3-{4-[(5-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 488,0 [M - H ⁺] |
| P-1161 |  | Ácido 3-({5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-metil)-benzoico | 530,0 |
| P-1162 |  | Éster metílico de ácido 4-{5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico | 530,0 |
| P-1163 |  | Ácido 4-{5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico | 516,0 |
| P-1164 |  | {2,4-difluoro-3-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 539,5 |

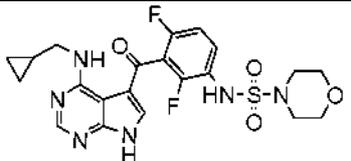
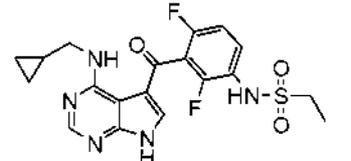
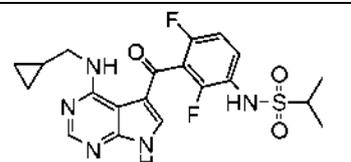
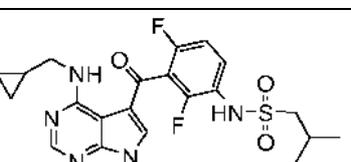
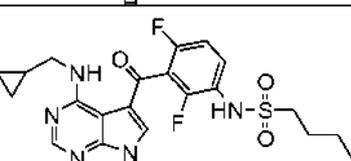
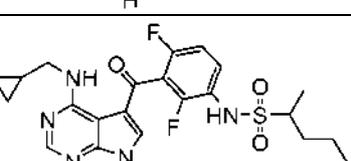
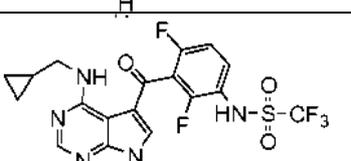
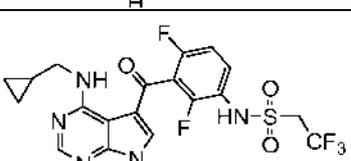
| | | | |
|--------|--|--|-------|
| P-1165 | | {2,4-difluoro-3-[4-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 539,5 |
| P-1166 | | (2,4-difluoro-3-{4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 487,5 |
| P-1167 | | {2,4-difluoro-3-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 505,0 |
| P-1168 | | {2,4-difluoro-3-[4-(3-piridin-3-il-propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 515,5 |
| P-1169 | | {2,4-difluoro-3-[4-(3-hidroxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 488,0 |
| P-1170 | | (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 553,5 |
| P-1171 | | (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 554,0 |
| P-1172 | | (2,4-difluoro-3-{4-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 539,5 |
| P-1173 | | (3-{4-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 528,0 |
| P-1174 | | {3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 528,0 |
| P-1175 | | {3-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 514,5 |

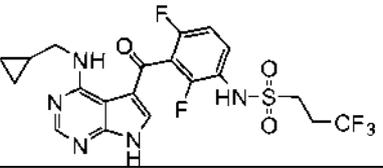
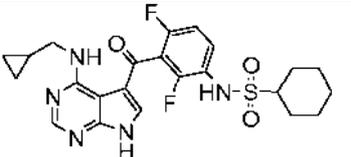
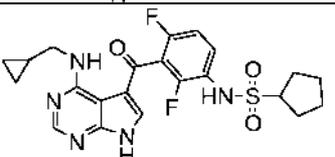
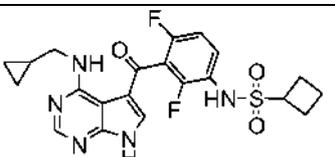
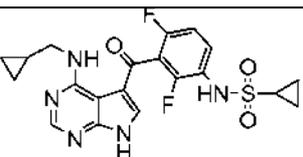
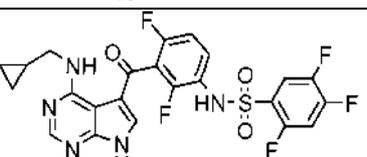
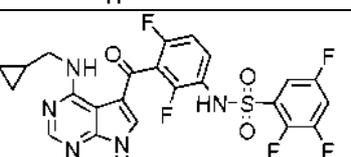
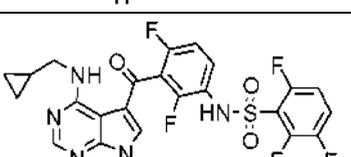
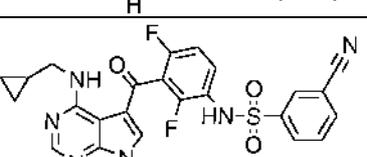
| | | | |
|---------|---|---|-------|
| P-1176 |  | (2,4-difluoro-3-{4-[2-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 505,0 |
| P-1177 |  | {2,4-difluoro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 528,0 |
| P-1178 |  | (2,4-difluoro-3-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 554,0 |
| P-1179 |  | (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 554,0 |
| P-1180 |  | ácido propano-1-sulfónico (2,4-difluoro-3-{4-[(piridazin-4-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico | 488,0 |
| P-1181* |  | N-[3-(4-ciclopropilmetoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 521,0 |
| P-1182* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 493,0 |
| P-1183* |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 466,9 |
| P-1184* |  | N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | |
| P-1185 |  | N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2-fluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 502,0 |

| | | | |
|--------|---|---|-------|
| P-1186 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,4-difluoro-bencenosulfonamida | 520,5 |
| P-1187 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-3-fluoro-bencenosulfonamida | 502,0 |
| P-1188 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-3-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida | |
| P-1189 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-4-fluoro-bencenosulfonamida | 502,0 |
| P-1190 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-3-fluoro-4-metil-bencenosulfonamida | 516,5 |
| P-1191 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-3,5-difluoro-bencenosulfonamida | 520,5 |
| P-1192 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-4-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida | 516,5 |
| P-1193 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida | 516,5 |
| P-1194 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonamida | 570,5 |
| P-1195 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-4-metil-bencenosulfonamida | 516,5 |
| P-1196 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida | 532,0 |

| | | | |
|--------|---|--|-------|
| P-1197 |  | 5-cloro-N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | |
| P-1198 |  | 3-cloro-N-3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida | 536,0 |
| P-1199 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-3,4-difluoro-bencenosulfonamida | 520,5 |
| P-1200 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-3-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonamida | 570,5 |
| P-1201 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-3-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida | 516,5 |
| P-1202 |  | 4-cloro-N-3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-3-fluoro-bencenosulfonamida | 536,0 |
| P-1203 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida | 516,5 |
| P-1204 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-5-fluoro-2-metoxi-bencenosulfonamida | 532,0 |
| P-1205 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-3-trifluorometil-bencenosulfonamida | 552,5 |
| P-1206 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,6-difluoro-bencenosulfonamida | 520,5 |
| P-1207 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-bencenosulfonamida | 484,5 |

| | | | |
|---------|--|--|-------|
| P-1208 | | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido piridin-2-sulfónico | 485,5 |
| P-1209 | | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido 4-metil-piridin-2-sulfónico | |
| P-1210* | | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido 6-fluoro-piridin-2-sulfónico | |
| P-1211 | | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido piridin-3-sulfónico | |
| P-1212* | | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido 4-cloro-piridin-3-sulfónico | |
| P-1213* | | {3-[2-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido 4-cloro-piridin-3-sulfónico | 519,0 |
| P-1214 | | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico | 488,5 |
| P-1215 | | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido N,N-dimetil-amino-sulfónico | 451,0 |
| P-1216 | | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido N,N-dietil-amino-sulfónico | 479,0 |
| P-1217 | | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido pirrolidin-1-sulfónico | |

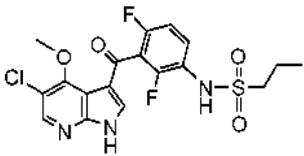
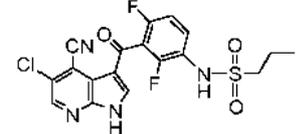
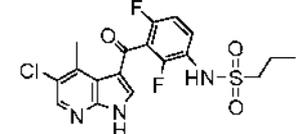
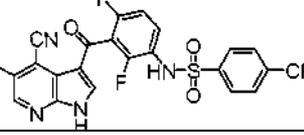
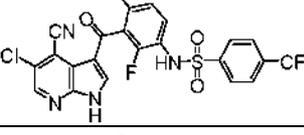
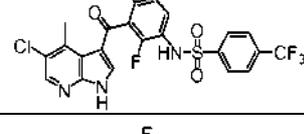
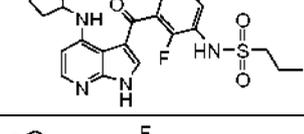
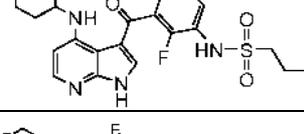
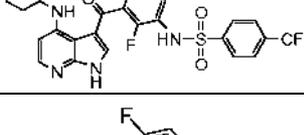
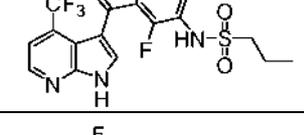
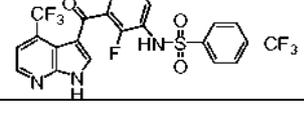
| | | | |
|--------|---|--|-------|
| P-1218 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido morfolino-4-sulfónico | 493,5 |
| P-1219 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido tetrahidro-piran-4-sulfónico | |
| P-1220 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido etanosulfónico | |
| P-1221 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-2-sulfónico | 450,0 |
| P-1222 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido butano-2-sulfónico | |
| P-1223 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico | 464,0 |
| P-1224 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido butano-1-sulfónico | 464,0 |
| P-1225 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido pentano-2-sulfónico | 478,0 |
| P-1226 |  | N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida | |
| P-1227 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido 2,2,2,-trifluoroetanosulfónico | 490,0 |

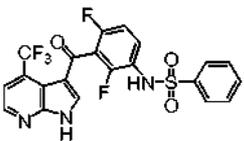
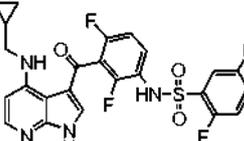
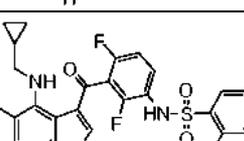
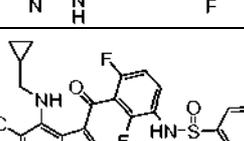
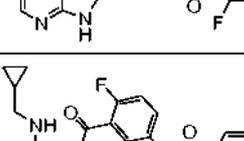
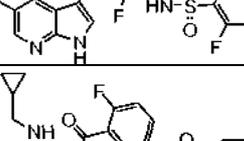
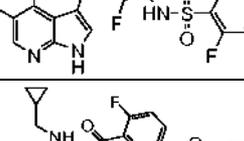
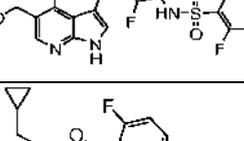
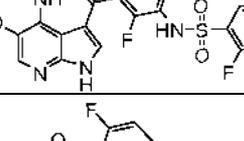
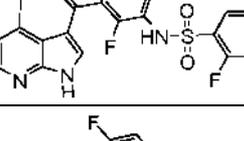
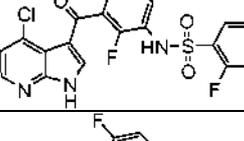
| | | | |
|---------|---|---|-------|
| P-1228 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido 3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfónico | 504,0 |
| P-1229 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido ciclohexanosulfónico | 490,5 |
| P-1230 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido ciclopentanosulfónico | 476,0 |
| P-1231 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido ciclobutanosulfónico | 462,5 |
| P-1232 |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico | 448,0 |
| P-1233* |  | {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido 4,4,-difluorociclohexanosulfónico | |
| P-1234 |  | N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,4,5-trifluoro-b encenosulfonamida | 538,5 |
| P-1235 |  | N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,3,5-trifluoro-bencenosulfonamida | 538,5 |
| P-1236 |  | N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,3,6-trifluoro-bencenosulfonamida | 538,5 |
| P-1237 |  | 3-ciano-N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]bencenosulfonamida | 509,0 |

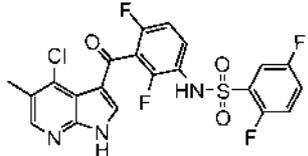
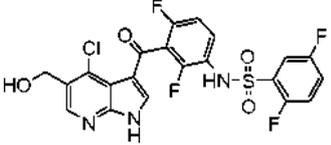
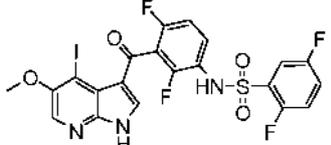
| | | | |
|--------|--|--|-------|
| P-1238 | | N-[3-[4-(ciclopropilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-6-metoxipiridin-3-sulfonamida | |
| P-1239 | | N-[3-[4-[(1R)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida | 534,5 |
| P-1240 | | N-[3-[4-[(1S)-1-ciclopropiletil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida | 534,5 |
| P-1241 | | N-[3-[4-(ciclopropilmetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2-fluoro-4-metil-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida | |

En el presente documento se describen los compuestos mostrados en la tabla II a continuación, y/o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mostrados en la tabla II. Los compuestos de la tabla II a continuación se dan como compuestos de referencia solamente y no se encuentran dentro del alcance de la invención reivindicada; cualquier referencia que se haga a continuación a los compuestos enumerados en la tabla II debe interpretarse como tal.

| | | | |
|--------|--|--|-----------------|
| P-2001 | | [3-(4-cloro-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 427,9/ 429,9 |
| P-2002 | | [3-(4-cloro-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluorofenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 443,9/ 446,1 |
| P-2003 | | [3-(4-ciano-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 421,4 |
| P-2004 | | [3-(4-cloro-5-ciano-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 439,1 |
| P-2005 | | [3-(5-ciano-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 435,1 |

| | | | |
|--------|---|---|-----------------|
| P-2006 |  | [3-(5-cloro-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 444,1 |
| P-2007 |  | [3-(5-cloro-4-ciano-1H-pirrolo[2,3b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 437,4/ 439,5 |
| P-2008 |  | [3-(5-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 428,1/ 430,1 |
| P-2009 |  | N-[3-(4-ciano-5-fluoro-1H-pirrolo [2,3 -b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida | 523,3 |
| P-2010 |  | N-[3-(5-cloro-4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida | 539,3/ 541,3 |
| P-2011 |  | N-[3-(5-cloro-4-metil-1H-pirrolo [2,3 -b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida | 530,0/ 532,4 |
| P-2012 |  | [3-(4-ciclopentilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 463,8 |
| P-2013 |  | {2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico | 479,1 |
| P-2014 |  | N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida | 581,4 |
| P-2015 |  | [2,4-difluoro-3-(4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico | 447,9 |
| P-2016 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-trifluorometil-1 H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida | 549,9 |

| | | | |
|--------|---|--|-----------------|
| P-2017 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-trifluorometil-1 H-pirrolo [2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida | 481,9 |
| P-2018 |  | N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 519,1 |
| P-2019 |  | N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 535,1 |
| P-2020 |  | N-{3-[5-ciano-4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 544,0 |
| P-2021 |  | N-{3-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | - |
| P-2022 |  | N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | - |
| P-2023 |  | N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-hidroximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | - |
| P-2024 |  | N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | - |
| P-2025 |  | N-[2,4-difluoro-3-(5-fluoro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 593,8 |
| P-2026 |  | N-{3-(4-cloro-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | 508,9/ 510,9 |
| P-2027 |  | N-{3-(5-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | - |

| | | | |
|--------|---|--|--|
| P-2028 |  | N-[3-(4-cloro-5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | |
| P-2029 |  | N-[3-(4-cloro-5-hidroximetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | |
| P-2030 |  | N-[2,4-difluoro-3-(4-yodo-5-metoxi-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida | |

En una realización de los compuestos contemplados en el presente documento, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1011**),
N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1013**),
10 N-[2,4-difluoro-3-(4-morfolin-4-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1017**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1020**),
N-[3-(4-etilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1024**),
15 N-[2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1026**),
N-[3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1031**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1032**),
20 N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1035**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1037**),
25 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1039**),
N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1040**),
30 [3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1041**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida (**P-1042**),
N-[2,4-difluoro-3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida (**P-1043**),
35 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-1044**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3,5-dimetil-bencenosulfonamida (**P-1045**),
40 N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1046**),
[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1047**),
[2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1048**),
45 N-[3-(4-dimetilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1049**),

- N-{2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1050)**,
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1051)**,
- 5 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1052)**,
 N-{2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1054)**,
- 10 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida **(P-1055)**,
 N-{2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-4-propil-bencenosulfonamida **(P-1056)**,
 N-{2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1057)**,
- 15 N-{2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-4-trifluorometilbencenosulfonamida **(P-1058)**,
 N-{3-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1059)**,
- 20 {2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1060)**,
 N-[2,4-difluoro-3-(4-pirrolidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1061)**,
 N-{2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1 H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil} -4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1062)**,
- 25 N-{3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1063)**,
 N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxiamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1064)**,
- 30 {2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1065)**,
 [2,4-difluoro-3-(4-hidrazino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1066)**,
 {2,4-difluoro-3-[4-(naftalen-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1067)**,
- 35 (2,4-difluoro-3-{4-[(oxetan-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil} -fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1068)**,
- N-{2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida **(P-1069)**,
- 40 {2,4-difluoro-3-[4-(naftalen-1-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1072)**,
- N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida **(P-1073)**,
- 45 [3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1074)**,
- [2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1075)**,
- {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1076)**,
- 50 {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1077)**,
- {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1078)**,
- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1079)**,
- 55 {3-[4-(1-bencil-pirrolidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1080)**,
- [3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1081)**,
- 60 [3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1082)**,
- {3-[4-(3-dimetilamino-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1083)**,
- {3-[4-(3-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1084)**,
- 65 {2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1085)**,

- {2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1086**),
 {3-[4-(4-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1087**),
 5 [2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1088**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1089**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1090**),
 10 {2,4-difluoro-3-[4-(3-trifluorometil-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1091**),
 {2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1092**),
 15 {2,4-difluoro-3-(4-p-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1093**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1094**),
 {3-[4-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1095**),
 20 {2,4-difluoro-3-[4-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1096**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1097**),
 25 {2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1098**),
 {3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1099**),
 {3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1100**),
 30 {2,4-difluoro-3-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1101**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1102**),
 35 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1103**),
 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1104**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-fluoro-5-metoxi-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1105**),
 40 [2-fluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1106**),
 4-ciano-N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-1108**),
 45 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoroetanosulfónico (**P-1109**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-difluorometoxi-bencenosulfonamida (**P-1110**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1111**),
 50 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1112**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1113**),
 55 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-2-sulfónico (**P-1114**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1115**),
 3-ciano-N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-1116**),
 60 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida (**P-1117**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfónico (**P-1118**),
 65 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-difluorometoxi-bencenosulfonamida (**P-1119**),

- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 1-etil-1H-pirazol-4-sulfónico (**P-1120**),
- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (**P-1121**),
- 5 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piperidin-1-sulfónico (**P-1122**),
- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclohexanosulfónico (**P-1123**),
- 10 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclopentanosulfónico (**P-1124**),
- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido pirrolidin-1-sulfónico (**P-1125**),
- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**P-1126**),
- 15 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido dietilamino-1-sulfónico (**P-1127**),
- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclobutanosulfónico (**P-1128**),
- 20 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido morfolino-4-sulfónico (**P-1129**),
- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 6-metoxi-piridin-3-sulfónico (**P-1130**),
- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-sulfónico (**P-1131**),
- 25 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piridin-3-sulfónico (**P-1132**),
- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piridin-2-sulfónico (**P-1133**),
- 30 {3-[4-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1134**),
- N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1135**),
- N-[2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1136**),
- 35 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1137**),
- N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1138**),
- 40 N-[2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1139**),
- N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1140**),
- N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1141**),
- 45 N-[3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida (**P-1142**),
- N-[3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1143**),
- 50 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1144**),
- N-[2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1145**),
- N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1146**),
- 55 N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1147**),
- N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1148**),
- N-[2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1149**),
- 60 N-[2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1150**),
- N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1151**),
- 65 N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1152**),
- N-[3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-

- bencenosulfonamida (**P-1153**),
 N-{3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-
 bencenosulfonamida (**P-1154**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-1155**),
 5 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido dimetilamina-1-
 sulfónico (**P-1156**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-6-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-
 sulfónico (**P-1157**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-
 10 sulfónico (**P-1158**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(4-hidroxi-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-
 sulfónico (**P-1159**),
 (2,4-difluoro-3-{4-[(5-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido
 propano-1-sulfónico (**P-1160**),
 15 ácido 3-({5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-metil}-benzoico
 (**P-1161**),
 éster metílico del ácido 4-{5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-
 ilamino}-benzoico (**P-1162**),
 ácido 4-{5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-benzoico
 20 (**P-1163**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido
 propano-1-sulfónico (**P-1164**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-
 sulfónico (**P-1165**),
 25 (2,4-difluoro-3-{4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-
 sulfónico (**P-1166**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido
 propano-1-sulfónico (**P-1167**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-piridin-3-il-propilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-
 30 sulfónico (**P-1168**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-hidroxi-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-
 sulfónico (**P-1169**),
 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida
 de ácido propano-1-sulfónico (**P-1170**),
 35 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido
 propano-1-sulfónico (**P-1171**),
 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido
 propano-1-sulfónico (**P-1172**),
 (3-{4-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida de
 40 ácido propano-1-sulfónico (**P-1173**),
 {3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ *6*-tiopiran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-
 amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1174**),
 {3-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ *6*-tiofen-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-
 amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1175**),
 45 (2,4-difluoro-3-{4-[2-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de
 ácido propano-1-sulfónico (**P-1176**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-
 amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1177**),
 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de
 50 ácido propano-1-sulfónico (**P-1178**),
 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de
 ácido propano-1-sulfónico (**P-1179**),
 (2,4-difluoro-3-{4-[(piridazin-4-ilmetil)-amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-
 1-sulfónico (**P-1180**),
 55 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2-fluoro-fenil}-2,5-difluoro-
 bencenosulfonamida (**P-1185**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,4-difluoro-
 bencenosulfonamida (**P-1186**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluoro-
 60 bencenosulfonamida (**P-1187**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluoro-4-metoxi-
 bencenosulfonamida (**P-1188**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-4-fluoro-
 bencenosulfonamida (**P-1189**),
 65 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluoro-4-metil-
 bencenosulfonamida (**P-1190**),

- N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3,5-difluorobencenosulfonamida (**P-1191**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida (**P-1192**),
 5 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-5-metilbencenosulfonamida (**P-1193**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-5-trifluorometilbencenosulfonamida (**P-1194**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-4-metilbencenosulfonamida (**P-1195**),
 10 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-4-metoxibencenosulfonamida (**P-1196**),
 5-cloro-N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluorobencenosulfonamida (**P-1197**),
 15 3-cloro-N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluorobencenosulfonamida (**P-1198**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3,4-difluorobencenosulfonamida (**P-1199**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluoro-5-trifluorometilbencenosulfonamida (**P-1200**),
 20 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluoro-2-metilbencenosulfonamida (**P-1201**),
 4-cloro-N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluorobencenosulfonamida (**P-1202**),
 25 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-5-fluoro-2-metilbencenosulfonamida (**P-1203**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-5-fluoro-2-metoxibencenosulfonamida (**P-1204**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-trifluorometilbencenosulfonamida (**P-1205**),
 30 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida (**P-1206**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-bencenosulfonamida (**P-1207**),
 35 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido piridin-2-sulfónico (**P-1208**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil} -amida de ácido 4-metilpiridin-2-sulfónico (**P-1209**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 6-fluoropiridin-2-sulfónico (**P-1210**),
 40 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido piridin-3-sulfónico (**P-1211**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 4-cloropiridin-3-sulfónico (**P-1212**),
 45 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 2-cloropiridin-3-sulfónico (**P-1213**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (**P-1214**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido N,N-dimetilamino-sulfónico (**P-1215**),
 50 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido N,N-dietilamino-sulfónico (**P-1216**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido pirrolidin-1-sulfónico (**P-1217**),
 55 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido morfolino-4-sulfónico (**P-1218**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido tetrahidropiran-4-sulfónico (**P-1219**),
 3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido etanosulfónico (**P-1220**),
 60 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-2-sulfónico (**P-1221**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido butano-2-sulfónico (**P-1222**),
 65 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 2-metilpropano-1-sulfónico (**P-1223**),

- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido butano-1-sulfónico (**P-1224**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido pentano-2-sulfónico (**P-1225**),
 5 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-C,C,C-trifluorometanosulfonamida (**P-1226**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico (**P-1227**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfónico (**P-1228**),
 10 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido ciclohexanosulfónico (**P-1229**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido ciclopentanosulfónico (**P-1230**),
 15 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido ciclobutanosulfónico (**P-1231**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico (**P-1232**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 4,4-difluoro-ciclohexanosulfónico (**P-1233**),
 20 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 3,3-difluoro-ciclopentanosulfónico (**P-1234**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 3-fluoro-ciclopentanosulfónico (**P-1235**),
 25 [3-(4-ciclopentilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2012**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2013**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2014**),
 30 N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2018**),
 N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2019**),
 35 N-(3-[5-ciano-4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2020**),
 N-(3-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2021**),
 N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2022**),
 40 N-3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-hidroximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2023**),
 N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2024**), y
 45 cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de los compuestos contemplados en el presente documento, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 50 N-(3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1011**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1013**),
 N-(2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
 55 (**P-1020**),
 N-(3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1024**),
 N-(2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1026**),
 60 N-(3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1031**),
 N-(2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1032**),
 N-(3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1035**),
 65 N-(2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-**

- 1037)**,
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
(P-1039),
 5 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida **(P-1040)**,
 [3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico
(P-1041),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida **(P-1042)**,
 10 N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1043)**,
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida **(P-1044)**,
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-propil-bencenosulfonamida **(P-1046)**,
 15 N-[3-(4-dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1049)**,
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1050)**,
 20 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida **(P-1052)**,
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1054)**,
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida **(P-1055)**,
 25 N-(2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-propil-bencenosulfonamida **(P-1056)**,
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1057)**,
 30 N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1058)**,
 N-[3-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1059)**,
 {2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1060)**,
 35 N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-2014)**, y
 cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 40 En una realización de los compuestos contemplados en el presente documento, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1011)**,
 45 N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1013)**,
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1020)**,
 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1024)**,
 50 N-[2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1026)**,
 N-[3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1031)**,
 N-[2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1032)**,
 N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1035)**,
 N-[2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1037)**,
 60 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1039)**,
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1043)**,
 65 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida **(P-1044)**,

- N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-propil-bencenosulfonamida **(P-1046)**,
 N-[3-(4-dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1049)**,
- 5 N-(2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1050)**,
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1052)**,
- 10 N-(2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-propil-bencenosulfonamida **(P-1056)**,
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1062)**,
- N-[3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **(P-1063)**,
- 15 4-ciano-N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida **(P-1108)**,
- N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-difluorometoxi-bencenosulfonamida **(P-1110)**,
- 20 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-difluorometoxi-bencenosulfonamida **(P-1119)**,
- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico **(P-1121)** y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 En una realización de los compuestos contemplados en el presente documento, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- [3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1041)**,
- 30 {2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1060)**,
- {2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1065)**,
- 35 N-(2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida **(P-1069)**,
- {2,4-difluoro-3-[4-(naftalen-1-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1072)**,
- N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida **(P-1073)**,
- 40 [3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1074)**,
- [2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1075)**,
- {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1077)**,
- 45 {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1078)**,
- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1079)**,
- 50 [3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1081)**,
- [3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1082)**,
- {3-[4-(3-dimetilamino-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1083)**,
- 55 {3-[4-(3-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1084)**,
- {2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1085)**,
- 60 {2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1086)**,
- {3-[4-(4-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1087)**,
- 65 [2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1088)**,
- {2,4-difluoro-3-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-

- 1-sulfónico (**P-1089**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1090**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-trifluorometil-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1091**),
 5 [2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1092**),
 [2,4-difluoro-3-(4-p-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1093**),
 10 {2,4-difluoro-3-[4-(3-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1094**),
 {3-[4-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil} -amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1095**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1096**),
 15 {3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1099**),
 {3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil} -amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1100**),
 20 {2,4-difluoro-3-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1101**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1102**),
 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1103**),
 25 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1104**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-fluoro-5-metoxi-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil} -amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1105**),
 30 N-[3-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1107**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1111**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1115**),
 35 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piperidin-1-sulfónico (**P-1122**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**P-1126**),
 40 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piridin-3-sulfónico (**P-1132**),
 {3-[4-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1134**),
 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1135**),
 45 N-(2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1136**),
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1137**),
 50 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1138**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1139**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1140**),
 55 N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1141**),
 N-[3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida (**P-1142**),
 60 N-[3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1143**),
 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1144**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1145**),
 65 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-

- bencenosulfonamida (**P-1146**),
 N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1147**),
 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P1148**),
 5 N-[2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1149**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1150**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1151**),
 10 N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1152**),
 N-[3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1153**),
 15 N-[3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1154**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-6-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1157**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1158**),
 20 {2,4-difluoro-3-[4-(4-hidroxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1159**),
 éster metílico del ácido 4-[5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino]-benzoico (**P-1162**),
 25 (2,4-difluoro-3-[4-[3-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1171**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1177**),
 (2,4-difluoro-3-[4-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1179**), y
 30 cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de los compuestos contemplados en el presente documento, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 35 N-(2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1069**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1073**),
 40 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1103**),
 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1104**),
 N-[3-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1107**),
 45 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1111**),
 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1135**),
 50 N-(2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1136**),
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1137**),
 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1138**),
 55 N-(2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1139**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1140**),
 60 N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1141**),
 N-[3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida (**P-1142**),
 N-[3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1143**),
 65 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-**

- 1144),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1145**),
 5 N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1146**),
 N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1147**),
 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P1148**),
 10 N-(2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1149**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1150**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1151**),
 15 N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1152**),
 N-(3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1153**),
 20 N-3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1154**), y
 cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de los compuestos contemplados en el presente documento, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 25 N-(2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1069**),
 N-(3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1104**),
 30 N-[3-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1107**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1111**),
 35 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1135**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1136**),
 N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1137**),
 40 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1138**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1139**),
 45 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1140**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1141**),
 N-(3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida (**P-1142**),
 50 N-3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1143**), y cualquier sal, tautómero o estereoisómero de los mismos.

En una realización de cualquiera de los aspectos y realizaciones anteriores, el compuesto incluye cualquier tautómero del mismo.

- 55 En una realización de cualquiera de los aspectos y realizaciones anteriores, el compuesto incluye cualquier estereoisómero del mismo.

- 60 En una realización de cualquiera de los aspectos y realizaciones anteriores, el compuesto incluye cualquier formulación farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de cualquiera de los aspectos y realizaciones anteriores, el compuesto incluye cualquier conjugado del mismo.

- 65 En una realización de cualquiera de los aspectos y realizaciones anteriores, el compuesto incluye cualquier forma del mismo.

- En referencia a los compuestos descritos en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la especificación de un compuesto o grupo de compuestos incluye sales de dicho compuesto o compuestos (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables), formulaciones de dicho compuesto o compuestos (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables), conjugados de los mismos, formas de los mismos y todos los estereoisómeros de los mismos. En referencia a las composiciones, kits, métodos de uso, de los compuestos como se describen en el presente documento, es decir, los compuestos de la invención, se entiende (a menos que se indique otra cosa) que un compuesto como se describe en el presente documento, incluye compuestos de fórmula I, incluyendo todas las subrealizaciones de los mismos y los compuestos enumerados en el tercer aspecto anterior.
- 5
- 10 En un cuarto aspecto, se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por proteína quinasa Raf en un sujeto animal que lo necesite, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos como se describe en el presente documento en combinación con una o más terapias para la enfermedad o afección.
- 15
- En un quinto aspecto, se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por proteína quinasa B-Raf, incluyendo cualquier enfermedad o afección mediada por la quinasa B-Raf mutante en un sujeto animal en necesidad de los mismos, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos como se describe en el presente documento en combinación con una o más terapias para la enfermedad o afección.
- 20
- 25 En un sexto aspecto, se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa B-Raf V600E mutante en un sujeto animal en necesidad de los mismos, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos como se describe en el presente documento en combinación con una o más terapias para la enfermedad o afección.
- 30
- En un séptimo aspecto, se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa c-Raf-1, incluyendo cualquier enfermedad o afección mediada por la quinasa c-Raf -1 mutante en un sujeto animal en necesidad de los mismos, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento. En determinadas realizaciones, el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos como se describe en el presente documento en combinación con una o más terapias para la enfermedad o afección.
- 35
- 40 En un octavo aspecto, un compuesto como se describe en el presente documento es un inhibidor de la quinasa Raf y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de quinasa Raf generalmente aceptado. En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM con respecto to B-Raf, c-Raf-1 o B-Raf V600E mutante. En algunas realizaciones, un compuesto tal como se describe en el presente documento inhibirá selectivamente una o más quinasas Raf con relación a una o más quinasas no Raf. En algunas realizaciones, un compuesto tal como se describe en el presente documento inhibirá selectivamente una o más quinasas Raf con relación a una o más otras quinasas Raf. En algunas realizaciones, el compuesto como se describe en el presente documento inhibirá selectivamente una mutación de la quinasa Raf con respecto a la quinasa de tipo salvaje, por ejemplo B-Raf V600E mutante respecto a la B-Raf de tipo salvaje.
- 45
- 50
- En un noveno aspecto, un compuesto como se describe en el presente documento es un inhibidor de B-Raf V600E tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de B-Raf V600E mutante generalmente aceptado. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo en relación con otras proteínas quinasas, de tal manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de forma comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa B-Raf V600E mutante es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteínas quinasa incluye CSK, quinasa receptora de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. En algunas realizaciones, el compuesto es también selectivo con respecto a una o más de otras quinasas Raf, de forma tal que la relación de CI_{50} para otra quinasa Raf evaluada de forma comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa B-Raf V600E mutante es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100.
- 55
- 60
- 65 En un décimo aspecto, un compuesto como se describe en el presente documento es un inhibidor de c-Raf-1 y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5

nM o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de quinasa c-Raf-1 generalmente aceptado. En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo en relación con otras proteínas quinasas, de tal manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de forma comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa c-Raf -1 es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteínas quinasa incluye CSK, quinasa receptora de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. En algunas realizaciones, el compuesto es también selectivo con respecto a una o más de otras quinasas Raf, de forma tal que la relación de CI_{50} para otra quinasa Raf evaluada de forma comparable, dividida por la CI_{50} para la quinasa c-Raf -1 es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. En algunas realizaciones, un inhibidor de c-Raf-1 es selectivo con respecto a, como mínimo, B-Raf y B-Raf V600E. En una realización, el inhibidor de c-Raf-1 es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 15 N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P1009**),
 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1011**),
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1013**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1015**),
 20 N-[3-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1016**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1020**),
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1021**),
 25 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1024**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1026**),
 30 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1028**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1029**),
 N-[3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1031**),
 35 N-[2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1032**),
 N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1035**),
 40 N-[2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1037**),
 N-[3-(4-etoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P1038**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1039**),
 45 N-[2,4-difluoro-3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1043**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-1044**),
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1046**),
 50 {2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico(**P-1047**),
 [2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1048**),
 55 N-[3-(4-dimetilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1049**),
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1050**),
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1052**),
 60 N-[2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1056**),
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1062**),
 65 N-[3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1063**),

4-ciano-N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-1108**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-difluorometoxi-bencenosulfonamida (**P-1110**),
 5 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-difluorometoxi-bencenosulfonamida (**P-1119**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico(**P-1121**),
 10 N-[3-(4-ciano-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2009**),
 N-[3-(5-cloro-4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2010**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2017**) y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En una realización, el inhibidor de c-Raf-1 es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1011**),
 20 N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1013**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1015**),
 25 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1020**),
 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1024**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1026**),
 30 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1028**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1029**),
 N-[3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1031**),
 35 N-[2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1032**),
 N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1035**),
 40 N-[2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1037**),
 N-[3-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P1038**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1039**),
 45 N-[2,4-difluoro-3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida (**P-1043**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-1044**),
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1046**),
 50 N-[3-(4-dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1049**),
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1050**),
 55 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1052**),
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1056**),
 N-[3-(5-cloro-4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2010**) y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 En una realización, el inhibidor de c-Raf-1 es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

65 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1011**),

- N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1013**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1020**),
 5 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1024**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1026**),
 10 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1028**),
 N-[3-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1031**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1039**) y
 15 cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un undécimo aspecto, un compuesto como se describe en el presente documento. es un inhibidor de Raf pan, es decir, inhibe cada uno de quinasa B-Raf V600E mutante, quinasa B-Raf y quinasa c-Raf-1, con una CI_{50} de menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como se determinó en cada uno de un ensayo de actividad de B-Raf V600E mutante generalmente aceptado, ensayo de actividad de B-Raf quinas y ensayo de actividad de c-Raf-1 quinas. En algunas realizaciones, los compuestos son efectivamente equipotentes en cada uno de B-Raf V600E, B-Raf y c-Raf-1, es decir, la relación de CI_{50} para cualquiera de B-Raf V600E, B-Raf y c-Raf-1 dividida por la CI_{50} para cualquiera de B-Raf V600E, B-Raf y c-Raf-1 (por ejemplo, CI_{50} de B-Raf dividida por la CI_{50} de B-Raf V600E) está en el intervalo de 10 a 0,1, también de 5 a 0,2.
 20 En algunas realizaciones, el compuesto es selectivo en relación con otras proteínas quinasas, de tal manera que la relación de CI_{50} para otra quinasa evaluada de forma comparable, dividida por la CI_{50} para cualquiera de B-Raf V600E, B-Raf y c-Raf-1 es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100, en el que la otra proteínas quinasa incluye CSK, quinasa receptora de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. En una realización, el inhibidor de Raf pan es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- [2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1022**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1032**),
 35 N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1035**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1039**),
 40 [3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1041**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida (**P-1042**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico(**P-1047**),
 45 [2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1048**),
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1050**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1051**),
 50 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1052**),
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1054**),
 55 {2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1060**),
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1062**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico(**P-1065**),
 60 N-[2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1069**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(naftalen-1-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1072**),
 65 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1073**),

- [3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1074)**,
 [2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1075)**,
- 5 {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1077)**,
 {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1078)**,
- 10 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1079)**,
 [3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1081)**,
 [3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1082)**,
- 15 {3-[4-(3-dimetilamino-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1083)**,
 {3-[4-(3-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1084)**,
- 20 {2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1085)**,
 {2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1086)**,
- 25 {3-[4-(4-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1087)**,
 [2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1088)**,
- {2,4-difluoro-3-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1089)**,
- 30 {2,4-difluoro-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1090)**,
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-trifluorometil-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1091)**,
- [2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1092)**,
- 35 [2,4-difluoro-3-(4-p-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P1093)**,
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1094)**,
- 40 {3-[4-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1095)**,
 {2,4-difluoro-3-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1096)**,
- {3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1099)**,
- 45 {3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1100)**,
 {2,4-difluoro-3-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1101)**,
- 50 {2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1102)**,
 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida **(P-1103)**,
- N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida **(P-1104)**,
- 55 {2,4-difluoro-3-[4-(3-fluoro-5-metoxi-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **(P-1105)**,
 N-[3-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida **(P-1107)**,
- N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida **(P-1111)**,
- 60 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida **(P-1115)**,
- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piperidin-1-sulfónico **(P-1122)**,
- 65 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico **(P-1126)**,

- [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piridin-3-sulfónico (P-1132),
 {3-[4-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-1134),
 5 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (P-1135),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (P-1136),
 10 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (P-1137),
 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (P-1138),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (P-1139),
 15 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (P-1140),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (P-1141),
 N-{3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida (P-1142),
 20 N-3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (P-1143),
 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1144),
 25 N-(2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1145),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1146),
 N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1147),
 30 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1148),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1149),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1150),
 35 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1151),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1152),
 40 N-{3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1153),
 N-[3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1154),
 {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-6-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-1157),
 45 {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-1158),
 {2,4-difluoro-3-[4-(4-hidroxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-1159),
 50 éster metílico del ácido 4-{5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-benzoico (P-1162),
 (2,4-difluoro-3-[4-[3-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-1171),
 {2,4-difluoro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-1177),
 55 (2,4-difluoro-3-[4-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-1179),
 N-[3-(4-ciclopropilmetoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (P-1181),
 60 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (P-1182),
 [3-(4-cloro-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-2001),
 [3-(4-cloro-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-2002),
 65 [3-(4-ciano-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (P-

2003),

[3-(4-cloro-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2004),**

[3-(5-ciano-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2005),**

[3-(5-cloro-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2006),**

[3-(5-cloro-4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P2007),**

[3-(5-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P2008),**

N-[3-(4-ciano-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2009),**

N-[3-(5-cloro-4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2010),**

{2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2013),** y

cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En una realización, el inhibidor de Raf pan es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1041),**

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida (**P-1042),**

[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1051),**

N-{2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1054),**

{2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1060),**

[3-(4-cloro-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P2001),**

[3-(4-cloro-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2002),**

[3-(4-ciano-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2003),**

[3-(4-cloro-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2004),**

[3-(5-ciano-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2005),**

[3-(5-cloro-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2006),**

[3-(5-cloro-4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P2007),**

[3-(5-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P2008),** y

cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 En una realización, el inhibidor de Raf pan es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-[2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1032),**

N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1035),**

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1039),**

[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1041),**

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida (**P-1042),**

N-{2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1050),**

N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida (**P-1052),**

N-{2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-4-trifluorometil-

bencenosulfonamida (**P-1054**),

{2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1060**),

N-[3-(5-cloro-4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2010**), y

cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el inhibidor de Raf pan es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1041**),

[3-(4-cloro-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P2001**),

[3-(4-cloro-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2002**),

[3-(4-ciano-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P2003**),

[3-(5-ciano-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2005**),

[3-(5-cloro-4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2007**),

[3-(5-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2008**), y

cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el inhibidor de Raf pan es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-(2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1069**),

N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1104**),

N-[3-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1107**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1111**),

N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1135**),

N-[2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1136**),

N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1137**),

N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1138**),

N-(2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1139**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1140**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1141**),

N-[3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1142**),

N-[3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1143**),

N-[3-(4-ciclopropilmetoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1181**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1182**), y

cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, el inhibidor de Raf pan es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1070**),

N-[3-(4-Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1071**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1073**),

N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-**

- 1103),
 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1144),
 5 N-(2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1145),
 N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1146),
 N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1147),
 10 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (P1148),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1149),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1150),
 15 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1151),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1152),
 20 N-(3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1153),
 N-(3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (P-1154),
 y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En un duodécimo aspecto, se proporcionan composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en el presente documento y al menos un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, incluyendo combinaciones de cualquiera de dos o más compuestos como se describe en el presente documento. a composición puede incluir además una pluralidad de diferentes compuestos farmacológicamente activos, que pueden incluir una pluralidad de compuestos como se describe en el
 30 presente documento. En determinadas realizaciones, la composición puede incluir uno cualquier o más compuesto(s) como se describe en el presente documento junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente eficaces para la misma indicación de enfermedad. En una realización, la composición incluye uno cualquier o más compuesto(s) como se describe en el presente documento junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente eficaces para la misma indicación de enfermedad, en la que los compuestos tienen un efecto
 35 sinérgico sobre la indicación de la enfermedad. En una realización, la composición incluye uno cualquiera o más compuesto(s) como se describe en el presente documento eficaz en el tratamiento de un cáncer y uno o más de otros compuestos que son eficaces en el tratamiento del mismo cáncer, además en la que los compuestos son sinérgicamente eficaces en el tratamiento del cáncer.

40 En un decimotercer aspecto, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por una o más quinasas Raf (incluyendo las quinasas A-Raf, B-Raf y c-Raf-1), incluyendo mutaciones de las mismas, en un sujeto en necesidad de los mismos mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento. En una realización, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por una o más
 45 quinasas Raf, incluyendo mutaciones de las mismas, mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos como se describe en el presente documento en combinación con una o más de otras terapias para el tratamiento de la enfermedad.

En un decimocuarto aspecto, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por la quinasa A-Raf, incluyendo cualquier mutación de la misma, en un sujeto en necesidad de los mismos mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento. En una realización, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por la quinasa A-Raf, incluyendo cualquier mutación de la misma, mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de
 50 los compuestos como se describe en el presente documento en combinación con una o más de otras terapias para el tratamiento de la enfermedad.

En un decimoquinto aspecto, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por la quinasa B-Raf, incluyendo cualquier mutación de la misma, en un sujeto en necesidad de los mismos mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento. En una realización, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por la quinasa B-Raf, incluyendo cualquier mutación de la misma, mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de
 60 los compuestos como se describe en el presente documento en combinación con una o más de otras terapias para el tratamiento de la enfermedad.

65

En un sexto aspecto, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por la quinasa B-Raf V600E mutante, en un sujeto en necesidad de los mismos mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento. En una realización, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por la quinasa B-Raf V600E mutante, mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos como se describe en el presente documento en combinación con una o más de otras terapias para el tratamiento de la enfermedad. En una realización, la invención proporciona medios para tratar un cáncer mediado por la B-Raf V600E mutante mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento en combinación con una o más terapias anticancerosas adecuadas, tales como uno o más fármacos quimioterapéuticos.

En un decimoséptimo aspecto, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por la quinasa c-Raf-1, incluyendo cualquier mutación de la misma, en un sujeto en necesidad de los mismos mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento. En una realización, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por la quinasa c-Raf-1, incluyendo cualquier mutación de la misma, mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos como se describe en el presente documento en combinación con una o más de otras terapias para el tratamiento de la enfermedad.

En un decimoctavo aspecto, la invención proporciona medios para tratar un cáncer en un sujeto en necesidad de los mismos mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento. En una realización, la invención proporciona medios para tratar un cáncer en un sujeto en necesidad de los mismos mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento en combinación con una o más de otras terapias o procedimientos médicos eficaces en el tratamiento del cáncer. Entre otras terapias o procedimientos médicos se incluyen terapia anticancerosa adecuada (por ejemplo, terapia farmacológica, terapia con vacunas, terapia génica, terapia fotodinámica) o procedimientos médicos (por ejemplo, cirugía, radioterapia, calentamiento por hipertermia, trasplante de médula ósea o de células madre). En una realización, una o más terapias anticancerosas o procedimientos médicos adecuados se seleccionan de entre tratamiento con un agente quimioterapéutico (por ejemplo, fármaco quimioterapéutico), radioterapia (por ejemplo, rayos x, rayos γ o haz de electrones, protones, neutrones o partículas α), calentamiento por hipertermia (por ejemplo, microondas, ultrasonidos, ablación por radiofrecuencia), terapia con vacunas (por ejemplo, vacuna contra el carcinoma hepatocelular del gen AFP, vacuna con vector adenoviral AFP, AG-858, vacuna del cáncer de mama con secreción de GM-CSF algenico, vacunas peptídicas de células dendríticas), terapia génica (por ejemplo, vector Ad5CMV-p53, adenovector que codifica MDA7, factor alfa de necrosis tumoral de adenovirus 5), terapia fotodinámica (por ejemplo, ácido aminolevulínico, motexafin lutecio), cirugía o trasplante de médula ósea y de células madre.

En un aspecto decimonoveno, la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto y otro fármaco/agente, en el que el compuesto utilizado en la combinación incluye los que se describen en el presente documento, por ejemplo, como se define en las reivindicaciones y se describe en la fórmula I, la fórmula III, la fórmula IIIa o la tabla I. La invención también proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa Raf en un sujeto en necesidad de los mismos, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto y otro fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto utilizado en la combinación incluye los que se describen en el presente documento, por ejemplo, como se define en las reivindicaciones y se describe en la fórmula I, la fórmula III, la fórmula IIIa o la tabla I. En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición para tratar un cáncer en un sujeto en necesidad de la misma mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento en combinación con una o más agentes quimioterapéuticos adecuados. En una realización, el uno o más adecuados agentes quimioterapéuticos se seleccionan de un agente de alquilación, incluyendo adozelesina, altretamina, bendamustina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocouona, carmofur, carmustina, cloramucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, etoglúcido, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfán, irofulven, lomustina, mannosulfán, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, nedaplatino, nimustina, oxaliplatino, pipsulfán, prednimustina, procarbazona, ranimustina, satraplatino, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, triazicuona, trietilenmelamina, tetranitrato de triplatino, ciclofosfamida y uramustina; un antibiótico, incluyendo aclarubicina, amrubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, idarrubicina, menogarilo, mitomicina, neocarzinostatina, pentostatina, pirarubicina, plicamicina, valrubicina y zorubicina; un antimetabolito, incluyendo aminopterina, azacitidina, azatioprina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, azatioprina, raltitrexed, tegafur-uracilo, tioguanina, trimetoprima, trimetrexato y vidarabina;

una inmunoterapia, incluyendo alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, 90 Y ibritumomab tiuxetán, ipilimumab y tremelimumab; una hormona o antagonista de hormona, incluyendo anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; un taxano, incluyendo DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel y tesetaxel; un retinoide, incluyendo alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; un alcaloide, incluyendo demecolcina, homoharringtonina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina y vinorelbina; un agente antiangiogénico, incluyendo AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; un inhibidor de la topoisomerasa, incluyendo amsacrina, belotecán, edotecarina, etopósido, etopósido fosfato, exatecán, irinotecán (también el metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), lucantona, mitoxantrona, pixantrona, rubitecán, tenipósido, topotecán y 9-aminocamptotecina; un inhibidor de quinasa, incluyendo axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato de imatinib, lapatinib, difosfato de motesanib (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, sorafenib, sunitinib malato, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxistaurosporina) y vatalanib; un inhibidor dirigido de la transducción de señal, incluyendo bortezomib, geldanamicina y rapamicina; un modificador de la respuesta biológica, incluyendo imiquimod, interferón- α e interleucina-2; y otros quimioterapéuticos, incluyendo 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentán, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, lonidamina, masoprocol, mitoguanazona, oblimersen, sulindac, testolactona, tiazofurina, inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, deforolimus), inhibidores de PI3K (por ejemplo, BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), inhibidores de Cdk4 (por ejemplo, PD-332991), inhibidores de Akt, inhibidores de Hsp90 (por ejemplo, tanespimicina) e inhibidores de farnesiltransferasa (por ejemplo, tipifarnib). Preferentemente, el método de tratamiento de un cáncer implica la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición que incluye uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado de capecitabina, 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida, vinblastina, bevacizumab, cetuximab, interferón- α , interleucina-2 o erlotinib.

En un vigésimo aspecto, la invención proporciona el método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o una formulación farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. El compuesto puede ser por sí solo o puede ser parte de una composición. En una realización, la invención proporciona el medio para tratar una enfermedad o afección en un sujeto, mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describe en el presente documento, una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o una formulación farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto en combinación con una o más terapias para la enfermedad o afección.

En un vigésimo primer aspecto, la invención proporciona kits que incluyen un compuesto o composición del mismo como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto o composición se envasa, por ejemplo, en un vial, frasco, matraz, que puede envasarse adicionalmente, por ejemplo, en una caja, una envoltura o una bolsa; el compuesto o composición está aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos o un organismo regulador similar para la administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano; el compuesto o composición está aprobado para la administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por una proteína quinasa; el kit de la invención incluye instrucciones escritas para el uso y/u otra indicación de que el compuesto o composición es adecuado o está aprobado para la administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por una proteína quinasa Raf; y el compuesto o composición está envasado en dosis unitaria o en forma de monodosis, por ejemplo, pastillas, cápsulas de dosis única o similares.

En aspectos y realizaciones que implican el tratamiento de una enfermedad o afección con uno o más compuestos como se describen en el presente documento, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por A-Raf, mediada por B-Raf y/o mediada por c-Raf-1 en un sujeto en necesidad de los mismos (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial, tales como ganado, animales de granja, tales como caballos, o animales domésticos tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por una actividad anormal de A-Raf, B-Raf, y/o c-Raf-1 (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas realizaciones, los métodos de la invención pueden implicar el uso de una cantidad eficaz de uno o más inhibidores de Raf, tal como se describe en el presente documento en el tratamiento de un sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir una enfermedad o afección mediada por A-Raf, mediada por B-Raf y/o mediada por c-Raf-1. En una realización, enfermedad o afección mediada por A-Raf, mediada por B-Raf y/o mediada por c-Raf-1 se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedades neurológicas, incluyendo demencia por múltiples infartos, lesiones craneoencefálicas, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, convulsiones y epilepsia; enfermedades neoplásicas, incluyendo melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, gastrointestinal, de hígado, del tracto biliar, del conducto biliar (colangiocarcinoma), colorrectal, de los pulmones, de vejiga urinaria, de mama, de páncreas, de tiroides, renal, de ovarios, adrenocortical, de próstata), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico), neurofibromatosis, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico,

leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendocrinos, tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer microcítico de pulmón, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con el cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca, ictus isquémico, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis y lesión por reperfusión; inflamación y/o proliferación, incluyendo psoriasis, eccema, artritis y enfermedades y afecciones autoinmunes, artrosis, endometriosis, formación de cicatrices, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (EII); enfermedades por inmunodeficiencia, incluyendo rechazo de trasplante de órganos, enfermedad del injerto contra el huésped y sarcoma de Kaposi asociado con VIH; renales, quísticas o prostáticas, incluyendo nefropatía diabética, nefropatía poliquística, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia prostática, hepatopatía poliquística, esclerosis tuberosa, enfermedad de Von Hippel Lindau, nefropatía quística medular, nefronofitosis y fibrosis quística; trastornos metabólicos, incluyendo obesidad; infecciones, incluyendo *Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis y de Influenza, fiebre, VIH y sepsis; enfermedades pulmonares, incluidas enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SRDA); enfermedades genéticas del desarrollo, incluyendo síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome de facio-cutáneo-esquelético), síndrome de LEOPARD, síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) y anomalías del síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de piel, de cabello y endocrinas; y enfermedades asociadas con la regeneración o degeneración muscular, incluyendo sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo las distrofias musculares de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, facio-escapulo-humeral, miotónica, oculofaríngea, distal y congénita), enfermedades de las neuronas motoras (incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular bulbar espinal y atrofia muscular espinal adulta), miopatías inflamatorias (incluyendo dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la unión neuromuscular (incluyendo miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debidas a anomalías endocrinas (incluyendo miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea) del nervio periférico (incluyendo enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad del núcleo central, miopatía nemalínica, miopatía miotubular y parálisis periódica), y enfermedades metabólicas del músculo (incluyendo deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de la enzima desramificante, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina-palmitil-transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa). En una realización, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, sarcoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vesícula biliar, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer adrenocortical, cáncer de próstata, linfoma histiocítico, neurofibromatosis, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer microcítico de pulmón, sarcoma de Kaposi, feocromocitoma, dolor agudo, dolor crónico o nefropatía poliquística. En una realización preferente, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, dolor agudo, dolor crónico o nefropatía poliquística.

En aspectos y realizaciones que implican el uso de uno o más compuestos como se describe en el presente documento en el tratamiento de una enfermedad o afección, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por c-Raf-1 en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial, tales como ganado, animales de granja, tales como caballos, o animales domésticos tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por una actividad anormal de c-Raf-1 (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de uno cualquiera o más inhibidores de c-Raf-1 tal como se describe en el presente documento se utiliza en el tratamiento del sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir una enfermedad o afección mediada por c-Raf-1. En una realización, la enfermedad mediada por c-Raf-1 se selecciona entre el grupo que consiste en nefropatía poliquística, dolor agudo y dolor crónico.

En aspectos y realizaciones que implican el uso de uno cualquiera o más compuestos como se describe en el presente documento en el tratamiento de una enfermedad o afección, la invención proporciona medios para tratar una enfermedad o afección mediada por B-Raf V600E mutante en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial, tales como ganado, animales de granja, tales como caballos, o animales domésticos tales como perros y gatos), por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por una actividad anormal de B-Raf V600E (por ejemplo, actividad quinasa). En algunas realizaciones, Una cantidad eficaz de uno cualquiera o más inhibidores de c-Raf-1 tal como se describe en el presente documento se utiliza en el tratamiento del sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir una enfermedad o afección mediada por B-Raf V600E mutante una cantidad eficaz de uno cualquiera o más inhibidores de B-Raf V600E, como se describe en el presente documento. En una realización, la enfermedad mediada por B-Raf V600E mutante es un cáncer, preferentemente un cáncer seleccionado del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón,

cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer del tracto biliar y colangiocarcinoma.

5 En aspectos y realizaciones que implican el uso de uno cualquiera o más compuestos como se describe en el presente documento en el tratamiento de una enfermedad o afección, la invención proporciona medios para tratar un
 10 cáncer en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial, tales como ganado, animales de granja, tales como caballos, o animales domésticos tales como perros y gatos). En algunas realizaciones, se usa una cantidad eficaz de uno cualquiera o
 15 más inhibidores de c-Raf-1 tal como se describe en el presente documento en el tratamiento del sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir un cáncer, en el que el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma, astrocitoma policítico, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de vesícula biliar, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer adrenocortical, cáncer de próstata, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer medular de tiroides, angiogénesis tumoral, leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda de la infancia, leucemia de células plasmáticas y mieloma múltiple.

20 En un vigésimo segundo aspecto, se puede usar uno cualquiera o más de los compuestos tal como se describen en el presente documento en la preparación de una enfermedad o afección mediada por A-Raf, mediada por B-Raf y/o mediada por c-Raf-1 seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades neurológicas, incluyendo demencia por múltiples infartos, lesiones craneoencefálicas, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, convulsiones y epilepsia; enfermedades neoplásicas, incluyendo melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, sarcoma de astrocitoma pilocítico, carcinoma (por ejemplo, gastrointestinal, de hígado, del tracto biliar, del conducto biliar (colangiocarcinoma), colorrectal, de los pulmones, de vejiga urinaria, de mama, de páncreas, de tiroides, renal, de ovarios, adrenocortical, de próstata), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico), neurofibromatosis, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendocrinos, tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer microcítico de pulmón, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con el cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca, ictus isquémico, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis y lesión por reperfusión; inflamación y/o proliferación, incluyendo psoriasis, eccema, artritis y enfermedades y afecciones autoinmunes, artrosis, endometriosis, formación de cicatrices, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (EII); enfermedades por inmunodeficiencia, incluyendo rechazo de trasplante de órganos, enfermedad del injerto contra el
 25 huésped y sarcoma de Kaposi asociado con VIH; renal, quísticas o prostáticas, incluyendo nefropatía diabética, nefropatía poliquística, nefrosclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia prostática, hepatopatía poliquística, esclerosis tuberosa, enfermedad de Von Hippel Lindau, nefropatía quística medular, nefronofitosis y fibrosis quística; trastornos metabólicos, incluyendo obesidad; infecciones, incluyendo *Helicobacter pylori*, virus de *Hepatitis* y de *Influenza*, fiebre, VIH y sepsis; enfermedades pulmonares, incluidas enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SRDA); enfermedades genéticas del desarrollo, incluyendo síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome de facio-cutáneo-esquelético), síndrome de LEOPARD, síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) y anomalías del síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de piel, de cabello y endocrinas; y enfermedades asociadas con la regeneración o degeneración muscular, incluyendo sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo las distrofias musculares de
 30 Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, facio-escapulo-humeral, miotónica, oculofaríngea, distal y congénita), enfermedades de las neuronas motoras (incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular bulbar espinal y atrofia muscular espinal adulta), miopatías inflamatorias (incluyendo dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la unión neuromuscular (incluyendo miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debidas a anomalías endocrinas (incluyendo miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea) del nervio periférico (incluyendo enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad del núcleo central, miopatía nemalínica, miopatía miotubular y parálisis periódica), y enfermedades metabólicas del músculo (incluyendo deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de la enzima desramificante, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina-palmitil-transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa). En una
 35 realización, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, sarcoma de astrocitoma pilocítico, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vesícula biliar, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer de ovario, cáncer adrenocortical, cáncer de próstata, linfoma histiocítico, neurofibromatosis, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer microcítico de pulmón, sarcoma de Kaposi, feocromocitoma, dolor y nefropatía poliquística. En una realización preferente, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que
 40 consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores del

estroma gastrointestinal, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, dolor agudo, dolor crónico o nefropatía poliquística.

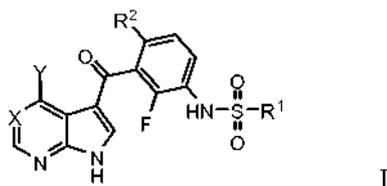
5 En un vigésimo tercer aspecto, se puede usar uno cualquiera o más inhibidores de c-Raf-1 tal como se describen en el presente documento en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por c-Raf-1 seleccionada del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico o nefropatía poliquística.

10 En un vigésimo cuarto aspecto, se puede usar uno cualquiera o más inhibidores de B-Raf V600E tal como se describen en el presente documento en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por B-Raf V600E seleccionada del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer del tracto biliar y colangiocarcinoma.

15 En un vigésimo quinto aspecto, se puede usar uno cualquiera o más inhibidores de pan Raf tal como se describen en el presente documento en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma, astrocitoma policítico, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de vesícula biliar, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer adrenocortical, cáncer de próstata, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer medular de tiroides, angiogénesis tumoral, leucemia mielóide aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda de la infancia, leucemia de células plasmáticas y mieloma múltiple.

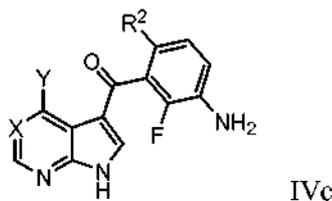
25 En diversos aspectos y realizaciones, un compuesto tal como se divulga en el presente documento (incluyendo cualquier compuesto de fórmula I, la fórmula III, fórmula IIIa, tabla I, o cualquier otro compuesto divulgado específicamente en el presente documento) es un inhibidor de pan Raf. En diversos aspectos y realizaciones, un compuesto tal como se divulga en el presente documento (incluyendo cualquier compuesto de fórmula I, la fórmula III, fórmula IIIa, tabla I o cualquier otro compuesto divulgado específicamente en el presente documento) es un inhibidor de la actividad de Ras. En algunas realizaciones, un compuesto tal como se divulga en el presente documento (incluyendo cualquier compuesto de fórmula I, la fórmula III, fórmula IIIa, tabla I o cualquier otro compuesto divulgado específicamente en el presente documento) es tanto inhibidor de pan Raf como inhibidor de la actividad de Ras. En determinadas realizaciones, un compuesto tal como se divulga en el presente documento (incluyendo cualquier compuesto de fórmula I, la fórmula III, fórmula IIIa, tabla I o cualquier otro compuesto divulgado específicamente en el presente documento) es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E y es un inhibidor de la actividad de Ras que inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 μ M.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula I



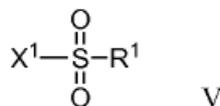
40

El método incluye poner en contacto un compuesto de fórmula IVc:



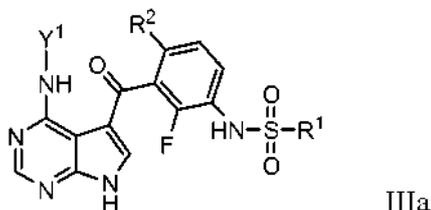
45

con un compuesto de fórmula V:

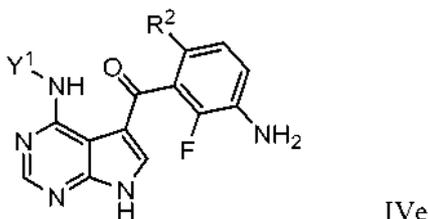


5 en condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula I, en la que X^1 es un halógeno, tal como Cl, Br o I, las otras variables R^1 , R^2 , X e Y son como se definen en cualquiera de las realizaciones para compuestos de fórmulas I, III y IIIa descritas en el presente documento y en los ejemplos siguientes. En algunas realizaciones, X es -N=. En una realización preferente, R^1 es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo o fenilo sustituido con 4-alquilo inferior, en la que alquilo inferior está sustituido opcionalmente con uno o más fluoros.

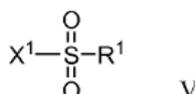
10 En algunas realizaciones, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula IIIa:



El método incluye poner en contacto un compuesto de fórmula IVe:



15 con un compuesto de fórmula V:



20 en condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula I, en la que X^1 es un halógeno, tal como Cl, Br o I, las otras variables Y^1 , R^1 y R^2 son como se define en cualquiera de las realizaciones de los compuestos de fórmulas I y IIIa en los ejemplos que figuran más adelante. En una realización preferente, R^1 es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo o fenilo sustituido con 4-alquilo inferior, en la que alquilo inferior está sustituido opcionalmente con uno o más fluoros.

Otros aspectos y realizaciones serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención y a partir de las reivindicaciones.

30 Descripción detallada de la invención

Como se usa en el presente documento, se aplican las siguientes definiciones a menos que indique lo contrario:

35 Todos los átomos designados dentro de una fórmula descrita en el presente documento, bien dentro de una estructura proporcionada o dentro de las definiciones de variables relacionadas con la estructura, se pretende incluir cualquier isótopo de los mismos, a menos que se indique claramente lo contrario. Debe entenderse que para cualquier átomo, los isótopos pueden estar presentes esencialmente en proporciones de acuerdo con su aparición natural o uno o más átomos concretos mejorarse con respecto a uno o más isótopos usando métodos sintéticos conocidos por un experto en la técnica. De este modo, hidrógeno incluye, por ejemplo, ^1H , ^2H , ^3H ; carbono incluye, por ejemplo, ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C ; oxígeno incluye, por ejemplo, ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O ; nitrógeno incluye, por ejemplo, ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N ; azufre incluye, por ejemplo, ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{37}S , ^{38}S ; flúor incluye, por ejemplo, ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F ; cloro incluye por ejemplo ^{35}Cl , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{38}Cl , ^{39}Cl ; y similares.

"Halógeno" se refiere a todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) o yodo (I).

"Haloalquilo o alquilo inferior sustituido con halógeno" incluye alquilo sustituido con de uno a siete átomos de halógeno. Haloalquilo incluye monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, con el término "haloalquilo" se pretende incluir trifluorometilo, CF_3CH_2- , CF_2HCH_2- , 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

- 5 "Haloalcoxi" hace referencia al radical $-\text{OR}$, en el que R es un grupo haloalquilo, como se define en el presente documento, por ejemplo, trifluorometoxi, 2,2, 2-trifluoroetoxi, difluorometoxi, y similares.

"Hidroxilo" o "hidroxi" hace referencia al grupo $-\text{OH}$.

- 10 "Tiol" se refiere al grupo $-\text{SH}$.

"Alquilo inferior", solo o en combinación, significa un radical derivado de alcano que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (a no ser que se defina específicamente) que incluye un alquilo de cadena lineal o un alquilo ramificado. El grupo alquilo inferior de cadena lineal o ramificada es químicamente factible y está unido en cualquier punto disponible para proporcionar un compuesto estable. En muchas realizaciones, un alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1-6, 1-4 o 1-2, átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo y similares. Un alquilo inferior puede estar sustituido independientemente como se describe en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3 sustituyentes, en la que los sustituyentes son como se ha indicado. Por ejemplo, "alquilo inferior sustituido con flúor" significa un grupo alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de flúor, tal como perfluoroalquilo, donde, preferentemente, el alquilo inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2 o 3 átomos de flúor. Se entiende que cualquiera de tales sustituciones o la sustitución de alquilo inferior en otro resto, son químicamente factibles y se unen a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

25 "Alquilenilo" por sí solo o como parte de otro sustituyente significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal o ramificado derivado de un alcano que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo. Por ejemplo, con alquilenilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) se entiende que incluye metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, hexileno y similares. Normalmente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferentes los grupos que tienen 10, 8, 6, 4 o menos átomos de carbono en la presente invención. Cuando no se incluye un prefijo para indicar el número de átomos de carbono en una porción de alquilo o alquilenilo, el radical o porción del mismo tendrá 8 o menos átomos de carbono de la cadena principal o 6 o menos átomos de carbono de la cadena principal o 4 o menos átomos de carbono de la cadena principal.

35 "Alquenilo inferior", solo o en combinación, significa un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-6 átomos de carbono (a no ser que se defina específicamente) y al menos uno, preferentemente 1-3, más preferentemente 1-2, lo más preferentemente uno, doble enlace carbono-carbono. Los dobles enlaces carbono-carbono pueden estar obtenidos dentro de una porción de cadena lineal o ramificada. El grupo alquenilo inferior de cadena lineal o ramificada es químicamente factible y está unido en cualquier punto disponible para proporcionar un compuesto estable. Ejemplo de grupos alquenilo inferior incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo y similares. Un "alquenilo inferior sustituido" significa alquenilo inferior que está sustituido independientemente, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3 sustituyentes, en la que los sustituyentes son como se ha indicado. Por ejemplo, "alquenilo inferior sustituido opcionalmente con $\text{C}(\text{O})\text{-O-R}^{28}$ " indica un grupo alquenilo inferior que puede estar sustituido con un resto de ácido carboxílico, es decir $\text{C}(\text{O})\text{-O-R}^{28}$ está sustituido en el grupo alquenilo, en el que el carbono de $\text{C}(\text{O})\text{-O-R}^{28}$ está unido a un carbono del grupo alquenilo. Se entiende que cualquiera de tales sustituciones o la sustitución de alquenilo inferior en otro resto, son químicamente factibles y se unen a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

50 "Alquinilo inferior", solo o en combinación, significa un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene 2-6 átomos de carbono (a no ser que se defina específicamente) que contiene al menos uno, preferentemente uno, triple enlace carbono-carbono. El grupo alquinilo inferior de cadena lineal o ramificada es químicamente factible y está unido en cualquier punto disponible para proporcionar un compuesto estable. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, y similares. Un "alquinilo inferior sustituido" significa alquinilo inferior que está sustituido independientemente, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3 sustituyentes, en la que los sustituyentes son como se ha indicado. Por ejemplo, "alquinilo inferior sustituido opcionalmente con R^9 " indica un grupo alquinilo inferior que puede estar sustituido con un sustituyente R^9 . Se entiende que cualquiera de tales sustituciones o la sustitución de alquinilo inferior en otro resto, son químicamente factibles y se unen a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

60 "Cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillos de carbono monocíclicos saturados o insaturados, no aromáticos de 3-10, también de 3-8, más preferentemente 3-6, miembros de anillo por anillo, tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Un "cicloalquilo sustituido" es un cicloalquilo que está sustituido independientemente, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3 sustituyentes, en la que los sustituyentes son como se ha indicado. Se entiende que cualquiera de tales sustituciones en el cicloalquilo o la sustitución de cicloalquilo en otro resto, son químicamente factibles y se unen a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

65

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical $-(\text{alquileo})-\text{R}$, en el que R es cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclobutilmetilo y similares.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático saturado o insaturado que tiene de 5 a 10 átomos, en el que de 1 a 3 átomos de carbono en el anillo están sustituidos por heteroátomos de O, S o N y están opcionalmente condensados con benzo o heteroarilo De 5-6 miembros del anillo. También se pretende que el heterocicloalquilo incluya S o N oxidado, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno del anillo terciario. Con heterocicloalquilo también se pretende incluir compuestos en los que un carbono del anillo puede estar sustituido con oxo, es decir, el carbono del anillo es un grupo carbonilo, tal como lactonas y lactamas. El punto de unión del anillo de heterocicloalquilo está en un átomo de carbono o nitrógeno, de tal manera que se retiene un anillo estable. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen morfolino, tetrahidrofuranilo, dihidropiridinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperazinilo, dihidrobenzofurilo, dihidroindolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, radical de butirolactama, radical de valerolactama, radical de imidazolidinona, hidantoína, radical de dioxolano, radical de ftalimida, radical de 1,4-dioxano, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-S-óxido, tiomorfolinil-S,S-óxido, piperazinilo, piranilo, 3-pirrolinilo, tiopiranilo, radical de pirona, tetrahidrotiofenilo, quinuclidinilo y similares. Un "heterocicloalquilo sustituido" es un heterocicloalquilo que está sustituido independientemente, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3 sustituyentes, en la que los sustituyentes son como se ha indicado. Se entiende que las sustituciones en el cicloalquilo o la sustitución de heterocicloalquilo en otro resto, son químicamente factibles y se unen a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

"Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un radical $-(\text{alquileo})-\text{R}$, en el que R es heterocicloalquilo tal como se define en el presente documento.

"Ariilo" solo o en combinación se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico que contiene hidrocarburos aromáticos, tales como fenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente condensado con un cicloalquilo, preferentemente 5-7, más preferentemente 5-6, miembros de anillo. Un "ariilo sustituido" es un ariilo que está sustituido independientemente, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3 sustituyentes, en la que los sustituyentes son como se ha indicado. Se entiende que las sustituciones en el ariilo o la sustitución de ariilo en otro resto, son químicamente factibles y se unen a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

"Aralquilo" se refiere a un radical $-(\text{alquileo})-\text{R}$, en el que R es ariilo, tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, fenetilo y similares.

"Heteroarilo" solo o en combinación se refiere a una estructura de anillo aromático monocíclico que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, preferentemente 1-4, más preferentemente 1-3, aún más preferentemente 1-2, se seleccionan heteroátomos independientemente entre el grupo que consiste en O, S, y N. Con heteroarilo también se pretende incluir S o N oxidado, tal como sulfinilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno del anillo terciario. Un átomo de carbono o de nitrógeno es el punto de unión de la estructura de anillo heteroarilo de modo que se proporciona un compuesto estable. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, quinaoxalilo, indolizínilo, benzo[b]tienilo, quinazolínilo, purínilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiadiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, benzofurilo e indolilo. Un "heteroarilo sustituido" es un heteroarilo que está sustituido independientemente, a menos que se indique lo contrario, con uno o más, preferentemente 1, 2, 3, 4 o 5, también 1, 2 o 3 sustituyentes, en la que los sustituyentes son como se ha indicado. Se entiende que las sustituciones en el heteroarilo o la sustitución de heteroarilo en otro resto, son químicamente factibles y se unen a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical $-(\text{alquileo})-\text{R}$, en el que R es grupo heteroarilo tal como se define en el presente documento. Ejemplos de heteroarilalquilo incluyen 2-piridilmetilo, 2-tiazoliletilo, 4H, 1,2,4-triazolietilo y similares.

"Alcoxi inferior" indica el grupo $-\text{OR}^a$, en el que R^a es alquilo inferior. "Alcoxi inferior sustituido" significa alcoxi inferior en el que R^a es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes como se indica en el presente documento. Preferentemente, la sustitución de alcoxi inferior es con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, también 1, 2 o 3 sustituyentes. Por ejemplo, "alcoxi inferior sustituido con flúor" significa alcoxi inferior en el que el alquilo inferior está sustituido con uno o más átomos de flúor, en el que, preferentemente, el alcoxi inferior está sustituido con 1,2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2 o 3 átomos de flúor. Se entiende que las sustituciones en el alcoxi o la sustitución de alcoxi en otro resto, son químicamente factibles y se unen a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

"Alquiltio inferior" indica el grupo $-\text{SR}^b$, en el que R^b es alquilo inferior. "Alquiltio inferior sustituido" indica alquiltio inferior en el que R^b es alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes como se indica en el presente documento. Preferentemente, la sustitución de alquiltio inferior es con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, también 1, 2 o 3 sustituyentes. Por ejemplo, "alquiltio inferior sustituido con flúor" indica alquiltio inferior en el que el alquilo inferior está sustituido con uno o más átomos de flúor, en la que, preferentemente, el alquiltio inferior está sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de flúor, también 1, 2 o 3 átomos de flúor. Se entiende que las sustituciones en el alquiltio o la

sustitución de alquiltio en otro resto, son químicamente factibles y se unen a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

5 Como se usa en el presente documento, "uno o más sustituyentes" contempla específicamente, entre otras cosas, de uno a siete, más preferentemente de uno a cinco, aún más preferentemente de uno a tres sustituyentes en un grupo particular para satisfacer la valencia de los mismos. Por ejemplo, el número de sustituyentes puede ser 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

10 "Monoalquilamino" indica el grupo $-NHR^c$, en el que R^c es alquilo inferior. "Dialquilamino" indica el grupo $-NR^cR^d$, en el que R^c y R^d son, independientemente, alquilo inferior. "Cicloalquilamino" indica el grupo $-NR^eR^f$, en el que R^e y R^f se combinan con el nitrógeno para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, en el que el heterocicloalquilo puede contener un heteroátomo adicional dentro del anillo, tal como O, N o S, y puede estar además sustituido con alquilo inferior. Ejemplos de heterocicloalquilo de 5-7 miembros incluyen piperidina, piperazina, 4-metilpiperazina, morfolina y tiomorfolina. Se entiende que cuando monoalquilamino, dialquilamino o cicloalquilamino son sustituyentes en otros restos, estos son químicamente factibles y se unen a cualquier átomo disponible para proporcionar un compuesto estable.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, "grupo protector" se refiere a un agrupamiento de átomos que cuando se une a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene dicha reactividad. Ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en T.W. Greene y P.G. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, (Wiley, 4ª ed. 2006), Beaucage e Iyer, Tetrahedron 48:2223-2311 (1992) y Harrison y Harrison et al., COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS, Volúmenes 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen los grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), trimetil sililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 25 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC), tri-isopropilsililo (TIPS), fenilsulfonilo y similares (véase también, Boyle, A. L. (Editor), CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, New York, Volumen 1, 2000).

30 Como se usa en el presente documento, Los términos "tratar", "tratando", "terapia", "terapias" y términos similares se refieren a la administración de material, por ejemplo, uno cualquiera o más compuestos como se describe en el presente documento en una cantidad eficaz para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección, es decir, indicación, y/o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa Raf" se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa Raf (también denominada Raf quinasa o Raf), incluyendo cualquiera de la proteína quinasa A-Raf, proteína quinasa B-Raf o proteína quinasa c-Raf-1, o cualquier mutación de las mismas, afecta al desarrollo, evolución y/o síntomas de la enfermedad o afección y/o en la que la modulación de Raf altera el desarrollo, evolución y/o síntomas de la enfermedad o afección. La enfermedad o afección mediada por Raf incluye una enfermedad o afección para la que la modulación de Raf proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo en la que el tratamiento con el inhibidor o 40 inhibidores de Raf, que incluye no o más compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir la enfermedad o afección.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa A-Raf" y similares se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa A-Raf (también denominada quinasa A-Raf o A-Raf), incluyendo cualquier mutación de la misma, afecta al desarrollo, evolución y/o síntomas de la enfermedad o afección y/o en la que la modulación de A-Raf altera el desarrollo, evolución y/o síntomas de la enfermedad o afección. La enfermedad o afección mediada por A-Raf incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de A-Raf proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en la 50 que el tratamiento con un compuesto que inhibe A-Raf, que incluye no o más compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir la enfermedad o afección.

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa B-Raf" y similares se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa B-Raf (también denominada quinasa B-Raf o B-Raf), incluyendo cualquier mutación de la misma, afecta al desarrollo, evolución y/o síntomas de la enfermedad o afección y/o en la que la modulación B-Raf altera el desarrollo, evolución y/o síntomas de la enfermedad o afección. La enfermedad o afección mediada por B-Raf incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de B-Raf proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en la que el tratamiento 60 con un compuesto que inhibe B-Raf, que incluye no o más compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir la enfermedad o afección.

65 Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa B-Raf V600E mutante", y similares se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa B-Raf V600E mutante (también denominada B-Raf V600E mutante o B-Raf V600E) afecta al desarrollo, evolución y/o síntomas de la enfermedad o afección y/o en la que la modulación B-Raf V600E altera el desarrollo,

evolución y/o síntomas de la enfermedad o afección. La enfermedad o afección mediada por B-Raf V600E incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de B-Raf V600E proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en la que el tratamiento con un compuesto que inhibe B-Raf V600E, que incluye no o más compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir la enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, la expresión "enfermedad o afección mediada por la proteína quinasa c-Raf-1" y similares se refiere a una enfermedad o afección en la que la función biológica de una proteína quinasa c-Raf-1 (también denominada quinasa c-Raf-1 o c-Raf -1), incluyendo cualquier mutación de las mismas, afecta al desarrollo, evolución y/o síntomas de la enfermedad o afección y/o en la que la modulación de c-Raf -1 altera el desarrollo, evolución y/o síntomas de la enfermedad o afección. La enfermedad o afección mediada por c-Raf-1 incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de c-Raf-1 proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo, en la que el tratamiento con un compuesto que inhibe c-Raf-1, que incluye no o más compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que sufre o está en riesgo de sufrir la enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor de Raf" se refiere a un compuesto que inhibe al menos uno de A-Raf, B-Raf, c-Raf-1 o cualquier mutación de los mismos, es decir un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de quinasa Raf generalmente aceptado. Tales compuestos son, preferentemente, pero no necesariamente, selectivos con respecto a otras proteínas quinasas, es decir, cuando se comparan con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa Raf es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Preferentemente, los compuestos son selectivos en relación con otras proteínas quinasas, incluidas CSK, quinasa receptora de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR.

Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de c-Raf-1" se refiere a un compuesto que inhibe la proteína quinasa c-Raf-1, es decir un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de quinasa c-Raf-1 generalmente aceptado. Tales compuestos son eficaces en el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por c-Raf-1. Tales compuestos son, preferentemente, pero no necesariamente, selectivos con respecto a otras proteínas quinasas, es decir, cuando se comparan con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa c-Raf-1 es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Preferentemente, los compuestos son selectivos en relación con otras proteínas quinasas, incluidas CSK, quinasa receptora de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. Tales compuestos son, preferentemente, pero no necesariamente, también selectivos con respecto a otras proteínas quinasas Raf, es decir, cuando se comparan con otra proteína quinasa Raf, la CI_{50} para la otra quinasa Raf dividida por la CI_{50} para la quinasa c-Raf-1 es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Preferentemente, tales compuestos son al menos selectivos en relación con B-Raf y B-Raf V600E. Aunque se entiende que puede usarse un inhibidor de c-Raf-1 para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por c-Raf-1, la inhibición de c-Raf-1, preferentemente, la inhibición de c-Raf-1, proporciona efectos beneficiosos en el tratamiento de dolor agudo, dolor crónico o nefropatía poliquística.

Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de B-Raf V600E" se refiere a un compuesto que inhibe la proteína quinasa B-Raf V600E mutante, es decir un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de B-Raf V600E generalmente aceptado. Tales compuestos son eficaces en el tratamiento de una enfermedad o afección que está mediada por B-Raf V600E. Tales compuestos son, preferentemente, pero no necesariamente, selectivos con respecto a otras proteínas quinasas, es decir, cuando se comparan con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa B-Raf V600E es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Preferentemente, los compuestos son selectivos en relación con otras proteínas quinasas, incluidas CSK, quinasa receptora de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. Tales compuestos son, preferentemente, pero no necesariamente, también selectivos con respecto a otras proteínas quinasas Raf, es decir, cuando se comparan con otra proteína quinasa Raf, la CI_{50} para la otra quinasa Raf dividida por la CI_{50} para la quinasa B-Raf V600E es >10, también >20, también >30, también >40, también >50, también >60, también >70, también >80, también >90, también >100. Aunque se entiende que puede usarse un inhibidor de B-Raf V600E para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por B-Raf V600E, la inhibición de B-Raf V600E proporciona efectos beneficiosos en el tratamiento de melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer del tracto biliar y colangiocarcinoma.

Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de pan Raf" se refiere a un compuesto que inhibe al menos cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E, es decir un compuesto que tiene una CI_{50} de menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como

se determinó en un ensayo de actividad de quinasa B, Raf generalmente aceptado, y que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de quinasa c, Raf-1 generalmente aceptado y que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM, como se determinó en un ensayo de actividad de B-Raf V600E generalmente aceptado. El inhibidor de pan Raf puede ser, pero no necesariamente, aproximadamente equipotente en cada una de B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E. Los compuestos se consideran aproximadamente equipotentes en cada una de B-Raf V600E, B-Raf y c-Raf-1 si la relación de CI_{50} para cualquiera de B-Raf V600E, B-Raf y c-Raf-1 dividida por la CI_{50} para cualquiera de B-Raf V600E, B-Raf y c-Raf-1 (por ejemplo, CI_{50} de B-Raf dividida por la CI_{50} de B-Raf V600E) está en el intervalo de 10 a 0,1, también de 5 a 0,2. Tales compuestos son, preferentemente, pero no necesariamente, selectivos con respecto a otras proteínas quinasas, es decir, cuando se comparan con otra proteína quinasa, la CI_{50} para la otra quinasa dividida por la CI_{50} para la quinasa B-Raf, c-Raf-1 o B-Raf V600E es >10 , también >20 , también >30 , también >40 , también >50 , también >60 , también >70 , también >80 , también >90 , también >100 . Preferentemente, los compuestos son selectivos en relación con otras proteínas quinasas, incluidas CSK, quinasa receptora de insulina, AMPK, PDGFR o VEGFR. Aunque se entiende que puede usarse un inhibidor de pan Raf para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por la quinasa B-Raf, c-Raf-1 o B-Raf V600E, la inhibición de cada B-Raf, la inhibición de c-Raf-1 y B-Raf V600E proporciona efectos beneficiosos en el tratamiento de cánceres, en particular cánceres que tienen una mutación de la vía Ras, incluidos melanoma, glioma, glioblastoma, astrocitoma policítico, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de vesícula biliar, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer adrenocortical, cáncer de próstata, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer medular de tiroides, angiogénesis tumoral, leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda de la infancia, leucemia de células plasmáticas y mieloma múltiple. Tales compuestos son también beneficiosos en el tratamiento de cánceres mediados por B-Raf V600E que se vuelven resistentes a los inhibidores selectivos DE B-Raf V600E.

Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de la actividad de Ras" se refiere a un compuesto que inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante; es decir, un compuesto que inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con un CI_{50} de menos de 1 μ M, 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 μ M. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 100 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 50 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 20 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 10 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 5 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 nM. En algunas realizaciones, la línea celular mutante Ras es una línea celular mutante N-Ras, una línea celular mutante K-Ras o una línea celular mutante H-Ras. En diversas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 μ M, 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 μ M. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 100 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 50 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 20 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 10 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 5 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 nM. En determinadas realizaciones, la línea celular de N-Ras mutante es una o más líneas celulares seleccionadas del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, IPC-298, S'117, M296, SK-MEL-30, SK-MEL-173 y HL-60. En algunas realizaciones, la línea celular de N-Ras mutante es una o más líneas celulares seleccionadas del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 μ M. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 100 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 50 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 20 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo

que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 10 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 5 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 μ M. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 100 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 50 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 20 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 10 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 5 nM. En algunas realizaciones, un inhibidor de la actividad de Ras inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 nM.

Como se usa en el presente documento, la expresión "forma sólida" se refiere a una preparación sólida (es decir, una preparación que no es ni gas ni líquido) de un compuesto farmacéuticamente activo que es adecuado para la administración a un sujeto animal deseado con fines terapéuticos. La forma sólida incluye cualquier complejo, tal como sal, cocrystal o un complejo amorfo, así como cualquier polimorfo del compuesto. La forma sólida puede ser sustancialmente cristalina, semicristalina o sustancialmente amorfa. La forma sólida puede administrarse directamente o utilizarse en la preparación de una composición adecuada que tiene propiedades farmacéuticas mejoradas. Por ejemplo, la forma sólida se puede usar en una formulación que comprende al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, la expresión material "sustancialmente cristalino" abarca material que tiene más de aproximadamente 90 % de cristalinidad; y material "cristalino" abarca material que tiene más de aproximadamente 98 % de cristalinidad.

Como se usa en el presente documento, la expresión material "sustancialmente amorfo" abarca material que tiene no más de aproximadamente 10 % de cristalinidad; y material "amorfo" abarca material que tiene no más de aproximadamente 2 % de cristalinidad.

Como se usa en el presente documento, material "semicristalino" abarca material que tiene más de 10 % de cristalinidad, pero no más de 90 % de cristalinidad; preferentemente material "semicristalino" abarca material que tiene más de 20 % de cristalinidad, pero no más de 80 % de cristalinidad. En un aspecto de la presente invención, se puede preparar una mezcla de formas sólidas de un compuesto, por ejemplo, una mezcla de formas sólidas amorfas y cristalinas, por ejemplo para proporcionar una forma sólida "semicristalina". Dicha forma sólida "semicristalina" se puede preparar mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo mezclando una forma sólida amorfa con una forma sólida cristalina en la proporción deseada. En algunos casos, un compuesto mezclado con ácido o base forma un complejo amorfo; se puede preparar un sólido semicristalino empleando una cantidad de componente compuesto en exceso de la estequiometría del compuesto y ácido o base en el complejo amorfo, dando como resultado una cantidad del complejo amorfo que se basa en la estequiometría del mismo, con exceso de compuesto en forma cristalina. La cantidad de compuesto en exceso usada en la preparación del complejo puede ajustarse para proporcionar la relación deseada entre el complejo amorfo y el compuesto cristalino en la mezcla resultante de formas sólidas. Por ejemplo, cuando el complejo amorfo de ácido o base y el compuesto tiene una estequiometría 1:1, preparar dicho complejo con una relación molar 2:1 del compuesto y el ácido o la base dará como resultado una forma sólida de 50 % de complejo amorfo y 50 % cristalino. Tal mezcla de formas sólidas puede ser beneficiosa como un producto farmacéutico, por ejemplo, proporcionando un componente amorfo que tiene propiedades biofarmacéuticas mejoradas junto con el componente cristalino. El componente amorfo estaría más fácilmente biodisponible, mientras que el componente cristalino tendría una biodisponibilidad retardada. Dicha mezcla puede proporcionar una exposición rápida y prolongada al compuesto activo.

Como se usa en el presente documento, el término "complejo" se refiere a una combinación de un compuesto farmacéuticamente activo y una especie molecular adicional que forma o produce una nueva especie química en forma sólida. En algunos casos, el complejo puede ser una sal, es decir, cuando la especie molecular adicional proporciona un contraion ácido/base a un grupo ácido/base del compuesto, dando como resultado una interacción ácido:base que forma una sal típica. Aunque tales formas de sal son normalmente sustancialmente cristalinas, también pueden ser formas parcialmente cristalinas, sustancialmente amorfas o amorfas. En algunos casos, las especies moleculares adicionales, en combinación con el compuesto farmacéuticamente activo, forman un cocrystal no salino, es decir, el compuesto y las especies moleculares no interactúan a través de una interacción típica ácido:base, pero aún forman una sustancia estructura cristalina. También pueden formarse cocrystal a partir de una sal del compuesto y una especie molecular adicional. En algunos casos, el complejo es un complejo sustancialmente amorfo, que puede contener interacciones de tipo ácido similares a la sal que no forman cristales de sal típicos, sino que forman un sólido sustancialmente amorfo, es decir, un sólido cuyo patrón de difracción de polvo de rayos X no muestra picos agudos (por ejemplo, exhibe un halo amorfo).

Como se usa en el presente documento, el término "estequiometría" se refiere a la relación molar de una combinación de dos o más componentes, por ejemplo, la relación molar entre el ácido o base y el compuesto que forma un complejo amorfo. Por ejemplo, una mezcla 1:1 de ácido o base con compuesto (es decir 1 mol de ácido o base por mol de compuesto), que da como resultado una forma sólida amorfa tiene una estequiometría 1:1.

5 Como se usa en el presente documento, el término "composición" se refiere a una preparación farmacéutica adecuada para la administración a un sujeto deseado con fines terapéuticos que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo, incluyendo cualquier forma sólida del mismo. La composición puede incluir al menos un componente farmacéuticamente aceptable para proporcionar una formulación mejorada del compuesto, tal como un
10 vehículo o excipiente adecuado.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un organismo vivo que se trata con compuestos como se describen en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, cualquier mamífero, tal como un ser humano, otros primates, animales de deporte, animales de interés comercial, tales como ganado,
15 animales de granja, tales como caballos, o animales domésticos tales como perros y gatos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "propiedades biofarmacéuticas" se refiere a la acción farmacocinética de un compuesto o complejo de la presente invención, incluyendo la disolución, absorción y distribución del compuesto sobre la administración a un sujeto. Como tales, se pretende que ciertas formas sólidas
20 de los compuestos de la invención, tales como complejos amorfos de compuestos de la invención, proporcionen una disolución y una absorción mejoradas del compuesto activo, que normalmente se refleja en una C_{max} mejorada (es decir, la concentración máxima alcanzada en el plasma después de la administración del fármaco) y una AUC mejorada (es decir, el área bajo la curva de la concentración plasmática del fármaco frente al tiempo después de la administración del fármaco).

25 La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que el material indicado no tiene propiedades que harían que un médico razonablemente prudente evitara la administración del material a un paciente, teniendo en cuenta la enfermedad o afecciones a tratar y la respectiva vía de administración. Por ejemplo, habitualmente se requiere que dicho material sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

30 En el presente contexto, la expresión "terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" indica que los materiales o cantidad de material son eficaces para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección médica y/o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando.

35 En el presente contexto, las expresiones "eficaz sinérgicamente" o "efecto sinérgico" indican que dos o más compuestos que son terapéuticamente eficaces, cuando se usan en combinación, proporcionan efectos terapéuticos mejorados mayores que el efecto aditivo que se esperaría basándose en el efecto de cada compuesto utilizado por sí mismo.

40 Por "analizar" se entiende la creación de condiciones experimentales y la obtención de datos relativos a un resultado particular de la exposición a condiciones experimentales específicas. Por ejemplo, las enzimas se pueden analizar basándose en su capacidad para actuar sobre un sustrato detectable. Un compuesto puede analizarse basándose en su capacidad para unirse a una molécula o moléculas diana concretas.

45 Como se usa en el presente documento, el término "modulación" o "modular" se refiere a un efecto de alterar una actividad biológica (es decir, aumentar o disminuir la actividad), especialmente una actividad biológica asociada con una biomolécula particular, tal como una proteína quinasa. Por ejemplo, un inhibidor de una biomolécula particular modula la actividad de dicha biomolécula, por ejemplo, una enzima, disminuyendo la actividad de la biomolécula, tal como una enzima. Dicha actividad se indica normalmente en términos de una concentración inhibidora (CI_{50}) del
50 compuesto para un inhibidor con respecto, por ejemplo, una enzima.

En el contexto del uso, el ensayo o cribado de compuestos que son o pueden ser moduladores, el término "contacto" significa que el compuesto o compuestos se hacen estar en suficiente proximidad a una molécula, complejo, célula, tejido, organismo en particular u otro material especificado que pueden producirse potenciales interacciones de
55 unión y/o reacción química entre el compuesto y otro material especificado.

"Dolor o "afección de dolor" puede ser dolor agudo y/o crónico, incluyendo aracnoiditis; artritis (por ejemplo, artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, gota); dolor de espalda (por ejemplo, ciática, rotura de disco, espondilolistesis, radiculopatía); dolor de quemadura; dolor del cáncer; dismenorrea; cefaleas (por ejemplo, migraña, cefaleas en racimo, cefaleas por tensión); neuralgia craneal y facial (por ejemplo, neuralgia craneal, neuralgia del trigémino); hiperalgesia; hiperpatía; dolor inflamatorio (por ejemplo, dolor asociado con el síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cistitis, dolor por infección bacteriana, fúngica o viral); formación de queloides o cicatrices; dolor de parto o alumbramiento; dolor muscular (por ejemplo, como resultado de polimiositis, dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, lesión por esfuerzo repetitivo (por ejemplo, calambre del escribiente, síndrome del túnel carpiano, tendonitis, tenosinovitis)); síndromes de dolor miofascial (por ejemplo, fibromialgia); dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética, causalgia,

neuropatía por atrapamiento, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, gota, síndrome de distrofia simpática refleja, dolor del miembro fantasma o dolor postamputación, neuralgia postherpética, síndrome de dolor central o dolor nervioso resultante de traumatismo (por ejemplo, lesión neural), enfermedad (por ejemplo, diabetes, esclerosis múltiple, síndrome de Guillan-Barre, miastenia gravis, enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica o tratamiento del cáncer); dolor asociado con trastornos de la piel (por ejemplo, culebrilla, herpes simple, tumores de la piel, quistes, neurofibromatosis); lesiones deportivas (por ejemplo, cortes, esguinces, distensiones, hematomas, dislocaciones, fracturas, espina dorsal, cabeza); estenosis espinal; dolor quirúrgico; alodinia táctil; trastornos temporomandibulares; enfermedad o lesión vascular (por ejemplo vasculitis, arteriopatía coronaria, lesión por reperfusión (por ejemplo, después de isquemia, apoplejía o infartos de miocardio)); otro dolor de órgano o tejido específico (por ejemplo, dolor ocular, dolor corneal, dolor de huesos, dolor cardíaco, dolor visceral (por ejemplo, renal, de la vesícula biliar, gastrointestinal), dolor articular, dolor dental, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, cólico renal, incontinencia urinaria); otro dolor asociado con enfermedad (por ejemplo, anemia drepanocítica, SIDA, herpes zoster, psoriasis, endometriosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), silicosis, sarcoidosis pulmonar, esofagitis, ardor de estómago, trastorno de reflujo gastroesofágico, úlceras de estómago y duodeno, dispepsia funcional, enfermedad de resorción ósea, osteoporosis, paludismo cerebral, meningitis bacteriana); o dolor debido al rechazo del injerto frente al huésped o rechazos del aloinjerto.

Objetivos de la quinasa e indicaciones de la invención

Las proteínas quinasas desempeñan un papel clave en la propagación de señales bioquímicas en diversas vías biológicas. Se han descrito más de 500 quinasas y se han implicado quinasas específicas en una amplia gama de enfermedades o afecciones (es decir, indicaciones), incluyendo cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedades neurológicas y otras enfermedades. Como tales, las quinasas representan importantes puntos de control para la intervención terapéutica de pequeñas moléculas. Las proteínas quinasas objetivo específicas contempladas por la presente invención se describen en la materia, incluyendo las proteínas quinasas como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 11/473.347 (véase también, la publicación PCT WO2007002433), así como las siguientes:

A-Raf: La quinasa A-Raf objetivo (es decir, homólogo 1 del oncogén viral 3611 del sarcoma murino v-raf) es una serina/treonina quinasa de 67,6 kDa codificada por el cromosoma Xp11.4-p11.2 (símbolo: ARAF). La proteína madura comprende RBD (es decir, el dominio de unión a Ras) y el dominio de dedo de cinc de tipo éster de forbol/DAG y está implicada en la transducción de señales mitogénicas desde la membrana celular hasta el núcleo. Los inhibidores de A-Raf pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurológicas, tales como demencia por múltiples infartos, lesiones craneoencefálicas, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson; enfermedades neoplásicas, incluyendo melanoma, glioma, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, colorrectal, de los pulmones, de mama, de páncreas, de tiroides, renal, de ovarios), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico), neurofibromatosis, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con el cáncer y migraña; y enfermedades asociadas con la regeneración o degeneración muscular, incluyendo reestenosis vascular, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo las distrofias musculares de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, facio-escapulo-humeral, miotónica, oculofaríngea, distal y congénita), enfermedades de las neuronas motoras (incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular bulbar espinal y atrofia muscular espinal adulta), miopatías inflamatorias (incluyendo dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la unión neuromuscular (incluyendo miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito, miopatías debidas a anomalías endocrinas (incluyendo miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea) del nervio periférico (incluyendo enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad del núcleo central, miopatía nemalínica, miopatía miotubular y parálisis periódica), y enfermedades metabólicas del músculo (incluyendo deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de la enzima desramificante, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina-palmitil-transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa).

B-Raf: La quinasa B-Raf objetivo (es decir, homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino v-raf) es una serina/treonina quinasa de 84,4 kDa codificada por el cromosoma 7q34 (símbolo: BRAF). La proteína madura comprende RBD (es decir, el dominio de unión a Ras), C1 (es decir, región conservada 1 de la proteína quinasa C) y STK (es decir, serina/treonina quinasa).

La quinasa B-Raf objetivo está implicada en la transducción de señales mitogénicas desde la membrana celular al núcleo y puede desempeñar un papel en las respuestas postsinápticas de las neuronas del hipocampo. Como tales, los genes de la familia RAF codifican quinasas que son reguladas por Ras y median las respuestas celulares a las señales de crecimiento. De hecho, la quinasa B-Raf es un componente clave de la vía de señalización de RAS->Raf->MEK->ERK/quinasa MAP, que desempeña un papel fundamental en la regulación del crecimiento, la división y la proliferación celular y, cuando se activa constitutivamente, causa tumorigénesis. Entre las diversas isoformas de la

quinasa Raf, el tipo B o B-Raf, es el activador más fuerte de la señalización MAP quinasa aguas abajo.

El gen BRAF con frecuencia está mutado en diversos tumores humanos, especialmente en el melanoma maligno y el carcinoma de colon. La mutación notificada más habitual fue una transversión de sentido erróneo de timina (T) a adenina (A) transversa en el nucleótido 1796 (T1796A; el cambio de aminoácidos en la proteína B-Raf es Val <600> a Glu <600>) observado en el 80 % de los tumores de melanoma maligno. El análisis funcional revela que esta transversión es la única mutación detectada que causa la activación constitutiva de la actividad de la quinasa B-Raf, independiente de la activación de RAS, convirtiendo B-Raf en una proteína transformadora dominante. Basándose en anteriores, los tumores humanos desarrollan resistencia a los inhibidores de quinasa mediante la mutación de un aminoácido específico en el dominio catalítico como el "vigilante". (Balak, et. al., Clin Cancer Res. 2006, 12, 6494-501). Por tanto, se prevé que la mutación de Thr-529 en BRAF a He sea un mecanismo de resistencia a los inhibidores de BRAF, y esto puede verse como una transición en el codón 529 de ACC a ATC.

Niihori et al., informaron de que en 43 individuos con síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC), habían identificado dos mutaciones heterocigotas de KRAS en tres individuos y ocho mutaciones de BRAF en 16 individuos, lo que sugiere que la alteración de la regulación de la vía RAS-RAF- ERK es una base molecular frecuente para los tres trastornos relacionados (Niihori et al., Nat Genet. 2006, 38(3):294-6).

Muchos cánceres asociados con la alteración de la regulación de la vía RAS-RAF-ERK, tales como cánceres que tienen mutaciones de B-Raf V600E o mutaciones NRAS, pueden tratarse con inhibidores de la quinasa Raf, tales como los inhibidores de la quinasa Pan Raf, tal como se describe en el presente documento. La capacidad de estos compuestos para inhibir múltiples dianas de la Raf quinasa, incluyendo c-Raf-1, B-Raf y B-Raf V600E, proporciona beneficios adicionales para inhibir las mutaciones de activación en esta vía, de modo que tales cánceres tienen menos probabilidades de desarrollar resistencia a dichos inhibidores, ya que están dirigidos a varios puntos en la vía. Los inhibidores de la quinasa Pan Raf tal como se describen en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de diversos cánceres, incluidos melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, carcinoma (por ejemplo, gastrointestinal, de hígado, del tracto biliar, del conducto biliar (colangiocarcinoma), colorrectal, de los pulmones, cerebral, vejiga, de vejiga urinaria, de mama, de páncreas, de tiroides, de riñón, de ovarios, adrenocortical, de próstata), tumores del estroma gastrointestinal, cáncer medular de tiroides, angiogénesis tumoral, leucemia mieloide aguda, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda de la infancia, leucemia de células plasmáticas y mieloma múltiple. Véase McDermott et al., PNAS, 2007, 104(50): 19936-19941; y Jaiswal et al., PLoS One, 2009,4(5):e5717.

c-Raf-1: La quinasa c-Raf-1 objetivo (es decir, homólogo 1 del oncogén viral del sarcoma murino v-raf) es una STK de 73,0 kDa codificada por el cromosoma 3p25 (símbolo: RAF1). c-Raf-1 puede estar dirigida a las mitocondrias por BCL2 (es decir, el oncogén 2 de leucemia de células B), que es un regulador de la muerte celular apoptótica. El c-Raf-1 activo mejora la resistencia mediada por BCL2 a la apoptosis y c-Raf-1 fosforila BAD (es decir, proteína de unión a BCL2). c-Raf-1 está implicada en carcinomas, incluyendo el carcinoma colorrectal, de ovarios, de pulmones y de células renales. c-Raf-1 también está implicada como mediador importante de la angiogénesis tumoral (Hood, J.D. et al., 2002, Science 296, 2404). Los inhibidores de c-Raf-1 también pueden ser útiles para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos (Crump, Curr Pharm Des. 2002, 8(25):2243-8). Los activadores de c-Raf-1 pueden ser útiles como tratamiento para tumores neuroendocrinos, tal como el cáncer medular de tiroides, carcinoma, carcinoma de pulmón y feocromocitoma (Kunnimalaiyaan et al., Anticancer Drugs 2006, 17(2):139-42).

Los inhibidores de Raf (A-Raf y/o B-Raf y/o c-Raf-1) pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por A-Raf, mediadas por B-Raf o mediadas por c-Raf-1 seleccionadas entre el grupo que consiste en enfermedades neurológicas, incluidas demencia por múltiples infartos, lesiones craneoencefálicas, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, convulsiones y epilepsia; enfermedades neoplásicas, incluyendo melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, sarcoma, carcinoma (por ejemplo, gastrointestinal, de hígado, del tracto biliar, del conducto biliar (colangiocarcinoma), colorrectal, de los pulmones, cerebral, vejiga, de vejiga urinaria, de mama, de páncreas, de tiroides, renal, de ovarios, adrenocortical, de próstata), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico), neurofibromatosis, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, leucemia mielomonocítica crónica, de la infancia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, angiogénesis tumoral, tumores del estroma gastrointestinal, tumores neuroendocrinos, tales como cáncer medular de tiroides, carcinoma, cáncer microcítico de pulmón, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con el cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca, ictus isquémico, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis y lesión por reperfusión; inflamación y/o proliferación, incluyendo psoriasis, eccema, artritis y enfermedades y afecciones autoinmunes, artrosis, endometriosis, formación de cicatrices, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (EII); enfermedades por inmunodeficiencia, incluyendo rechazo de trasplante de órganos, enfermedad del injerto contra el huésped y sarcoma de Kaposi asociado con VIH; renal, quísticas o prostáticas, incluyendo nefropatía diabética, nefropatía poliquística, nefrosclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia prostática, hepatopatía poliquística, esclerosis tuberosa, enfermedad de Von Hippel Lindau, nefropatía quística medular, nefronofitosis y fibrosis quística; trastornos

metabólicos, incluyendo obesidad; infecciones, incluyendo *Helicobacter pylori*, virus de *Hepatitis* y de *Influenza*, fiebre, VIH y sepsis; enfermedades pulmonares, incluidas enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SRDA); enfermedades genéticas del desarrollo, incluyendo síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome de facio-cutáneo-esquelético), síndrome de LEOPARD, síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) y anomalías del síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de piel, de cabello y endocrinas; y enfermedades asociadas con la regeneración o degeneración muscular, incluyendo sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo las distrofias musculares de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, facio-escapulo-humeral, miotónica, oculofaríngea, distal y congénita), enfermedades de las neuronas motoras (incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular bulbar espinal y atrofia muscular espinal adulta), miopatías inflamatorias (incluyendo dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la unión neuromuscular (incluyendo miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debidas a anomalías endocrinas (incluyendo miopatía hipertiroides y miopatía hipotiroides) del nervio periférico (incluyendo enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad del núcleo central, miopatía nemalínica, miopatía miotubular y parálisis periódica), y enfermedades metabólicas del músculo (incluyendo deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de la enzima desramificante, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina-palmitil-transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa).

Ensayos de actividad de quinasa

Se pueden utilizar varios ensayos diferentes para la actividad quinasa para analizar moduladores activos y/o determinar la especificidad de un modulador para una quinasa o grupo particular de quinasas. Además del ensayo mencionado en los ejemplos siguientes, un experto en la materia conocerá otros ensayos que pueden utilizarse y puede modificar un ensayo para una aplicación particular. Por ejemplo, numerosos artículos sobre quinasas describen ensayos que pueden usarse.

Ensayos alternativos adicionales pueden emplear determinaciones de la unión. Por ejemplo, este tipo de ensayo puede formatearse en un formato de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) o usando un formato de AlphaScreen (ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificada) variando los reactivos donantes y aceptores que están unidos a estreptavidina o el anticuerpo específico de fósforo.

Técnicas sintéticas orgánicas

En la materia existe una amplia gama de técnicas sintéticas orgánicas para facilitar la construcción de moduladores potenciales. Muchos de estos métodos sintéticos orgánicos se describen con detalle en fuentes de referencia estándar utilizadas por los expertos en la materia. Un ejemplo de esta referencia es marzo de 1994, *Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure*, Nueva York, McGraw Hill. Por lo tanto, las técnicas útiles para sintetizar un potencial modulador de la función quinasa están fácilmente disponibles para los expertos en la técnica de síntesis química orgánica.

Formas de compuestos alternativas

Los compuestos contemplados en el presente documento se describen con referencia tanto a fórmulas genéricas como a compuestos específicos. Además, los compuestos pueden existir en diversas formas diferentes, todas dentro del alcance de la presente invención. Las formas alternativas incluyen, por ejemplo, (a) tautómeros, isómeros (incluyendo estereoisómeros y regioisómeros), y mezclas racémicas (b) sales farmacéuticamente aceptables y (c) formas sólidas, incluyendo formas cristalinas diferentes, sólidos polimórficos o amorfos, incluyendo hidratos y solvatos de los mismos, y otras formas.

(a) Tautómeros, estereoisómeros y regioisómeros

Se entiende que algunos compuestos pueden exhibir tautomerismo. En dichos casos, las fórmulas proporcionadas en el presente documento representan expresamente solo una de las posibles formas tautoméricas. Por tanto, debe entenderse que se pretende que las fórmulas proporcionadas en el presente documento representan cualquier forma tautomérica de los compuestos representados y no se limitan únicamente a una forma tautomérica específica ilustrada por los dibujos de las fórmulas.

De forma análoga, algunos de los compuestos según la presente invención pueden existir como estereoisómeros, es decir, que tienen la misma conectividad atómica de átomos unidos covalentemente pero que difieren en la orientación espacial de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser estereoisómeros ópticos, que contienen uno o más centros quirales, y por lo tanto, pueden existir en dos o más formas estereoisómeras (por ejemplo enantiómeros o diastereómeros). Por lo tanto, tales compuestos pueden estar presentes como estereoisómeros individuales (es decir, esencialmente libres de otros estereoisómeros), racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o

diastereómeros. Como otro ejemplo, los estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, tales como la orientación *cis* o *trans* de sustituyentes en carbonos adyacentes de un doble enlace. Se pretende que todos estos estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos se encuentren dentro del alcance de la presente invención. A menos que se especifique lo contrario, todas estas formas de estereoisómeros se incluyen dentro de las fórmulas proporcionadas en el presente documento.

En algunas realizaciones, un compuesto quiral de la presente invención está en una forma que contiene al menos 80 % de un solo isómero (60 % de exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("e.d."), o al menos 85 % (70 % e.e. o e.d.), 90 % (80 % e.e. o e.d.), 95 % (90 % e.e. o e.d.), 97,5 % (95 % e.e. o e.d.), o 99 % (98 % e.e. o e.d.). Como entenderán generalmente los expertos en la materia, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral es uno que consiste esencialmente en uno de los dos enantiómeros posibles (es decir, es enantioméricamente puro) y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que sea tanto diastereoméricamente puro como enantioméricamente puro. En algunas realizaciones, el compuesto está presente en forma ópticamente pura, estando preparada y/o aislada dicha forma ópticamente pura mediante métodos conocidos en la materia (por ejemplo, mediante técnicas de recristalización, técnicas sintéticas quirales (incluida la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente puros) y separación cromatográfica utilizando una columna quiral.

(b) Sales farmacéuticamente aceptables

A menos que se especifique lo contrario, la especificación de un compuesto de la presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto. Por lo tanto, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables o pueden formularse como sales farmacéuticamente aceptables. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables contempladas incluyen mono, bis, tris, tetraquis, y así sucesivamente. Las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas en las cantidades y concentraciones a las que se administran. La preparación de tales sales puede facilitar el uso farmacológico alterando las características físicas de un compuesto sin impedir que ejerza su efecto fisiológico. Las alteraciones útiles en las propiedades físicas incluyen la reducción del punto de fusión para facilitar la administración transmucosa y el aumento de la solubilidad para facilitar la administración de concentraciones más altas del fármaco. Un compuesto de la invención puede poseer grupos suficientemente ácidos, suficientemente básicos o ambos, y, por consiguiente, puede reaccionar con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido, tales como las que contienen cloruro, bromuro, yoduro, clorhidrato, acetato, fenilacetato, acrilato, ascorbato, aspartato, benzoato, 2-fenoxibenzoato, 2-acetoxibenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, bicarbonato, butina-1,4 dioato, hexina- 1,6-dioato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cinnamato, citrato, decanoato, formiato, fumarato, glicolato, gluconato, glucarato, glucuronato, glucosa-6-fosfato, glutamato, heptanoato, hexanoato, isetionato, isobutirato, gamma-hidroxibutirato, fenilbutirato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, metilmaleato, malonato, mandelato, nicotinato, nitrato, isonicotinato, octanoato, oleato, oxalato, pamoato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, ortofosfato, metafosfato, pirofosfato, 2-fosfoglicerato, 3-fosfoglicerato, ftalato, propionato, fenilpropionato, propiolato, piruvato, quinato, salicilato, 4-aminosalicilato, sebacato, estearato, suberato, succinato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, sulfamato, sulfonato, benenosulfonato (es decir besilato), etanosulfonato (es decir esilato), etano-1,2-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato (es decir isetionato), metanosulfonato (es decir mesilato), naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato (es decir napsilato), propanosulfonato, p-toluenosulfonato (es decir tosilato), xilenosulfonatos, ciclohexilsulfamato, tartrato y trifluoroacetato. Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar usando el ácido correspondiente adecuado.

Cuando están presentes grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico o fenol, las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de bases. tales como las que contienen benzatina, cloroprocaína, colina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, t-butilamina, dicitclohexilamina, etilendiamina, N,N'-dibenciletildiamina, meglumina, hidroxietilpirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, procaína, aluminio, calcio, cobre, hierro, litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio, cinc, amonio, and mono-, di-, o tri-alkilaminas (por ejemplo, dietilamina), o sales derivadas de aminoácidos tales como L-histidina, L-glicina, L-lisina y L-arginina. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, pág. 1457, 1995. Estas sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar usando la base correspondiente adecuado.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante técnicas estándar. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto se puede disolver en un disolvente adecuado, tal como una solución acuosa o acuosa-alcohol que contiene el ácido apropiado y, luego, se aísla evaporando la solución. En otro ejemplo, Se puede preparar una sal haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un disolvente orgánico. Si el compuesto particular es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica adecuada.

(c) Otras formas de compuestos

En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en la técnica entenderán que los compuestos y las sales pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, o pueden formularse como cocrystalos o pueden estar en forma amorfa o pueden ser cualquier combinación de los mismos (por ejemplo, parcialmente cristalinas, parcialmente amorfas o mezclas de polimorfos), pretendiéndose que todas las cuales se encuentren dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas. Mientras que las sales se forman mediante la adición ácido/base, es decir, una base libre o ácido libre del compuesto de interés forma una reacción ácido/base con una base de adición o ácido de adición correspondiente, respectivamente, dando como resultado una interacción de carga iónica, los cocrystalos son una nueva especie química que se forma entre compuestos neutros, dando como resultado el compuesto y una especie molecular adicional en la misma estructura cristalina.

En algunos casos, los compuestos de la invención forman complejos con un ácido o una base, incluyendo sales de adición de bases, tales como amonio, dietilamina, etanolamina, etilendiamina, dietanolamina, t-butilamina, piperazina, meglumina; sales de adición de ácidos, tales como acetato, acetilsalicilato, besilato, camsilato, citrato, formiato, fumarato, glutarato, hidrociorato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y tosilato; y aminoácidos, tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Al combinar el compuesto de la invención con el ácido o la base, se forma, preferentemente, un complejo amorfo en lugar de un material cristalino. tal como una sal o cocrystal típico. En algunos casos, la forma amorfa del complejo se facilita mediante un procesamiento adicional, tal como mediante secado por pulverización, métodos mecanoquímicos, tales como compactación con rodillos o irradiación por microondas del compuesto original mezclado con el ácido o la base. Tales métodos también pueden incluir la adición de sistemas poliméricos iónicos y/o no iónicos, incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS) y copolímero de ácido metacrílico (por ejemplo Eudragit® L100-55), que estabilizan adicionalmente la naturaleza amorfa del complejo. Dichos complejos amorfos proporcionan varias ventajas. Por ejemplo, la reducción de la temperatura de fusión con respecto a la base libre facilita un procesamiento adicional, tal como una extrusión en caliente, para mejorar adicionalmente las propiedades biofarmacéuticas del compuesto. Además, el complejo amorfo es fácilmente friable, lo que proporciona una compresión mejorada para la carga del sólido en forma de cápsula o comprimido.

Además, las fórmulas están destinadas a cubrir las formas hidratadas o solvatadas, así como las formas no hidratadas o no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, los compuestos indicados incluyen las formas tanto hidratadas como no hidratadas. Otros ejemplos de solvatos incluyen las estructuras en combinación con un disolvente adecuado, tal como isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

Formulaciones y administración

Los compuestos se usarán normalmente en terapia para sujetos humanos. Sin embargo, también pueden utilizarse para tratar indicaciones similares o idénticas en otros sujetos animales. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por diferentes vías, incluyendo inyección (es decir parenteral, incluyendo intravenosa, intraperitoneal, subcutánea e intramuscular), oral, transdérmica, transmucosal, rectal o mediante inhalación. Dichas formas de dosificación deben permitir que el compuesto alcance las células diana. Otros factores son bien conocidos en la materia e incluyen consideraciones tales como la toxicidad y las formas de dosificación que retardan el efecto del compuesto o composición. Técnicas y formulaciones generalmente se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición, Lippincott, Williams and Wilkins, Filadelfia, PA, 2005.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenderán vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas, aglutinantes, disgregantes, emolientes, lubricantes, agentes formadores de complejos, solubilizantes y tensioactivos, que pueden elegirse para facilitar la administración del compuesto por una ruta particular. Ejemplos de vehículos incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, tales como lactosa, glucosa, o sacarosa, tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, lípidos, liposomas, nanopartículas y similares. Los vehículos también incluyen líquidos fisiológicamente compatibles como disolventes o para suspensiones, incluyendo, por ejemplo, soluciones estériles de agua para inyección (WFI), solución salina, solución de dextrosa, solución de Hank, solución de Ringer, aceites vegetales, aceites minerales, aceites animales, polietilenglicoles, parafina líquida, y similares. Los excipientes también pueden incluir, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, talco, silicato de magnesio, silicato de calcio, aluminosilicato de sodio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, celulosa macrocristalina, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada, benzoato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio, siloide, estearowet C, óxido de magnesio, almidón, glicolato de almidón sodio, monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de semilla de ricino aceite mineral, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 4000-8000), polioxietilenglicol, poloxámeros, povidona, crospovidona, croscarmelosa sódica, ácido algínico, caseína, copolímero de ácido metacrílico divinilbenceno, docusato sódico,

ciclodextrinas (por ejemplo, 2-hidroxiopropil-.delta.-ciclodextrina), polisorbatos (por ejemplo, polisorbate 80), cetrimida, TPGS (d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 succinato), laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato sódico, éteres de polietilenglicol, ésteres de ácidos digrasos de polietilenglicoles, o un éster de ácido graso de polioxialquileño sorbitán (por ejemplo, éster de polioxietileno sorbitán Tween®), ésteres de ácidos grasos de sorbitán polioxietilenado, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, por ejemplo un éster de ácido graso de sorbitán de un ácido graso tal como ácido oleico, esteárico o palmítico, manitol, xilitol, sorbitol, maltosa, lactosa, lactosa monohidrato o lactosa liofilizada, sacarosa, fructosa, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, acetato de celulosa, maltodextrina, simeticona, polidextrose, quitosán, gelatina, HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa), HPC (hidroxipropilcelulosa), hidroxietilcelulosa, y similares.

En algunas realizaciones, puede usarse un medicamento para administración oral. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden formular en formas de dosificación orales convencionales, tales como cápsulas, comprimidos y preparaciones líquidas, tales como jarabes, elixires y gotas concentradas. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden combinar con excipientes sólidos, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, cápsulas blandas, soluciones (por ejemplo soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas) y similares. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, glucosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica (CMC) y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona); excipientes oleaginosos, incluyendo aceites vegetales y animales, tales como aceite de girasol, aceite de oliva o aceite de hígado de bacalao. Las formulaciones de dosificación oral también pueden contener agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico, o una sal del mismo tal como alginato sódico; un lubricante, tales como talco o estearato de magnesio; un plastificante, tal como glicerol o sorbitol; un edulcorante, tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo; un agente aromatizante natural o artificial, tal como menta, aceite de gaulteria o aroma de cereza; o colorantes o pigmentos, que pueden utilizarse para la identificación o caracterización de diferentes dosis o combinaciones. También se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para ello se pueden utilizar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente, por ejemplo, goma arábica, talco, poli-vinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina ("cápsulas de gelatina"), así como cápsulas blandas selladas, hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con la carga, tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos.

En algunas realizaciones, puede usarse un medicamento para inyección (administración parenteral), *por ejemplo*, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Los compuestos descritos en el presente documento para inyección pueden formularse en soluciones líquidas estériles, preferentemente en tampones o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hank o solución de Ringer. También pueden prepararse dispersiones en soluciones no acuosas, tal como glicerol, propilenglicol, etanol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y aceites vegetales. Las soluciones también pueden contener un conservante, tal como metilparaben, propilparaben, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. Además, los compuestos se pueden formular en forma sólida, incluyendo, por ejemplo, formas liofilizadas, y redisueltas o suspendidas antes del uso.

En algunas realizaciones, puede usarse un medicamento para administración transmucosal, tópica o transdérmica. En dichas formulaciones de los compuestos descritos en el presente documento, se usan penetrantes adecuados de la barrera a permear. Dichos penetrantes se conocen generalmente en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, se pueden usar detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosal, por ejemplo, puede ser a través de aerosoles nasales o supositorios (rectales o vaginales). Las composiciones de los compuestos descritos en el presente documento para administración tópica pueden formularse como aceites, cremas, lociones, ungüentos y similares mediante la elección de vehículos apropiados conocidos en la materia. Los vehículos adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina blanca (parafina blanda blanca), grasas o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (superior a C₁₂). En algunas realizaciones, los vehículos se seleccionan de manera que el ingrediente activo sea soluble. También se pueden incluir emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes, así como agentes que imparten color o fragancia, si se desea. Las cremas para aplicación tópica se formulan preferentemente a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abejas autoemulsionante y agua, en la que se mezcla el ingrediente activo, disuelto en una pequeña cantidad de disolvente (por ejemplo, un aceite), y se mezcla. Además, la administración por medios transdérmicos puede comprender un parche o vendaje transdérmico, tal como un vendaje impregnado con un ingrediente activo y, opcionalmente, uno o más vehículos o diluyentes conocidos en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

En algunas realizaciones, los compuestos se usan para preparar medicamentos para la administración como inhaladores. Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse como polvo seco o una solución, suspensión o aerosol adecuados. Los polvos y las soluciones pueden formularse con aditivos adecuados conocidos en la materia. Por ejemplo, los polvos pueden incluir una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, y las soluciones pueden comprender propilenglicol, agua estéril, etanol, cloruro sódico y otros aditivos, tales como sales ácidas, alcalinas y tampón. Dichas soluciones o suspensiones pueden administrarse por inhalación mediante pulverización, bomba, atomizador o nebulizador, y similares. Los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en combinación con otras terapias inhaladas, por ejemplo corticosteroides, tales como propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, budesonida y furoato de mometasona; beta agonistas, tales como albuterol, salmeterol y formoterol; agentes anticolinérgicos, tales como bromuro de ipratropio o tiotropio; vasodilatadores, tales como treprostinal e iloprost; enzimas tales como ADNasa; proteínas terapéuticas; anticuerpos de inmunoglobulina; un oligonucleótido, tal como ADN o ARN de cadena sencilla o doble, ARNpi; antibióticos tales como tobramicina; antagonistas del receptor muscarínico; antagonistas de leucotrieno; antagonista de citocinas; inhibidores de la proteasa; cromolin sodio; nedocril sódico; y cromoglicato de sodio.

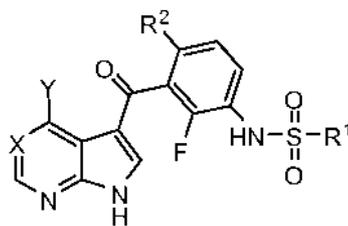
Las cantidades de varios compuestos a administrar se pueden determinar mediante procedimientos estándar teniendo en cuenta factores tales como la actividad del compuesto (*in vitro*, por ejemplo, la CI_{50} del compuesto frente a la diana, o la actividad *in vivo* en modelos de eficacia animal), los resultados farmacocinéticos en modelos animales (por ejemplo, semivida biológica o biodisponibilidad), la edad, el tamaño y el peso del sujeto, y el trastorno asociado con el sujeto. La importancia de estos y otros factores es bien conocida por los expertos en la materia. En general, una dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, también de aproximadamente de 0,1 a 20 mg/kg del sujeto que se está tratando. Pueden utilizarse dosis múltiples.

Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar en combinación con otras terapias para tratar la misma enfermedad. Dicho uso combinado incluye la administración de los compuestos y uno o más otros agentes terapéuticos en diferentes momentos, o la administración concomitante del compuesto y una o más de otras terapias. En algunas realizaciones, la dosis puede modificarse para uno o más de los compuestos de la invención u otros agentes terapéuticos usados en combinación, por ejemplo, reducción en la cantidad dosificada en relación con un compuesto o terapia usada de forma individual, mediante métodos bien conocidos para los expertos habituales en la materia.

Se entiende que el uso en combinación incluye el uso con otras terapias, fármacos, procedimientos médicos, etc., en los que la otra terapia o procedimiento puede administrarse en diferentes momentos (por ejemplo, en un tiempo corto, tal como en horas (por ejemplo, 1, 2, 3, 4-24 horas) o dentro de un tiempo más largo (por ejemplo 1-2 días, 2-4 días, 4-7 días, 1-4 semanas)) que un compuesto descrito en este documento, o al mismo tiempo que un compuesto descrito en el presente documento. El uso en combinación también incluye el uso con una terapia o procedimiento médico que se administra una vez o con poca frecuencia, tal como cirugía, junto con un compuesto descrito en este documento administrado dentro de un tiempo corto o más largo antes o después que la otra terapia o procedimiento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona la administración de un compuesto descrito en el presente documento y de uno o más de otros fármacos administrados mediante una vía de administración diferente o por la misma vía de administración. El uso en combinación para cualquier vía de administración incluye la administración de un compuesto descrito en el presente documento y uno o más fármacos administrados por la misma vía de administración conjuntamente en cualquier formulación, incluyendo formulaciones en las que los dos compuestos están ligados químicamente de tal manera que mantienen su actividad terapéutica cuando se administran. En un aspecto, el otro tratamiento con fármacos puede coadministrarse con un compuesto descrito en el presente documento. El uso en combinación por coadministración incluye la administración de coformulaciones o formulaciones de compuestos unidos químicamente, o la administración de dos o más compuestos en formulaciones separadas dentro de un tiempo corto entre sí (por ejemplo, en una hora, 2 horas, 3 horas, hasta 24 horas), administrados por la misma o diferentes vías. La coadministración de formulaciones separadas incluye la coadministración mediante la administración a través de un dispositivo, por ejemplo, el mismo dispositivo de inhalación, la misma jeringa, etc., o la administración de dispositivos separados en un corto espacio de tiempo entre sí. Las coformulaciones de un compuesto descrito en el presente documento y una o más terapias farmacológicas adicionales administradas por la misma ruta incluyen la preparación de los materiales juntos de manera que puedan administrarse mediante un dispositivo, incluyendo los compuestos separados combinados en una formulación o los compuestos modificados de tal manera que estén unidos químicamente, sin embargo, mantienen su actividad biológica. Tales compuestos unidos químicamente pueden tener un enlace que se mantiene sustancialmente *in vivo* o el enlace puede romperse *in vivo*, separando los dos componentes activos.

Además de las divulgaciones anteriores, e contemplan las siguientes realizaciones no limitantes:

1. Un compuesto que tiene la estructura química de fórmula I,



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos, en la que:

5

X es -N=;

Y es -N(R³)(R⁴); en la que:

10

R³ es hidrógeno y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en (i) hidrógeno, -OR⁸ y alquilo inferior opcionalmente

15

sustituido con uno o más R¹¹; (ii) cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R¹²; (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R¹³; (iv) arilo o arilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴, opcionalmente, en el que los dos grupos R¹⁴ adyacentes sobre el anillo arilo se toman juntos para formar un anillo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de O o N; y (v) heteroarilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵;

20

o R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior; o

R³ y R⁴ se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, en las que el átomo de nitrógeno o azufre está opcionalmente oxidado;

25

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷, heterocicloalquilo, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁶ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷;

30

R² es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -CN, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁶ y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁷;

35

cada R⁶, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -C(O)-O-R¹⁸, -N(H)-C(O)-R¹⁹ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior; o dos R⁶ sobre carbonos adyacentes se combinan para formar un heterocicloalquilo condensado sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior;

40

cada R⁷, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, -C(O)-O-R²⁰ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior;

R⁸ es hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros o, cuando R⁸ es un alquilo C₂₋₆, dicho alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más R²¹; cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R²¹ o heterocicloalquilo opcionalmente con uno o más R²¹;

45

cada R¹¹, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ heteroarilo sustituido

50

opcionalmente con uno o más R¹⁵; cada R¹², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²², -N(H)-S(O)₂-R²³, C(O)-R²⁴ y S(O)₂-R²⁵; cada R¹³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²⁶, -N(H)-S(O)₂-R²⁷, C(O)-R²⁸, S(O)₂-R²⁹, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R³⁰;

55

cada R¹⁴ y R¹⁵, cuando está presente, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -N(H)-C(O)-R³¹, -N(H)-S(O)₂-R³², C(O)-R³³, S(O)₂-R³⁴, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R³⁵ heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R³⁶;

cada R¹⁶, cuando está presente, es, independientemente, flúor, -OH, alcoxi inferior, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

cada R¹⁷, cuando está presente, es, independientemente, flúor, -OH, alcoxi inferior, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

cada R¹⁸, cuando está presente, es, independientemente, flúor, -OH, alcoxi inferior, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

cada R^{18} y R^{20} , cuando está presente, son independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;

cada R^{19} , R^{22} , R^{23} , R^{26} , R^{27} , R^{31} y R^{32} cuando están presentes, son, independientemente, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;

cada R^{21} , cuando está presente, es flúor, -OH, alcoxi inferior, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

cada R^{24} , R^{25} , R^{28} , R^{29} , R^{33} y R^{34} , cuando está presente, son, independientemente, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con alquilo inferior, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

cada R^{30} , cuando está presente, es, independientemente, flúor, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{35} heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{36} ; y

cada R^{35} y R^{36} , cuando está presente, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -OH,

-NH₂, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino;

y en el que cada vez que aparece la expresión "alquilo inferior", sola o en combinación, significa un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y

y en el que cada vez que aparece la expresión "alcoxi inferior", sola o en combinación, significa -O-alquilo, en la que el alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono.

2. El compuesto de la realización 1, en el que:

X es -N=;

Y es -N(R³)(R⁴); en el que:

R³ es hidrógeno y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en (i) hidrógeno, -OR⁸ y alquilo inferior sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹¹; (ii) cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno está sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹²; (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno está sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹³; (iv) arilo o arilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹⁴ opcionalmente, en el que los dos grupos R¹⁴ adyacentes sobre el anillo arilo se toman juntos para formar un anillo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de O o N; y (v) heteroarilo o heteroarilalquilo, cada uno está sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹⁵;

o R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior; o

R³ y R⁴ se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de tres a siete miembros que tiene 0-1 heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, en las que los átomos de nitrógeno o azufre están opcionalmente oxidados;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo sustituido opcionalmente con de uno a tres R⁷, heterocicloalquilo, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo sustituido opcionalmente con de uno a tres R⁶ ad heteroarilo sustituido opcionalmente con de uno a tres R⁷;

R² es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo inferior sustituido opcionalmente con de uno a cinco átomos de flúor; cada R⁶, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -C(O)-O-R¹⁵, -N(H)-C(O)-R¹⁶ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior; o dos R⁶ sobre carbonos adyacentes se combinan para formar un heterocicloalquilo condensado sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior;

cada R⁷, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, -C(O)-O-R²⁰ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilo inferior;

R⁸ es hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros o, cuando R⁸ es un alquilo C₂₋₆, dicho alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más R²¹; cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R²¹ o herocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R²¹;

cada R¹¹, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵; cada R¹², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²², -N(H)-S(O)₂-R²³, C(O)-R²⁴ y S(O)₂-R²⁵;

cada R¹³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

heterocicloalquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵; cada R¹², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²², -N(H)-S(O)₂-R²³, C(O)-R²⁴ y S(O)₂-R²⁵;

cada R¹³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

heterocicloalquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵; cada R¹², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²², -N(H)-S(O)₂-R²³, C(O)-R²⁴ y S(O)₂-R²⁵;

cada R¹³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

heterocicloalquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵; cada R¹², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²², -N(H)-S(O)₂-R²³, C(O)-R²⁴ y S(O)₂-R²⁵;

cada R¹³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

heterocicloalquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵; cada R¹², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²², -N(H)-S(O)₂-R²³, C(O)-R²⁴ y S(O)₂-R²⁵;

cada R¹³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

heterocicloalquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵; cada R¹², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²², -N(H)-S(O)₂-R²³, C(O)-R²⁴ y S(O)₂-R²⁵;

cada R¹³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

heterocicloalquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵; cada R¹², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²², -N(H)-S(O)₂-R²³, C(O)-R²⁴ y S(O)₂-R²⁵;

heterocicloalquilamino, $-N(H)-C(O)-R^{26}$, $-N(H)-S(O)_2-R^{27}$, $C(O)R^{28}$, $S(O)_2-R^{29}$, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R^{30} ;

5 cada R^{14} y R^{15} , cuando está presente, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(H)-C(O)-R^{31}$, $-N(H)-S(O)_2-R^{32}$, $C(O)R^{33}$, $S(O)_2R^{34}$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo sustituido opcionalmente con de uno a tres R^{35} , ad heteroarilo sustituido opcionalmente con de uno a tres R^{36} ;

10 cada R^{18} y R^{20} , cuando está presente, son independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor; cada R^{19} , R^{22} , R^{23} , R^{26} , R^{27} , R^{31} y R^{32} , cuando está presente, son, independientemente, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;

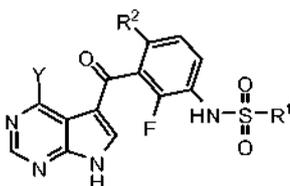
15 cada R^{21} , cuando está presente, es flúor, $-OH$, alcoxi inferior, $-NH_2$, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

cada R^{24} , R^{25} , R^{28} , R^{29} , R^{33} y R^{34} , cuando está presente, son, independientemente, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con alquilo inferior, $-OH$, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, $-NH_2$, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

20 cada R^{30} , cuando está presente, es, independientemente, flúor, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R^{35} o heteroarilo sustituido opcionalmente con de uno a tres R^{36} ; y

cada R^{35} y R^{36} , cuando está presente, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NO_2$, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino.

3. El compuesto de la realización 1 o 2, que tiene la Fórmula III:



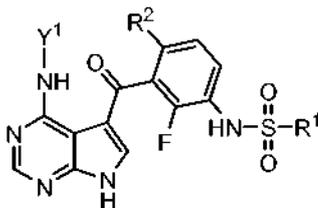
III

4. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1, 2 o 3, en el que X es $-N=$.

5. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1, 2 o 3, en el que Y es $-NH(R^4)$.

6. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1, 2 o 3, en el que Y es NH_2 , alcóxiamino o $HO-NH-$.

7. El compuesto de las realizaciones 1 o 2, que tiene la Fórmula IIIa:



IIIa

en la que Y^1 es alquilo inferior sustituido opcionalmente con de uno a tres R^{11} , cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en el que:

(i) el cicloalquilo y el cicloalquilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R^{12} ;

(ii) el heterocicloalquilo y el heterocicloalquilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R^{13} ;

(iii) el arilo y el arilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R^{14} opcionalmente, en el que los dos grupos R^{14} adyacentes sobre el anillo arilo se toman juntos para formar un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de O o N; y

(iv) el heteroarilo y el heteroarilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R^{15} .

8. El compuesto de la realización 7, en el que Y^1 se selecciona de entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, 2-hidroxiethyl, ciclopropilamino, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilo, 2-oxetanilo, 2-oxetanilmetilo, 3-oxetanilo, 3-oxetanilmetilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrofuranilmetilo, 3-tetrahidrofuranilmetilo, 2-tetrahidropiranilmetilo, 3-tetrahidropiranilmetilo, 4-tetrahidropiranilmetilo, 1-metil-2-aziridinilo, 1-metil-2-aziridinilmetilo, 1-metil-2-azetidino, 1-metil-2-azetidilmetilo, 1-metil-3-azetidino, 1-metil-3-azetidilmetilo, 1-metil-2-pirrolidinilo, 1-metil-2-pirrolidinilmetilo, 1-metil-3-

pirrolidinilo, 1-metil-3-pirrolidinilmetilo, 1-metil-2-piperidinilo, 1-metil-2-piperidinilmetilo, 1-metil-3-piperidinilo, 1-metil-3-piperidinilmetilo, 1-metil-4-piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilmetilo, 1-metilsulfonil-2-piperidinilo, 1-metilsulfonil-2-piperidinilmetilo, 1-metilsulfonil-3-piperidinilo, 1-metilsulfonil-3-piperidinilmetilo, 1-metilsulfonil-4-piperidinilo, 1-metilsulfonil-4-piperidinilmetilo, 1,1-dioxo-4-tianilo, 1,1-dioxo-4-tianilmetilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-piridilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilo, 4-piridilmetilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-dimetilaminofenilo, 3-dimetilaminobencilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-dimetilaminobencilo, 2-dimetilaminobencilo, 3-dimetilaminobencilo, 4-dimetilaminobencilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-hidroxibencilo, 3-hidroxibencilo, 4-hidroxibencilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 2-carboxibencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2-metoxicarbonilbencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 4-metoxicarbonilbencilo, 1-alquil-4-pirazolilo, 1-alquil-4-pirazolilmetilo, 3-piridazinilo, piridazinilmetilo, 4-piridazinilo, 4-piridazinilmetilo, triazolilo, triazolilmetilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazolilmetilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5ilmetilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazolilmetilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5ilmetilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-metilo, 2-oxobenzimidazol-4-ilo, 2-oxobenzimidazol-4-metilo, 2-oxobenzimidazol-5-ilo, 2-oxobenzimidazol-5-metilo, 1,1-dioxo-tiolan-3-ilo, 1,1-dioxotiolan-3-metilo, 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenilo, 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)bencilo, 3-(5-metil-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenilo, 3-(1,2,4-triazol-5-il)fenilo, 3-(1,2,4-triazol-5-il)bencilo, 3-3-metil-4H-1,2,4-triazol-5-metilo o 2-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-5-il)etilo.

9. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 3-7 u 8, en el que R² es H o F.

10. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 3-7 u 8, en el que R¹ es alquilo inferior, cicloalquilo sustituido opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados de entre halógeno o alquilo inferior, heterocicloalquilo, heteroarilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior o alcoxi inferior, fenilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, haloalquilo, haloalcoxi o CN.

11. El compuesto de la realización **10**, en el que R¹ es metilo, propilo, isobutilo, 2-metilpropilo, CF₃, CF₃CH₂-, CHF₂CH₂-, 4-trifluorofenilo, 2-trifluorofenilo, 3-trifluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 4-propilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 5-metoxi-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo, 4-metoxi-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, dialquilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1-metil-3-pirazolilo, 1-etil-3-pirazolilo, 6-metil-3-piridilo, 5-metil-3-piridilo, 4-metil-3-piridilo o 2-metil-3-piridilo.

12. El compuesto de la realización **11**, en la que R¹ es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo o fenilo sustituido con 4-alquilo inferior, en la que alquilo inferior está sustituido opcionalmente con uno o más fluoros.

13. El compuesto de cualquiera de las realizaciones **3-6**, en el que Y es -NR³R⁴, en el que R³ y R⁴ se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de tres a siete miembros que tiene 0-1 heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados.

14. El compuesto de la realización **13**, en la que Y es 1-aziridinilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-morfolinilo o 1-azepanilo.

15. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1001**),

[3-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1002**),

[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**P-1003**),

[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**P-1004**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1005**),

N-[3-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1006**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1007**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida (**P-1008**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-1009**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-1010**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-**

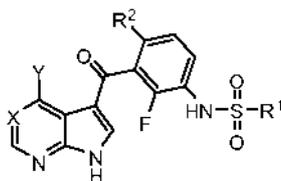
- 1012)**,
[2,4-difluoro-3-(4-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1014**),
- 5 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1015**),
N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1016**),
[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 6-metoxi-piridin-3-sulfónico (**P-1018**),
- 10 N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida (**P-1019**),
N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1021**),
[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1022**),
- 15 N-[3-(4-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1023**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3,5-dimetil-bencenosulfonamida (**P-1025**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3,5-dimetil-bencenosulfonamida (**P-1027**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1028**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1029**),
- 25 N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1030**),
[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1033**),
N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1034**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida (**P-1036**),
- 30 N-[3-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1038**),
N-[3-(4-ciclopropilmetoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida (**P-1053**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1070**),
- 35 N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1071**),
N-[3-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1107**),
N-[3-(4-ciclopropilmetoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1181**),
- 40 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1182**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1183**),
N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1184**),
- 45 [2,4-difluoro-3-(4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2015**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2016**),
- 50 N-[2,4-difluoro-3-(4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P2017**) y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. Una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones **1-15** y un vehículo, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones **1-15** y otro fármaco.

18. Un kit que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones **1-15** o una composición de acuerdo con las realizaciones **16** o **17**.

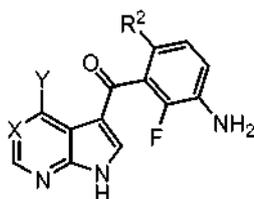
19. Un método para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la realización **1**



I

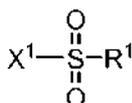
comprendiendo dicho método:

5 poner en contacto un compuesto de fórmula IVc:



IVc

10 con un compuesto de fórmula V:



V

en condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula I, en la que:

15 X^1 es un halógeno.

20. El método de la realización **19**, en el que X es -N=.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones **1-15** o una composición según cualquiera de las Realizaciones **16 o 17** para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por una proteína quinasa Raf en un sujeto que lo necesite.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto listado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16 o 17** para su uso en el tratamiento de una o más indicaciones seleccionadas del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer del tracto biliar, cáncer testicular y colangiocarcinoma en un sujeto que lo necesite.

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16 o 17** para su uso en el tratamiento de melanoma en un sujeto que lo necesite.

24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16 o 17** para su uso en el tratamiento de glioma en un sujeto que lo necesite.

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **16 o 17** para su uso en el tratamiento de glioblastoma multiforme en un sujeto que lo necesite.

26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16 o 17** para su uso en el tratamiento de astrocitoma policítico en un sujeto que lo necesite.

27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16 o 17** para su uso en el tratamiento del cáncer colorrectal en un sujeto que lo necesite.

28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la

tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento del cáncer de tiroides en un sujeto que lo necesite.

5 29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón en un sujeto que lo necesite.

10 30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento del cáncer de ovarios en un sujeto que lo necesite.

15 31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata en un sujeto que lo necesite.

32. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento del cáncer de hígado en un sujeto que lo necesite.

20 33. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer de vejiga en un sujeto que lo necesite.

25 34. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento del cáncer de vesícula biliar en un sujeto que lo necesite.

30 35. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal en un sujeto que lo necesite.

35 36. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento del cáncer del tracto biliar en un sujeto que lo necesite.

37. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento de colangiocarcinoma en un sujeto que lo necesite.

40 38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto listado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento de una o más indicaciones seleccionadas del grupo que consiste en dolor agudo, dolor crónico y nefropatía poliquística en un sujeto que lo necesite.

45 39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento de dolor agudo en un sujeto que lo necesite.

50 40. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento de dolor crónico en un sujeto que lo necesite.

55 41. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento de nefropatía poliquística en sujeto que lo necesite.

60 42. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto listado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento de una o más indicaciones seleccionadas del grupo que consiste en demencia por múltiples infartos, lesiones craneoencefálicas, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, convulsiones y epilepsia; enfermedades neoplásicas, incluyendo melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, sarcoma de astrocitoma pilocítico, carcinoma (por ejemplo, gastrointestinal, de hígado, del tracto biliar, del conducto biliar (colangiocarcinoma), colorrectal, de los pulmones, de vejiga urinaria, de mama, de páncreas, de tiroides, renal, de ovarios, adrenocortical, de próstata), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico), neurofibromatosis, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendocrinos, tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide,

65

- cáncer microcítico de pulmón, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con el cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca, ictus isquémico, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis y lesión por reperfusión; inflamación y/o proliferación, incluyendo psoriasis, eccema, artritis y enfermedades y afecciones autoinmunes, artrosis, endometriosis, formación de cicatrices, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (EII); enfermedades por inmunodeficiencia, incluyendo rechazo de trasplante de órganos, enfermedad del injerto contra el huésped y sarcoma de Kaposi asociado con VIH; renal, quísticas o prostáticas, incluyendo nefropatía diabética, nefropatía poliquística, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia prostática, hepatopatía poliquística, esclerosis tuberosa, enfermedad de Von Hippel Lindau, nefropatía quística medular, nefronofitosis y fibrosis quística; trastornos metabólicos, incluyendo obesidad; infecciones, incluyendo *Helicobacter pylori*, virus de *Hepatitis* y de *Influenza*, fiebre, VIH y sepsis; enfermedades pulmonares, incluidas enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SRDA); enfermedades genéticas del desarrollo, incluyendo síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome de facio-cutáneo-esquelético), síndrome de LEOPARD, síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) y anomalías del síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de piel, de cabello y endocrinas; y enfermedades asociadas con la regeneración o degeneración muscular, incluyendo sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo las distrofias musculares de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, facio-escapulo-humeral, miotónica, oculofaríngea, distal y congénita), enfermedades de las neuronas motoras (incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular bulbar espinal y atrofia muscular espinal adulta), miopatías inflamatorias (incluyendo dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la unión neuromuscular (incluyendo miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debidas a anomalías endocrinas (incluyendo miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea) del nervio periférico (incluyendo enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad del núcleo central, miopatía nemalínica, miopatía miotubular y parálisis periódica), y enfermedades metabólicas del músculo (incluyendo deficiencia de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de la enzima desramificante, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina-palmitil-transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa) en un sujeto que lo necesite.
43. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento del cáncer testicular en un sujeto que lo necesite.
44. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento del síndrome de Noonan en un sujeto que lo necesite.
45. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** para su uso en el tratamiento del síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) en un sujeto que lo necesite.
46. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf.
47. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** en el que dicho compuesto es un inhibidor de la actividad de Ras.
48. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones **1-15**, un compuesto enumerado en la tabla I o una composición según una cualquiera de las realizaciones **16** o **17** en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf y un inhibidor de la actividad Ras.
49. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 μ M.
50. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 100 nM.
51. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 20 nM.

52. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 nM.
53. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 μ M y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf y B-Raf V600E.
54. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 100 nM y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.
55. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 20 nM y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.
56. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 nM y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.
57. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 μ M.
58. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 100 nM.
59. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 20 nM.
60. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 nM.
61. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 μ M y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.
62. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 100 nM y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.
63. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 20 nM y en el que dicho compuesto es
- es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.
64. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de N-Ras mutante con una CI_{50} de menos de 1 nM y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.
65. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 μ M.
66. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 100 nM.
67. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho

compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 20 nM.

5 68. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 nM.

10 69. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 μ M y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.

15 70. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 100 nM y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.

20 71. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 20 nM y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.

25 72. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de una línea celular de Ras mutante seleccionada del grupo que consiste en M244, M202, M207, SK-MEL-2, SK-MEL-173 y IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 nM y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.

30 73. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 μ M.

35 74. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 100 nM.

40 75. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 20 nM.

76. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 nM.

45 77. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 μ M y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.

50 78. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 100 nM y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.

55 79. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 20 nM y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.

60 80. Un compuesto o composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho compuesto inhibe la proliferación de células IPC298 con una CI_{50} de menos de 1 nM y en el que dicho compuesto es un inhibidor de pan Raf que tiene una CI_{50} de menos de 500 nM en ensayos de actividad para cada una de las proteínas quinasas B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E.

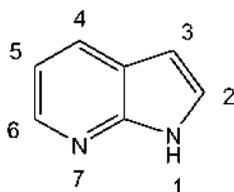
Ejemplos

A continuación se describen ejemplos relacionados con la presente invención. En la mayor parte de casos, se pueden utilizar técnicas alternativas. Los ejemplos son solo ilustrativos y no están destinados a limitar o restringir el alcance de la invención. Por ejemplo, cuando se preparan compuestos adicionales siguiendo un protocolo de un esquema para un compuesto particular, se entiende que las condiciones pueden variar, por ejemplo, cualquiera de los disolventes, los tiempos de reacción, los reactivos, las temperaturas, las condiciones de trabajo u otros parámetros de reacción pueden modificarse empleando disolventes, los reactivos, los tiempos de reacción, las temperaturas, condiciones de trabajo y similares alternativos, como estará fácilmente disponible para los expertos en la materia. En algunos ejemplos, el resultado de la espectrometría de masas indicado para un compuesto puede tener más de un valor debido a la distribución isotópica de un átomo en la molécula, tal como un compuesto que tiene un sustituyente bromo o cloro.

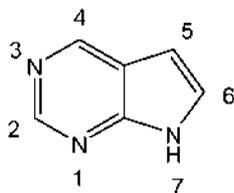
A menos que se indique específicamente lo contrario, la enumeración de fórmulas y la enumeración de los grupos R usados en los siguientes ejemplos no están relacionadas con dicha enumeración en otras secciones de la presente solicitud. Los reactivos y disolventes utilizados en estos ejemplos pueden ser fácilmente sustituidos con alternativas apropiadas como se conocen en la técnica y el aislamiento de productos se logra fácilmente por métodos conocidos en la materia, incluyendo procedimientos de extracción, cristalización y cromatografía.

Cuando un ejemplo hace referencia a compuestos cuyos números de compuestos están marcados con un asterisco (*) en la tabla I, los compuestos de la tabla II o el compuesto 77 del presente documento, estos no entran dentro del alcance de las reivindicaciones y se divulgan como compuestos de referencia.

La numeración del anillo para la 1H-pirrolo [2,3-b] piridina en los siguientes Ejemplos es la siguiente:



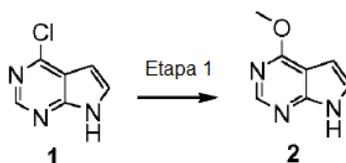
La numeración del anillo para la 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina en los siguientes Ejemplos es la siguiente:



Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

La 4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **2** se prepara en una etapa a partir de 4-cloro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina **1** como se muestra en el Esquema 1.

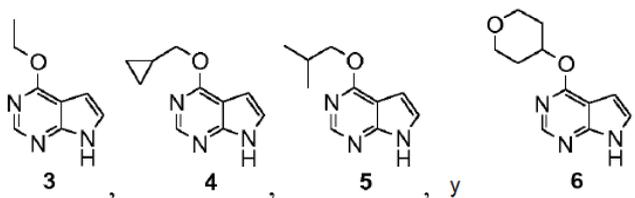
Esquema 1



Etapa 1-Preparación de 4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2):

A 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,3,5 g, 23,0 mmol) en 70 ml de metanol, se añade hidróxido potásico (2,3 g, 41,0 mmol) y la reacción se agita a 60 °C durante la noche, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se separa y se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado (2, 3,20 g).

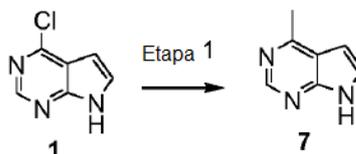
Los compuestos 4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **3**, 4-ciclopropilmetoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **4**, 4-isobutoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **5**, y 4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **6**,



5 se preparan siguiendo el protocolo de Esquema 1, reemplazando metanol con etanol, ciclopropil-metanol, alcohol isobutílico y tetrahidro-piran-4-ol, respectivamente. MS (ESI) $[M+H]^+$ = 164,9 (**3**); 190,1 (**4**); 192,1 (**5**); y 220,1 (**6**).

10 La 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **7** se sintetiza en una etapa a partir de 4-cloro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina **1** como se muestra en el Esquema la.

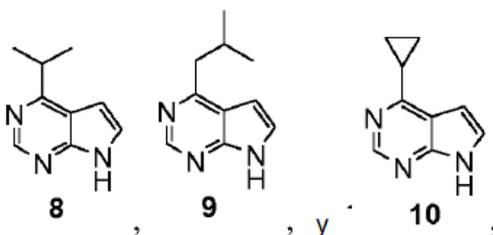
Esquema 1a



15 *Etapa 1-Preparación de 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7):*

En un matraz de fondo redondo, el catalizador [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), en complejo 1:1 con diclorometano (70,0 mg, 0,09 mmol), se pone bajo nitrógeno con 15 ml de tolueno junto con una barra de agitación. Se añade una suspensión de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**1**, 1,47 g, 9,57 mmol) en 15 ml de tolueno a temperatura ambiente. Tras agitar durante 10 minutos, Se añade gota a gota bromuro de metil magnesio (17,00 ml, 3,00 M en éter, 51,00 mmol). La solución se calienta lentamente hasta 60 °C y se agita durante 3 horas a 60 °C, después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción naranja oscuro resultante se inactiva con ácido clorhídrico 1 N y se ajusta un pH ~ 5, después, se extrae con acetato de etilo y agua saturada con cloruro sódico. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones adecuadas se combinan y se concentran al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un sólido amarillo (**8**, 202 mg). La RMN de ¹H (dmsó-d₆) es consistente con el compuesto deseado. MS(ESI) $[M+H]^+$ = 134,3.

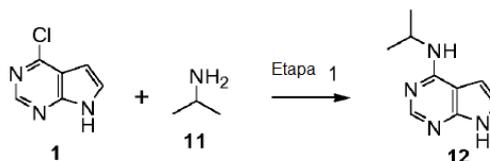
30 4-Isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **8**, 4-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **9**, y 4-ciclopropil-1H-pirrolo[2,3-d]piridina **10**,



35 se preparan siguiendo el protocolo del Esquema la, sustituyendo el bromuro de metilmagnesio por bromuro de isopropilmagnesio, bromuro de isobutilmagnesio y bromuro de ciclopropilmagnesio, respectivamente. MS (ESI) $[M+H]^+$ = 162,1 (**8**); y 176,1 (**9**).

40 La isopropil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina **12** se sintetiza en una etapa a partir de 4-cloro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina **1** como se muestra en el Esquema Ib.

Esquema 1b

**Etapa 1 -Preparación de isopropil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina (12):**

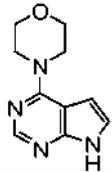
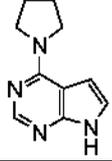
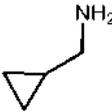
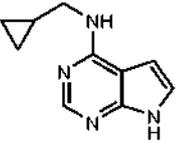
5 A 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1, 168 mg, 1,09 mmol), se añaden 2,00 ml de alcohol isopropílico, seguido de 2-propanamina (11, 0,280 ml, 3,28 mmol). La reacción se calienta con microondas a 120 °C durante 20 minutos, después durante 40 minutos adicionales. Se añaden otros 0,250 ml de 2-propanamina y se calienta a 120 °C durante 60 minutos. La reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1-5 % metanol en diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (12, 172 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 176,85.

15 Se preparan compuestos adicionales siguiendo el protocolo de Esquema 1b. En algunos casos se hace reaccionar 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina 1 directamente en el compuesto de amina líquida sin disolvente adicional (por ejemplo, alcohol isopropílico). Los compuestos se preparan sustituyendo la 2-propanamina 11 por una amina adecuada. Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento:

20 Isobutil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina (13),
 (7H-Pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina (14),
 ciclopentil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina (15),
 ciclopropil-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina (16)
 4-morfolin-4-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (17) y
 4-pirrolidin-1-il-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (18).

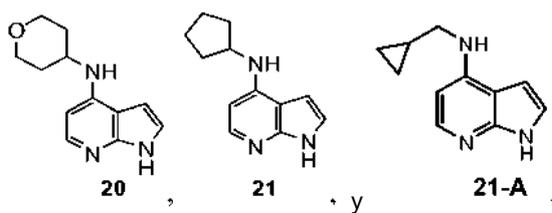
25 La siguiente tabla indica el compuesto amina (columna 2) utilizado para producir el compuesto deseado (columna 3). El número de compuesto se proporciona en la columna 1 y la masa observada se encuentra en la columna 4.

| Número de compuesto | Amina | Estructura compuesto del | MS (ESI) $[M+H]^+$ |
|---------------------|-------|--------------------------|--------------------|
| 13 | | | 191,1 |
| 14 | | | 219,1 |
| 15 | | | 203,0 |
| 16 | | | 175,1 |

| | | | |
|----|---|--|-------|
| 17 |  |  | 205,0 |
| 18 |  |  | 189,0 |
| 19 |  |  | 189,0 |

Los compuestos de 1H-pirrolo[2,3-b]piridina sustituidos de forma similar en la posición 4, (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amina **20**, ciclopentil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina **21**, y ciclopropilmetil-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-amina **21-A**,

5



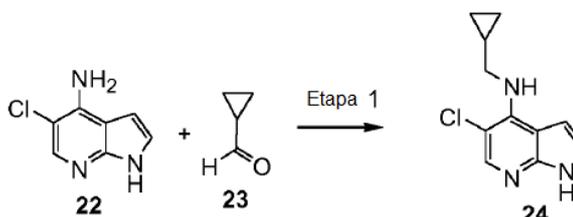
también se preparan siguiendo el protocolo del Esquema 1b, sustituyendo la 2-propanamina **11** por tetrahidropiran-4-ilamina, ciclopentilamina y ciclopropil-metilamina, respectivamente, y usando 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina en lugar de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **1**. Estas reacciones se llevan a cabo utilizando tolueno como disolvente e incluyen Pd (OR) (OAc) y terc-butóxido de potasio en la reacción. Pd(OR)(OAc) es un catalizador de paladio donde R es 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, preparado mediante la combinación de acetato de paladio (II) (225 mg, 1 mmol) con 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (299 mg, 1 mmol) en 15 ml de tolueno. La solución se agita durante una noche a temperatura ambiente para su uso en la reacción anterior. MS (ESI) $[M+H]^+$ = 218,1 (**20**), 202,4 (**21**), y 187,8 (**21-A**).

10

15

La (5-cloro,1H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-il)-ciclopropilmetilamina **24** se sintetiza en una etapa a partir de 5-cloro-1H-pirrolo [2,3-d] piridin-4-ilamina **22** como se muestra en el Esquema 1c.

Esquema 1c



20

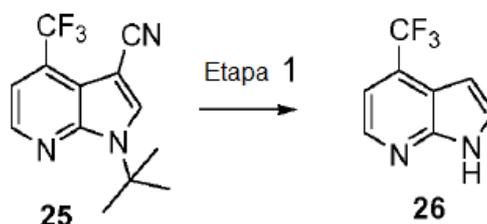
*Etapa 1 -Preparación de (5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-ciclopropilmetil-amina (**24**):*

En un matraz de fondo redondo, 5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilamina (**22**, 0,21 g, 1,25 mmol) se combina con 3,5 ml de etanol, ácido acético (0,38 g, 6,25 mmol), cianoborohidruro sódico unido a sílice (1,1g, 1,02 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (**23**, 0,26 g, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se calentó hasta 145 °C hasta que la reacción se completó, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el compuesto en forma de un sólido (**24**, 0,191 g; rendimiento = 69 %).

25

30

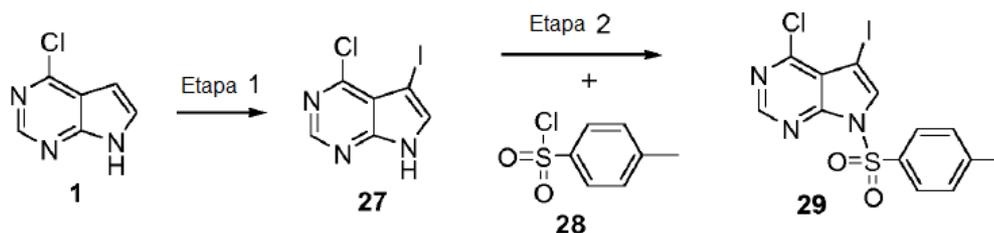
La 4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-d]piridina **26** se sintetiza en una etapa a partir de 1-terc-butil-4-trifluorometil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-carbonitrilo **25** como se muestra en el Esquema 1d.

Esquema 1d

Etapa 1-Preparación de 4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (26):

- 5 1-terc-butil-4-trifluorometil-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-3-carbonitrilo (**25**, 1,071 g, 4,007 mmol) se disuelve en 10 ml de ácido sulfúrico acuoso al 60 % y se agita a 120 °C durante 20 horas. La reacción se ajusta a pH~7 con hidróxido sódico bicarbonato sódico acuoso saturado, después se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, después con salmuera y se seca con sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**26**, 373 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 187,1.

La 4-cloro-5-yodo-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **29** se sintetiza en dos etapas a partir de 4-cloro-7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina **1** como se muestra en el Esquema 1e.

Esquema 1e

Etapa 1 -Preparación de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (27):

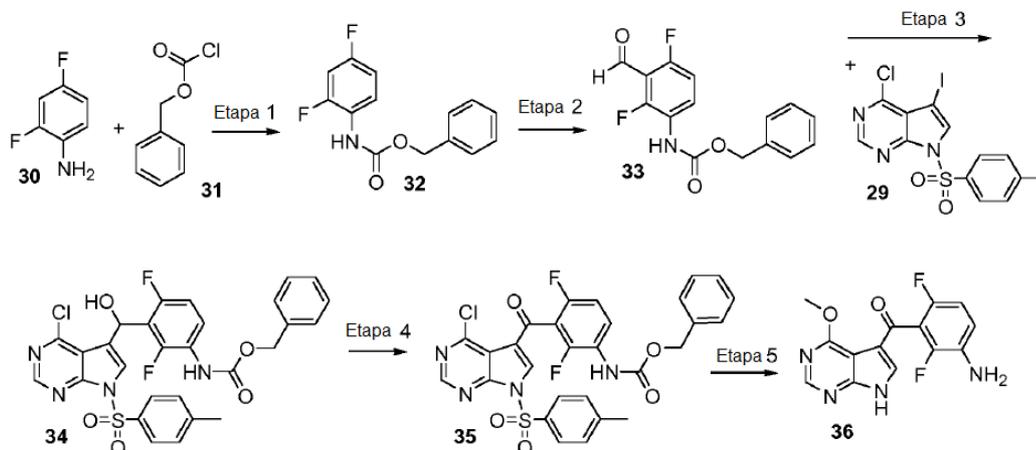
- 20 A 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**1**, 1,21 g, 7,88 mmol) disuelto en 50 ml de diclorometano, se añade N-yodosuccinimida (1,95 g, 8,67 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactiva con 50 % de tiosulfato sódico acuoso y la mezcla se filtra a través de celite. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua, después con salmuera y se secan con sulfato de sodio, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**27**, 1,383 g). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 279,8 281,8.

Etapa 2-Preparación de 4-cloro-5-yodo-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (29):

- 30 A 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**27**, 2,45 g, 8,77 mmol) en 68 ml de tetrahidrofurano, se añade hidruro sódico (0,4208 g, 10,52 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (**28**, 1,838 g, 9,643 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade agua y la reacción se extrae con acetato de etilo, lo que dio lugar a algún precipitado que se retira mediante filtración. La capa acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con agua, después con salmuera y se secan con sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se suspende en acetato de etilo, se somete a ultrasonidos durante 30 minutos y el sólido se recoge mediante filtración para proporcionar el compuesto deseado (**29**, 3,325 g). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 433,8.

- 40 La (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona **36** se sintetiza en cinco etapas a partir de 2,4-difluoroanilina **30** como se muestra en el esquema 1f.

Esquema 1f



Etapa 1 – Preparación de éster bencílico de ácido (2,4-difluoro-fenil)(32)

5 A 2,4-difluoro-fenilamina (**30**, 7,0 ml, 70,0 mmol) en 100 ml de diclorometano, se añaden piridina (11 ml, 0,14 mol) y cloroformiato de bencilo (**31**, 11,9 ml, 83,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo y solución de bisulfato potásico. La capa orgánica se seca con sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se cristaliza en hexanos para proporcionar el compuesto deseado (**32**, 15,6 g, 85 %).

Etapa 2-Preparación de éster bencílico de ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-carbámico (33):

15 En un matraz de fondo redondo, el éster bencílico del ácido (2,4-difluoro-fenil)-carbámico (**30**, 3,83 g, 14,5 mmol) se combina con 148 ml de tetrahidrofurano. La solución se enfría a -78 °C y se añade n-butilitio (19,1 ml, 1,60 M en hexano, 30,0 mmol) durante 30 minutos, seguido de la adición de N,N-dimetilformamida (1,12 ml, 14,5 mol). La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche, después se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se cristaliza en éter para proporcionar el compuesto deseado (**33**, 3,0 g, 71 %).

Etapa 3-Preparación de éster bencílico del ácido (3-[[4-cloro-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-hidroxi-metil]-2,4-difluorofenil)-carbámico (34):

25 En un matraz de fondo redondo, 4-cloro-5-yodo-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**29**, 1,549 g, 3,572 mmol) se combina con 25,0 ml de tetrahidrofurano y la solución se enfría a -50 °C en atmósfera de nitrógeno. Lentamente se añade cloruro de isopropilmagnesio (2,76 ml, 2,0 M en tetrahidrofurano, 5,00 mmol) y la reacción se deja calentar to 5 °C durante 70 minutos, después se enfría hasta -45 °C. En un vaso aparte, lentamente y gota a gota se añaden éster bencílico de ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-carbámico (**33**, 805 mg, 2,76 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano se enfría a -5 °C y cloruro de o-tolilmagnesio cloruro (2,76 ml, 1 M en tetrahidrofurano, 2,76 mmol), manteniendo la temperatura a -5 °C durante 1 hora. A continuación, se enfría a -30 °C y se añade a la mezcla de reacción de 4-cloro-5-yodo-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina anterior. La mezcla de reacción resultante se calienta a temperatura ambiente durante 2-3 horas, a continuación se inactiva con la adición de ácido cítrico acuoso 1M y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio, a continuación se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**34**, 445 mg). MS(ESI) $[M+H]^+$ = 598,8.

Etapa 4-Preparación de éster bencílico del ácido {3-[4-cloro-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-carbámico (35):

45 En un matraz de fondo redondo, Se disuelve el éster bencílico del ácido (3-[[4-cloro-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il]-hidroxi-metil]-2,4-difluoro-fenil)-carbámico (**34**, 311 mg, 0,519 mmol) en 35 ml de tetrahidrofurano y se añade peryodinano de Dess-Martin (242 mg, 0,571 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente y se añade peryodinano de Dess-Martin adicional. Después de 60 minutos, la reacción se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con bicarbonato sódico acuoso, después

con salmuera y se seca con sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones adecuadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**35**, 152 mg). MS(ESI) $[M+H]^+$ = 596,8.

5

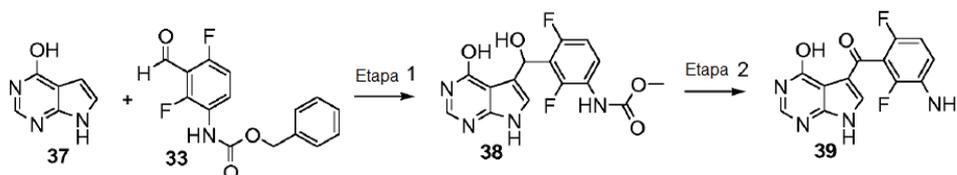
*Etapa 5-Preparación de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**36**):*

Éster bencílico del ácido {3-[4-cloro-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-carbámico (**35**, 152 mg, 0,255 mmol) se combina con 15 ml de metanol y se añade hidróxido potásico (1,06 g, 18,9 mmol). La mezcla se calienta a 70 °C durante 36 horas, después se añade ácido clorhídrico acuoso 6N y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, después se seca con sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones adecuadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**36**, 0,03 mg). MS(ESI) $[M+H]^+$ = 305,1.

15

La (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona **39** se sintetiza en dos etapas a partir de 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol **37** y éster bencílico de ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-carbámico **33** como se muestra en el Esquema 1g.

Esquema 1g



20

*Etapa 1-Preparación de éster metílico del ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metil]-fenil}-carbámico (**38**):*

En un vaso de reacción, se combina 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol (**37**, 855 mg, 6,33 mmol) con éster bencílico del ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-carbámico (**33**, 2,03 g, 6,96 mmol) y se añade hidróxido potásico (1,06 g, 19,0 mmol) y 5 ml de metanol. La solución resultante se agita a 50 °C durante 2 días. La reacción se diluye con ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo y los sólidos resultantes se recogen mediante filtración y se secan al vacío. La capa orgánica se separa del filtrado y la capa acuosa se extrae dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con agua, salmuera, se secan con sulfato de magnesio y se filtran. El filtrado se concentra al vacío y el material resultante se suspende en acetonitrilo y se somete a ultrasonidos durante 1 hora. El sólido se recoge mediante filtración y se seca al vacío, después se combina con el primer sólido recogido para proporcionar el compuesto deseado (**38**, 2,05 g). MS(ESI) $[M-H]^+$ = 349,0.

30

*Etapa 2 -Preparación de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**39**):*

En un vaso de reacción, se disuelve el éster metílico del ácido {2,4-difluoro-3-[hidroxi-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metil]-fenil}-carbámico (**38**, 690 mg, 1,97 mmol) en 200 ml de tetrahidrofurano y se añade peryodinano de Dess-Martin (877,3 mg, 2,068 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, después se añaden 20 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado, 5 ml de tiosulfato sódico acuoso saturado y 100 ml de acetato de etilo para la extracción. La capa orgánica se aísla y la capa acuosa se extrae con 50 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinan y se lavan con agua, después con salmuera, se secan con sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se suspende en acetonitrilo, se somete a ultrasonidos durante 1 hora, después se filtra para recoger el material sólido, que, a continuación, se lava con acetonitrilo. El material resultante se suspende en 15 ml de dioxano y se combina con 15 ml de hidróxido sódico acuoso 10N y se calienta a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se ajusta a aproximadamente un pH de 6 con ácido clorhídrico 6N y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra al vacío y el material resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol y diclorometano. Las fracciones adecuadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**39**, 287 mg). MS(ESI) $[M-H]^+$ = 289,1.

50

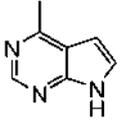
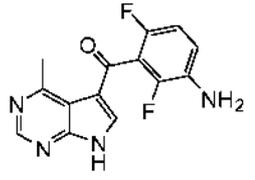
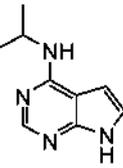
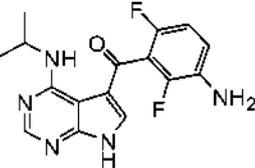
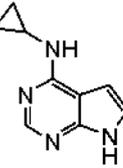
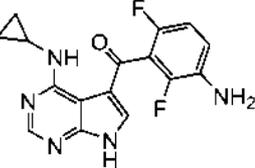
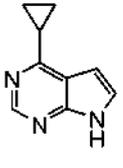
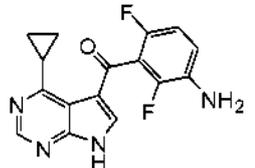
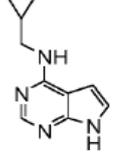
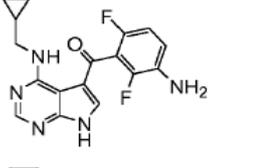
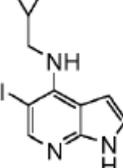
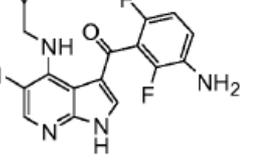
Se preparan compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 1f o 1g, haciendo reaccionar una 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina o 1H-pirrolo[2,3-b]piridina adecuadas con aldehído **33** (o, como alternativa, con éster metílico del ácido (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-carbámico). Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento:

55

- (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**40**),
- (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**41**),
- (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**42**),

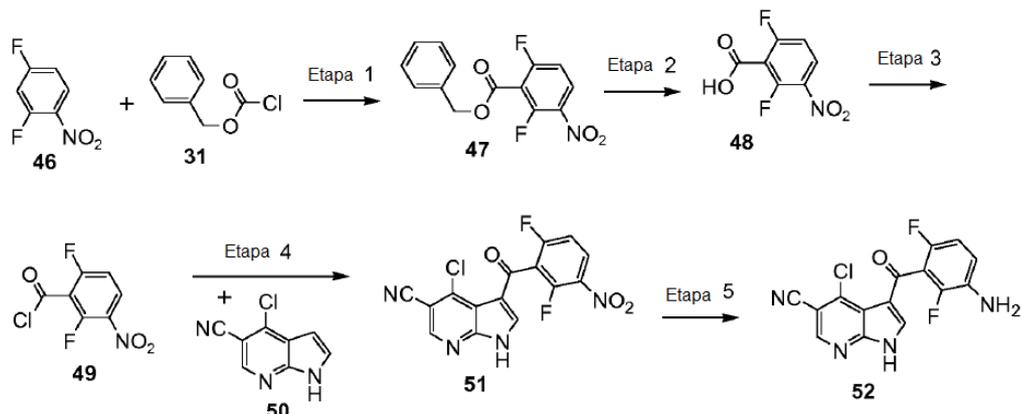
(3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**43**),
 (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il]-metanona (**44**) y
 (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il]-metanona (**45**).

5 En la tabla siguiente se indica el compuesto 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina o 1H-pirrol[2,3-b]piridina (columna 2) utilizado para dar el compuesto deseado (columna 3). El número de compuesto se proporciona en la columna 1 y la masa observada se encuentra en la columna 4.

| Número de compuesto | 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina o 1H-pirrol[2,3-b]piridina | Estructura del compuesto | MS (ESI) [M+H] ⁺ |
|---------------------|---|--|-----------------------------|
| 40 |  |  | |
| 41 |  |  | 331,9 |
| 42 |  |  | 329,9 |
| 43 |  |  | 314,9 |
| 44 |  |  | 343,9 |
| 45 |  |  | |

10 La 3-(3-amino-2,6-difluoro-benzoil)-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo **52** se sintetiza en cinco etapas a partir de 2,4-difluoro-1-nitro-benceno **46** y cloroformato de bencilo **31**, como se muestra en el Esquema 1h.

Esquema 1h



Etapa 1-Preparación de éster bencílico del ácido 2,6-difluoro-3-nitro-benzoico (47):

- 5 Se enfrían 2,4-difluoro-1-nitro-benceno (**46**, 1,4 ml, 13,0 mmol) y cloroformiato de bencilo (31, 10,42 g, 61,1 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano a -78 °C y se agita durante 1 hora. Gota a gota se añade diisopropilamina de litio (1,5 g, 14,0 mmol) y la reacción se agita a -78 °C durante 1 hora, después se calienta a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano:etil acetato 90:10. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío, después se lavan con metanol y el sólido se recoge mediante filtración para proporcionar el compuesto deseado (**47**, 110 mg).

Etapa 2 -Preparación de ácido 2,6-difluoro-3-nitro-benzoico (48):

- 15 Al éster bencílico del ácido 2,6-difluoro-3-nitro-benzoico (**47**, 750 mg, 2,6 mmol) en 4 ml de tetrahidrofurano y 2 ml de agua, se añade hidróxido sódico (0,2 g, 5,0 mmol) y la reacción se agita durante 2 horas. La reacción se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra al vacío, para proporcionar el compuesto deseado (**48**, 300 mg).

Etapa 3-Preparación de cloruro de 2,6-difluoro-3-nitro-benzoilo (49):

- 20 Al ácido 2,6-difluoro-3-nitro-benzoico (**48**, 5,50 g, 27,1 mmol) se añade cloruro de tionilo (20 ml, 300 mmol), seguido de N,N-dimetilformamida (0,1 ml, 2,0 mmol) y la reacción se calienta en un baño de aceite a 80 °C. Después de la reacción durante la noche, la mezcla de reacción se concentra al vacío, se somete a azeotropismo con tolueno (2 x), para proporcionar el compuesto deseado (**49**, 5,95 g).

25 *Etapa 4-Preparación de 4-cloro-3-(2,6-difluoro-3-nitro-benzoyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (51):*

- 30 En un vial, el 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**50**, 500 mg, 2,82 mmol) se enfría en un baño de agua enfriada con hielo y se añade ácido trifluorometanosulfónico (2,49 ml, 28,15 mmol). La solución se agita a 0-5 °C durante 5 minutos, después, se añade cloruro de 2,6-difluoro-3-nitro-benzoilo (**49**, 748,5 mg, 3,38 mmol). La reacción se agita a 0-5 °C durante 1 hora, después se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 4 días. La reacción se inactiva con 5 ml de metanol y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vierte en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en hexano. Las fracciones adecuadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**51**, 134 mg).

Etapa 5-Preparación de 3-(3-amino-2,6-difluoro-benzoyl)-4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo (52):

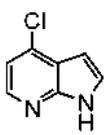
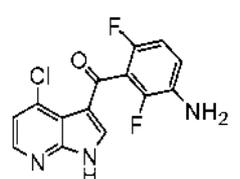
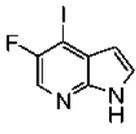
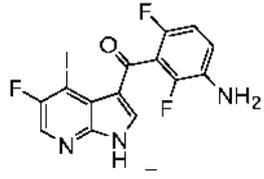
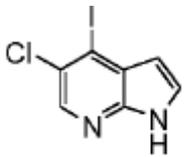
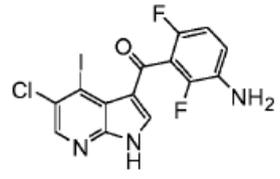
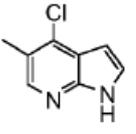
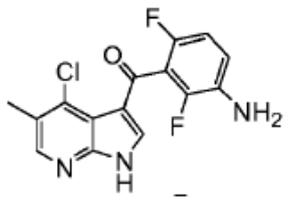
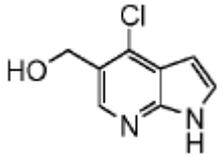
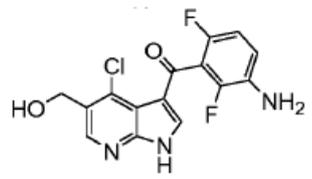
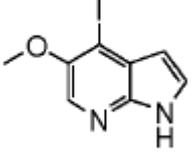
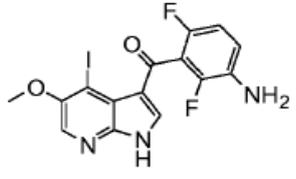
- 40 En un matraz de fondo redondo, se añaden 4-cloro-3-(2,6-difluoro-3-nitro-benzoyl)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (**51**, 0,15 g, 0,42 mmol) en 10 ml de etanol y 10 ml de tetrahidrofurano, cloruro de estaño (II) (0,1 ml, 2,1 mmol). Se añaden 10 ml adicionales de tetrahidrofurano, para dar una solución transparente y la reacción se calienta a 60 °C durante 24 horas. La reacción se combina con 10 ml de agua y se añaden 10 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y 20 ml de acetato de etilo. Se añade Celite con mezcla y después se filtra. Se añade salmuera al filtrado y se separan las capas. La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca con sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 0-80 % de acetato de etilo en hexano. Las fracciones adecuadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**52**, 123 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 332,8 y 334,8.

Se preparan compuestos adicionales de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona

sustituidos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema lh. Los compuestos se preparan sustituyendo el 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo **50** con una 1H-pirrolo[2,3-b]piridina sustituida adecuada en la etapa 4. Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento:

- 5 (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**53**),
 (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-fluoro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**54**),
 (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(5-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**55**),
 (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-cloro-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**56**),
 10 (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-cloro-5-hidroximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**57**) y
 (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-yodo-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona (**58**).

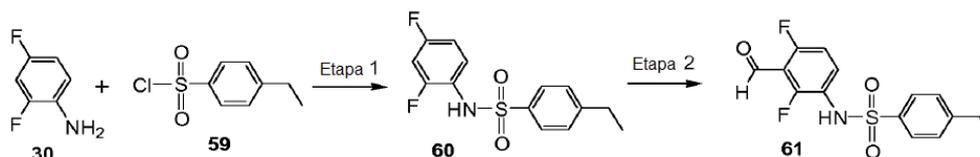
En la tabla siguiente se indica la 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (columna 2) utilizada en la etapa 4 para dar el compuesto deseado (columna 3). El número de compuesto se proporciona en la columna 1 y la masa observada se encuentra en la columna 4.

| Número de compuesto | 1 H-pirrolo[2,3-b]piridina | Estructura del compuesto | MS (ESI) [M-H] ⁻ |
|---------------------|---|--|-----------------------------|
| 53 |  |  | 308,3 |
| 54 |  |  | 418,0 |
| 55 |  |  | |
| 56 |  |  | |
| 57 |  |  | |
| 58 |  |  | |

Ejemplo 2: Síntesis de N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-4-etil-bencenosulfonamida 61.

La N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-4-etil-bencenosulfonamida **61** se sintetiza en dos etapas a partir de 2,4-difluorofenilamina **30** y cloruro de 4-etil-bencenosulfonilo **59** como se muestra en el Esquema 2.

Esquema 2



5

Etapa 1- Preparación de N-(2,4-difluoro-fenil)-4-etil-bencenosulfonamida (60):

A 2,4-difluoro-fenilamina (**30**, 2,0 g, 15,5 mmol) en 20 ml de diclorometano, se añaden piridina (1,326 ml, 16,4 mmol) y dimetilaminopiridina (0,076 g, 0,62 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de 4-etil-bencenosulfonilo (**59**, 3,357 g, 16,4 mmol) y la reacción se calienta a reflujo durante la noche. La reacción se concentra al vacío hasta sequedad, después se suspende en acetato de etilo y agua para la extracción. La capa orgánica se aísla y se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10-20 % acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**60**, 4,344 g).

10

15

Etapa 2- Preparación de N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-4-etil-bencenosulfonamida (61):

A N,N-diisopropilamina (4,50 ml, 32,1 mmol) en 130 ml de tetrahidrofurano, se añade n-butillitio (12,8 ml, 2,50 M en hexano, 32,1 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se añade N-(2,4-difluoro-fenil)-4-etil-bencenosulfonamida (**60**, 4,344 g, 14,61 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se añade N,N-dimetilformamida (2,83 ml, 36,5 mmol) y la reacción se continúa a -78 °C en nitrógeno durante 1 hora, después se calienta a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se inactiva con 6 ml de ácido clorhídrico acuoso 6N. La capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-35 % acetato de etilo en hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**61**, 2,634 g). MS (ESI) $[M-H]^+$ = 324,2.

20

25

30

Se preparan compuestos de aldehído adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 2. Los compuestos se preparan sustituyendo el cloruro de 4-etil-bencenosulfonilo **59** con un cloruro de sulfonilo adecuado en la etapa 1. Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento:

- (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**62**),
- N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**63**),
- N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-4-propil-bencenosulfonamida (**64**),
- N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-4-isopropil-bencenosulfonamida (**65**),
- (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**66**),
- N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-3,5-dimetil-bencenosulfonamida (**67**),
- N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-bencenosulfonamida (**68**) y
- N-(2,4-difluoro-3-formil-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**69**).

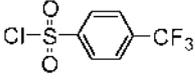
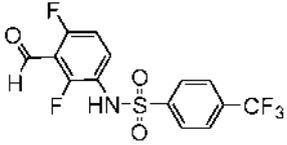
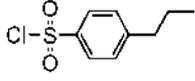
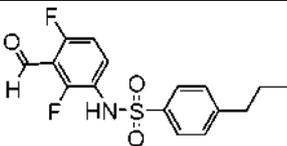
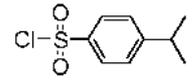
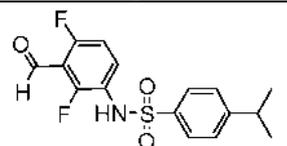
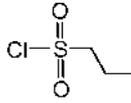
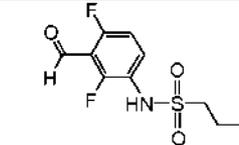
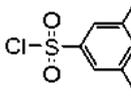
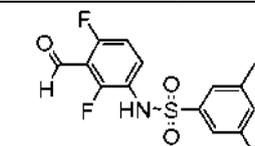
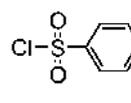
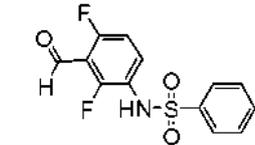
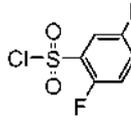
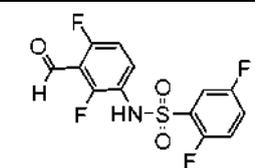
35

40

En la tabla siguiente se indica el compuesto cloruro de sulfonilo (columna 2) utilizado en la etapa 1, para dar el compuesto aldehído deseado (columna 3). El número de compuesto se proporciona en la columna 1 y la masa observada se encuentra en la columna 4.

45

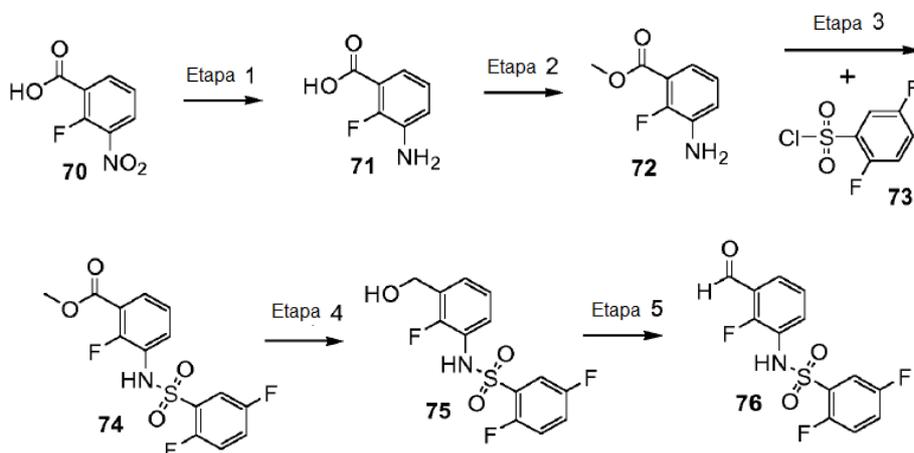
| Número de compuesto | Cloruro de sulfonilo | Estructura de aldehído | MS (ESI) $[M-H]^+$ |
|---------------------|----------------------|------------------------|--------------------|
| 62 | | | 276,1 |

| | | | |
|----|---|--|--------|
| 63 |  |  | 364,1 |
| 64 |  |  | 338,18 |
| 65 |  |  | 338,2 |
| 66 |  |  | 262 |
| 67 |  |  | 323,9 |
| 68 |  |  | |
| 69 |  |  | 331,9 |

Ejemplo 3: Síntesis de 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-formil-fenil)-bencenosulfonamida 76.

Se prepara 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-formil-fenil)-bencenosulfonamida **76** en cinco etapas a partir de ácido 2-fluoro-3-nitrobenzoico **70**, como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



Etapa 1- Preparación de ácido 3-amino-2 fluoro-benzoico (71):

5 A ácido 2-fluoro-3-nitro-benzoico (**70**, 6,77 g, 36,6 mmol) en 150 ml de metanol, se añade paladio sobre carbono (5:95 paladio:carbono, 0,338 g, 0,159 mmol) en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 horas, después, se fija un nuevo globo de hidrógeno y la reacción continúa durante 5 horas. La reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**71**, 5,62 g). MS (ESI) $[M-H^+]$ = 154,1.

Etapa 2- Preparación de éster metílico del ácido 3-amino-2-fluoro-benzoico (72):

10 En un matraz de fondo redondo, se disuelve ácido 3-amino-2-fluoro-benzoico (**71**, 2,51 g, 16,2 mmol) en 100 ml de metanol y se añade 1 ml de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se calienta a reflujo durante 24 horas y se añade 1 ml adicional de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se calienta a reflujo otras 20 horas, después, se extrae con acetato de etilo y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se aísla y se lava con agua, bicarbonato sódico y salmuera, a continuación se seca con sulfato de magnesio y se filtra. El filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**72**, 2,688 g).

Etapa 3- Preparación de éster metílico del ácido 3-(2, 5-difluoro-bencenosulfonilamino)-2-fluoro-benzoico (74):

20 Al éster metílico del ácido 3-amino-2-fluoro-benzoico (**72**, 1,08 g, 6,4 mmol) en 40,64 ml de diclorometano, se añade piridina (1,29 ml, 16 mmol), seguida de cloruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo (**73**, 3,391 g, 16 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, después se inactiva con ácido clorhídrico acuoso 1M. Se retira la capa orgánica y la capa acuosa se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, después se secan sobre sulfato sódico, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**74**, 0,956 g). MS (ESI) $[M-H^+]$ = 344.

Etapa 4- Preparación de 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (75):

30 Al éster metílico del ácido 3-(2,5-difluoro-bencenosulfonilamino)-2-fluoro-benzoico (**74**, 0,955 g, 2,8 mmol) en 22 ml de tetrahidrofurano, se añade tetrahidroaluminato de litio (6 ml, 1M en tetrahidrofurano, 6 mmol) a -40 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se vierte en hidróxido sódico acuoso 1M, después se neutraliza con ácido clorhídrico acuoso 1M. Los sólidos se filtran a través de un lecho de celite, y el lecho de celite se lava con acetato de etilo y tetrahidrofurano. Se separaron las capas de filtrado y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**75**, 0,875 g). MS (ESI) $[M-H^+]$ = 316.

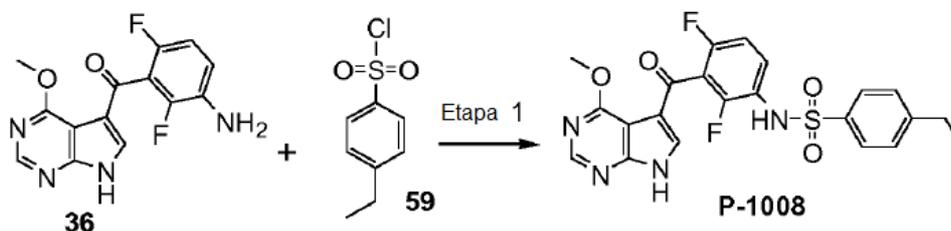
Etapa 5- Preparación de 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-formil-fenil)-bencenosulfonamida (76):

45 Se disuelven 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-bencenosulfonamida (**75**, 950 mg, 2,99 mmol) y ácido 2-yodoxibenzoico estabilizado (2,608 g, 45 %, 4,2 mmol) en 150 ml de tetrahidrofurano y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**76**, 0,944 g). MS (ESI) $[M-H^+]$ = 314.

Ejemplo 4: Síntesis de N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etilbencenosulfonamida P-1008.

55 Se prepara N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida **P1008** en una etapa a partir de (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona **36** y cloruro de 4-etil-bencenosulfonilo **59** como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



Etapa 1- Preparación de *N*-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida (**P-1008**):

5

A (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona (**36**, 30,0 mg, 0,0986 mmol) se añaden 1,0 ml de tetrahidrofurano y piridina (23,9 μ l, 0,296 mmol), seguida de cloruro de 4 etil-bencenosulfonilo (**59**, 40,4 mg, 0,197 mmol). El vial de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 días, después se extrae añadiendo cloruro sódico saturado acuoso y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, después con bicarbonato sódico, después con salmuera y se secan con sulfato de magnesio, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-1008**, 27 mg). MS (ESI) $[M+H]^+ = 473,0$.

10

15

Se preparan compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 4, sustituyendo opcionalmente la (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona **36** con una (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metanona 4-sustituida adecuadamente o (3-amino-2,6-difluoro-fenil)-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-metanona adecuadamente sustituida y sustituyendo, opcionalmente, el cloruro de 4-etil-bencenosulfonilo cloruro **59** con un cloruro de sulfonilo adecuado. Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento:

20

N-[3-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**77**), [2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 6-metoxi-piridin-3-sulfónico (**P-1018**),

25

N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida (**P-1036**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P1070**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1073**),

30

N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1104**),

N-[3-(4-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1107**),

35

4-ciano-*N*-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-1108**),

[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2,2,2-trifluoroetanosulfónico (**P-1109**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-difluorometoxi-bencenosulfonamida (**P-1110**),

40

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1111**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1112**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1113**),

45

[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-2-sulfónico (**P-1114**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1115**),

50

3-ciano-*N*-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-1116**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida (**P-1117**),

[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfónico (**P-1118**),

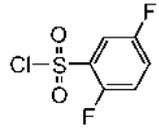
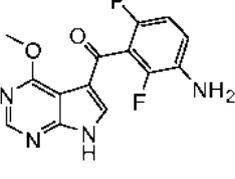
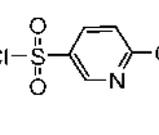
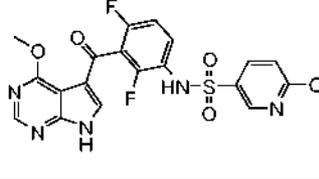
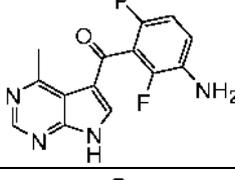
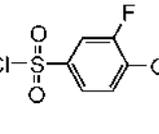
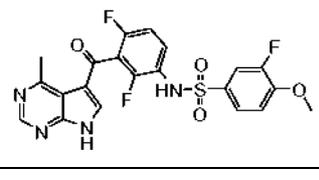
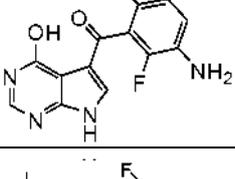
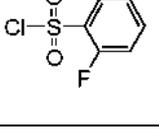
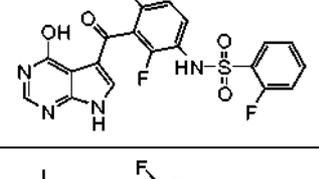
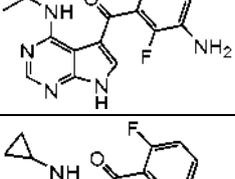
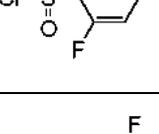
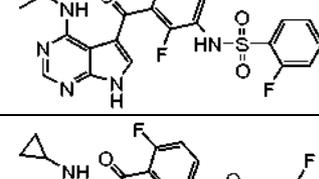
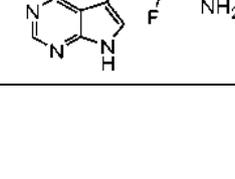
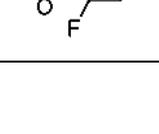
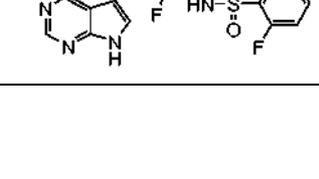
55

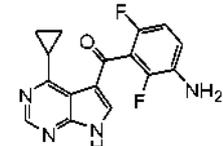
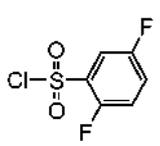
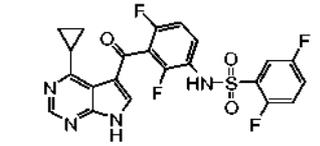
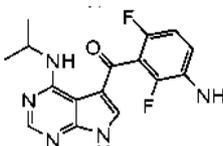
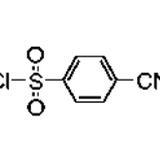
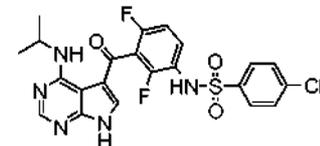
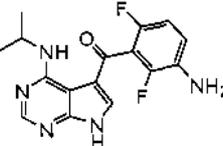
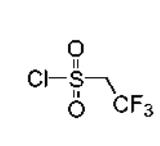
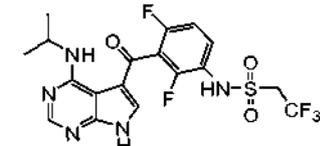
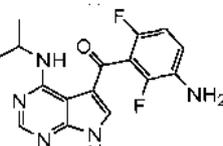
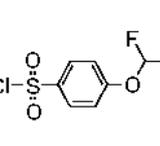
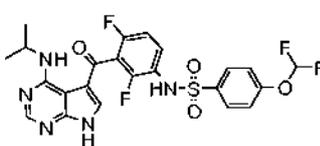
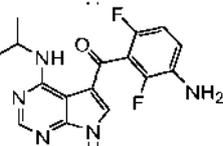
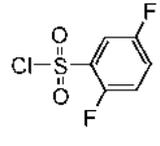
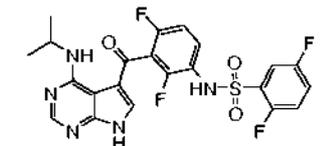
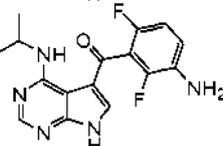
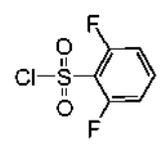
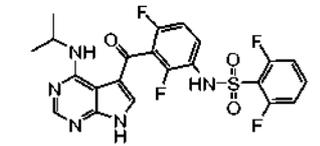
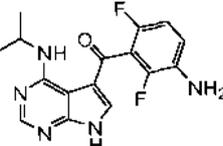
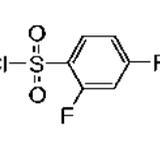
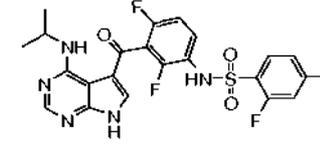
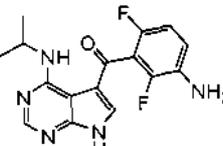
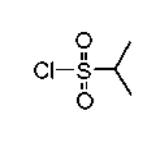
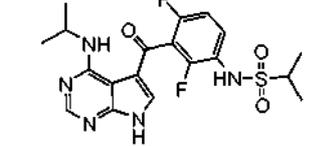
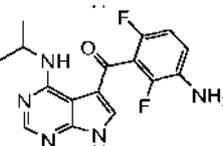
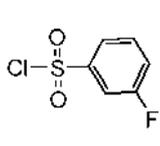
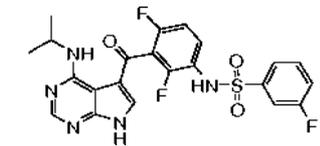
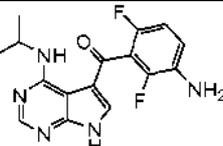
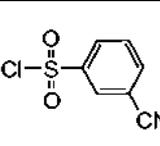
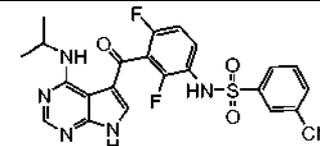
- N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-difluorometoxi-bencenosulfonamida (**P-1119**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 1-etil-1H-pirazol-4-sulfónico (**P-1120**),
 5 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico(**P-1121**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piperidin-1-sulfónico (**P-1122**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclohexanosulfónico (**P-1123**),
 10 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclopentanosulfónico (**P-1124**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido pirrolidin-1-sulfónico (**P-1125**),
 15 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**P-1126**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido dietilamino-1-sulfónico (**P-1127**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclobutanosulfónico (**P-1128**),
 20 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido morfolino-4-sulfónico (**P-1129**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 6-metoxi-piridin-3-sulfónico (**P-1130**),
 25 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-sulfónico (**P-1131**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piridin-3-sulfónico (**P-1132**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piridin-2-sulfónico (**P-1133**),
 30 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P1155**),
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido dimetilamina-1-sulfónico (**P-1156**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1183**),
 35 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1186**),
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1187**),
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida (**P-1188**),
 40 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1189**),
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-4-metil-bencenosulfonamida (**P-1190**),
 45 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-3,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1191**),
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-4-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida (**P-1192**),
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida (**P-1193**),
 50 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1194**),
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-4-metil-bencenosulfonamida (**P-1195**),
 55 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida (**P-1196**),
 5-cloro-N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida (**P-1197**),
 3-cloro-N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2-fluorobencenosulfonamida (**P-1198**),
 60 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-3,4-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1199**),
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1200**),
 65 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-3-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida (**P-1201**),

- 4-cloro-N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluorobenzenosulfonamida (**P-1202**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-5-fluoro-2-metilbenzenosulfonamida (**P-1203**),
 5 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-5-fluoro-2-metoxiciclobenzenosulfonamida (**P-1204**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-trifluorometilbenzenosulfonamida (**P-1205**),
 10 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,6-difluorobenzenosulfonamida (**P-1206**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-benzenosulfonamida (**P-1207**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido piridin-2-sulfónico (**P-1208**),
 15 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 4-metilpiridin-2-sulfónico (**P-1209**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 6-fluoropiridin-2-sulfónico (**P-1210**),
 20 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido piridin-3-sulfónico (**P-1211**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 4-cloropiridin-3-sulfónico (**P-1212**),
 {3-[2-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 4-cloropiridin-3-sulfónico (**P-1213**),
 25 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (**P-1214**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido N,N-dimetilamino-sulfónico (**P-1215**),
 30 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido N,N-dietilamino-sulfónico (**P-1216**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido pirrolidin-1-sulfónico (**P-1217**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido morfolino-4-sulfónico (**P-1218**),
 35 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido tetrahidropiran-4-sulfónico (**P-1219**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido etanosulfónico (**P-1220**),
 40 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-2-sulfónico (**P-1221**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido butano-2-sulfónico (**P-1222**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 2-metilpropano-1-sulfónico (**P-1223**),
 45 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido butano-1-sulfónico (**P-1224**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido pentano-2-sulfónico (**P-1225**),
 50 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-C,C,C-trifluorometanosulfonamida (**P-1226**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico (**P-1227**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfónico (**P-1228**),
 55 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido ciclohexanosulfónico (**P-1229**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido ciclopentanosulfónico (**P-1230**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido ciclobutanosulfónico (**P-1231**),
 60 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico (**P-1232**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 4,4-difluorociclohexanosulfónico (**P-1233**),
 65 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 3,3-difluorociclopentanosulfónico (**P-1234**),

- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 3-fluoro-ciclopentanosulfónico (**P-1235**),
 N-[3-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2021**),
 5 N-[2,4-difluoro-3-(5-fluoro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2025**),
 N-[3-(4-cloro-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2026**)
 10 N-[3-(5-cloro-4-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2027**),
 N-[3-(4-cloro-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2028**),
 N-[3-(4-cloro-5-hidroximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2029**) y
 15 N-[2,4-difluoro-3-(4-yodo-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2030**).

En la tabla siguiente se indica la 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina o 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (columna 2) y el compuesto de cloruro de sulfonilo (columna 3) utilizados para dar el compuesto deseado (columna 4). El número de compuesto se proporciona en la columna 1 y la masa observada se encuentra en la columna 5.

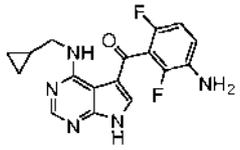
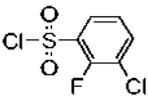
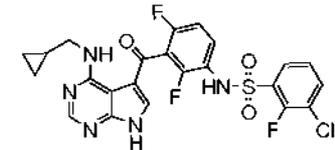
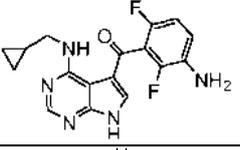
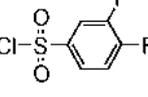
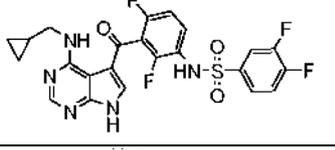
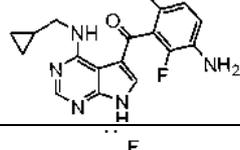
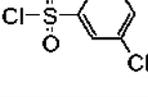
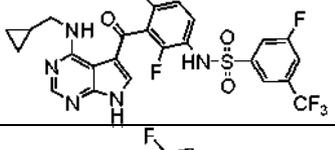
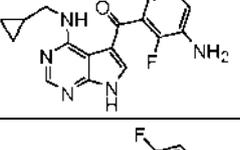
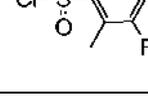
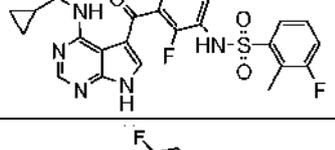
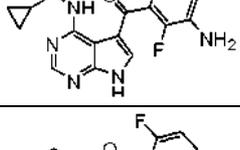
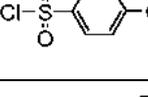
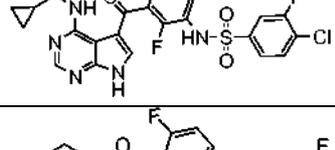
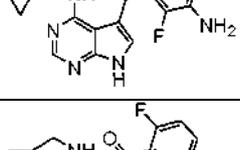
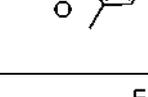
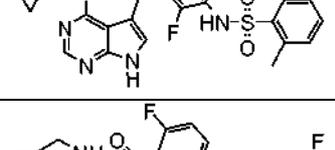
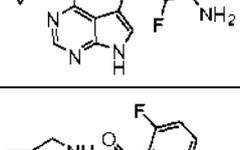
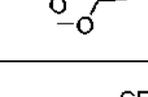
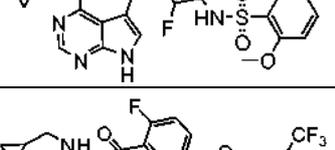
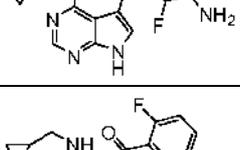
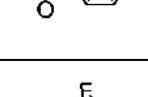
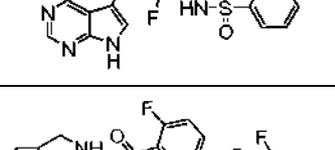
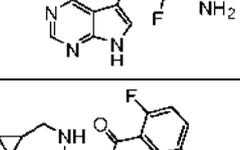
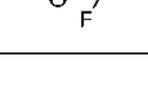
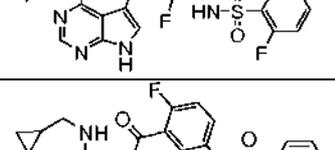
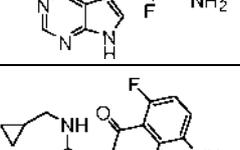
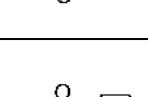
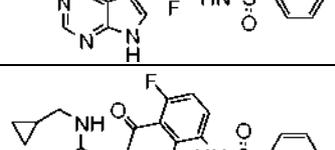
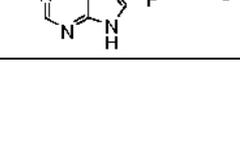
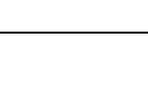
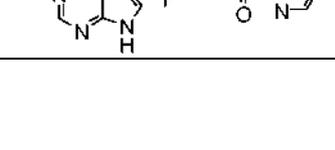
| Número de comp. | 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina | Cloruro de sulfonilo | Estructura del compuesto | MS (ESI) [M+H] ⁺ |
|-----------------|---|---|--|-----------------------------|
| 77 |  |  |  | |
| P-1018 |  |  |  | 476,0 |
| P-1036 |  |  |  | 477,0 |
| P-1070 |  |  |  | 448,9 |
| P-1073 |  |  |  | 490,0 |
| P-1104 |  |  |  | 506,0 |

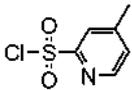
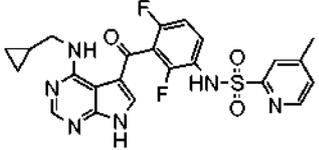
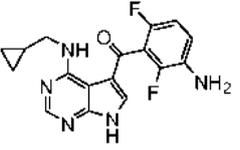
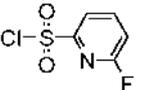
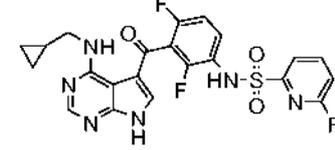
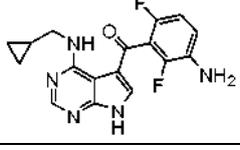
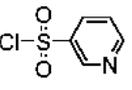
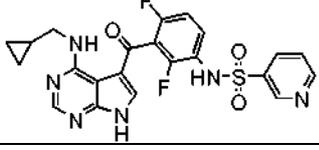
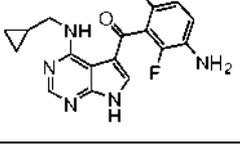
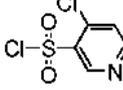
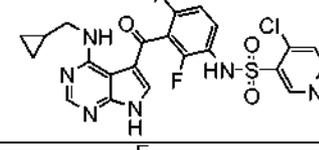
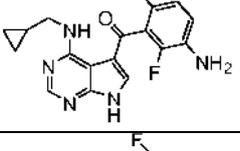
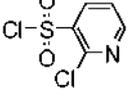
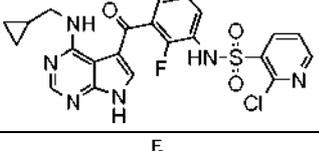
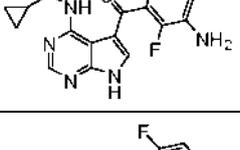
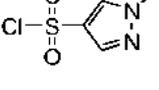
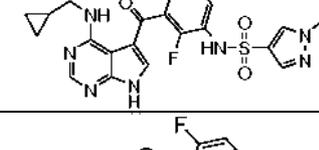
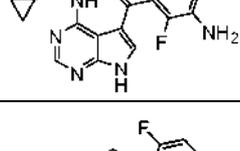
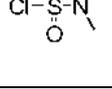
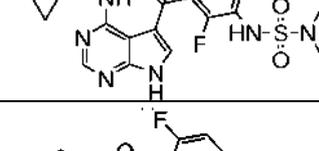
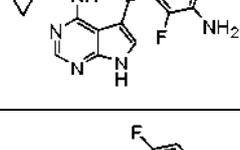
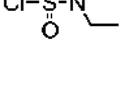
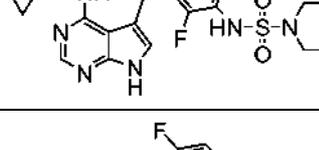
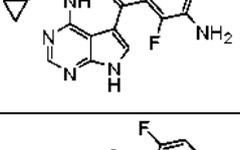
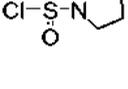
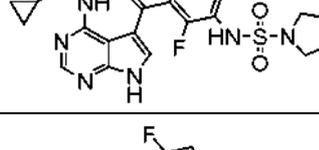
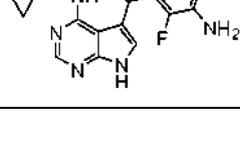
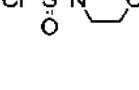
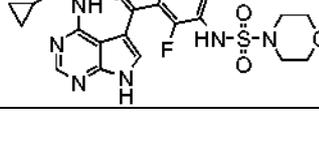
| | | | | |
|--------|---|---|--|-------|
| P-1107 |  |  |  | 491,4 |
| P-1108 |  |  |  | 497,5 |
| P-1109 |  |  |  | 478,0 |
| P-1110 |  |  |  | 538,5 |
| P-1111 |  |  |  | 508,0 |
| P-1112 |  |  |  | 508,0 |
| P-1113 |  |  |  | 508,0 |
| P-1114 |  |  |  | 438,0 |
| P-1115 |  |  |  | 490,5 |
| P-1116 |  |  |  | 497,5 |

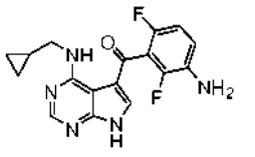
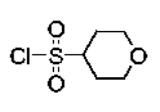
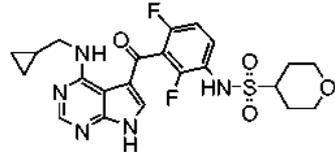
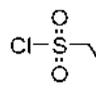
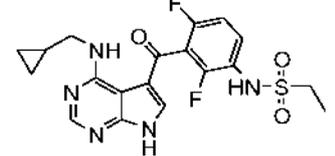
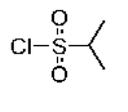
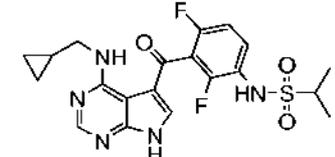
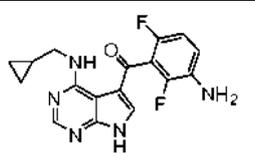
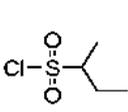
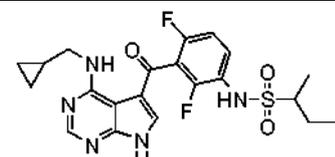
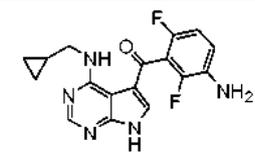
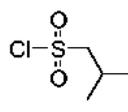
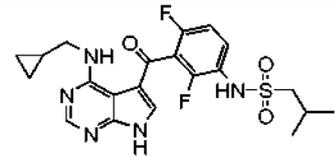
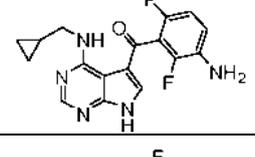
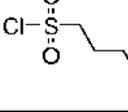
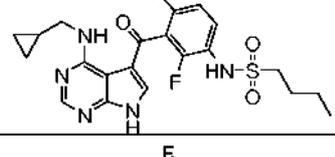
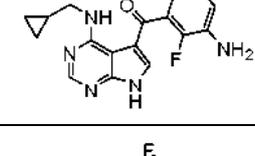
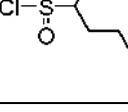
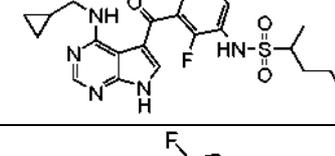
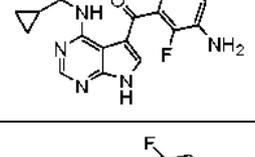
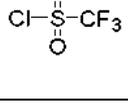
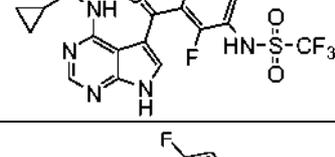
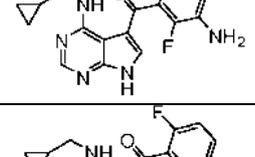
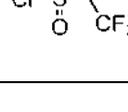
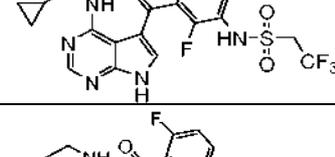
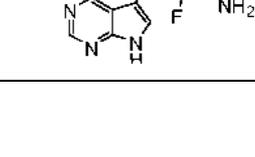
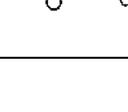
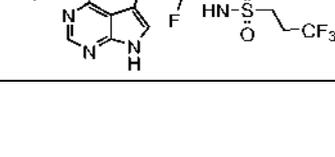
| | | | | |
|--------|--|--|--|-------|
| P-1117 | | | | 520,5 |
| P-1118 | | | | 492,0 |
| P-1119 | | | | 538,5 |
| P-1120 | | | | 490,5 |
| P-1121 | | | | 476,0 |
| P-1122 | | | | 479,0 |
| P-1123 | | | | 478,0 |
| P-1124 | | | | 464,0 |
| P-1125 | | | | 465,0 |
| P-1126 | | | | 452,0 |

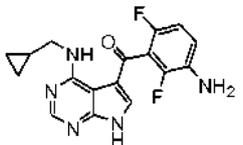
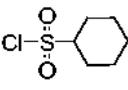
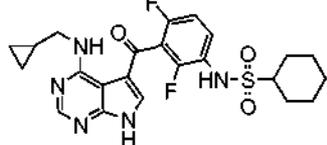
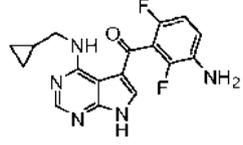
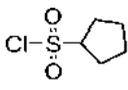
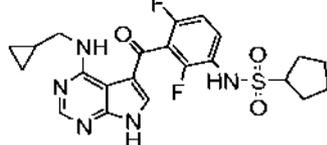
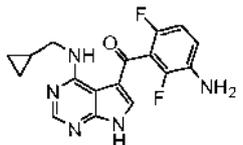
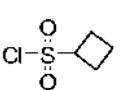
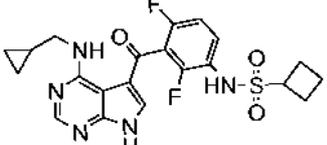
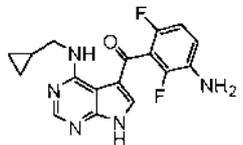
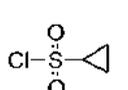
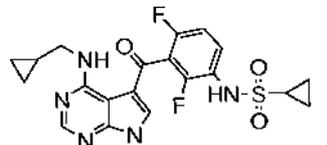
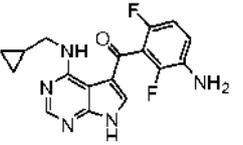
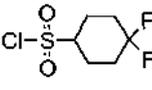
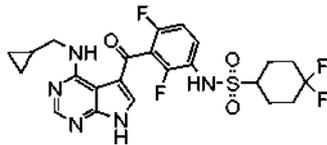
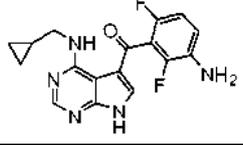
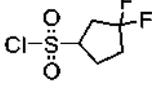
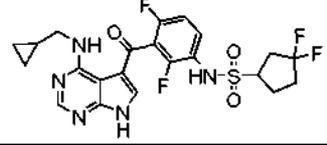
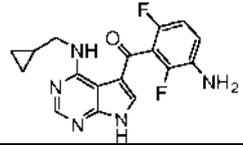
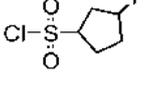
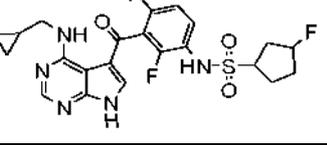
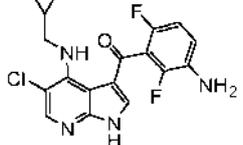
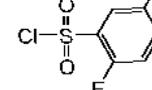
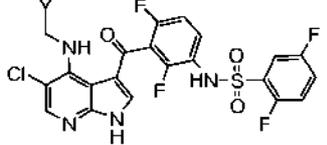
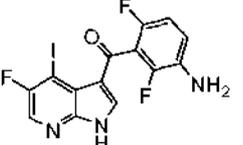
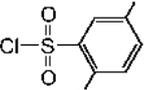
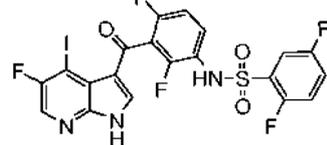
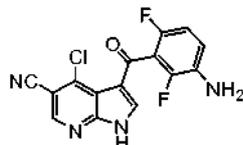
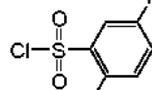
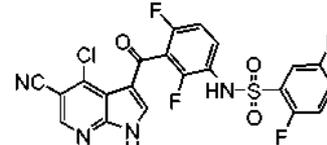
| | | | | |
|--------|--|--|--|-------|
| P-1127 | | | | 467,5 |
| P-1128 | | | | 450,0 |
| P-1129 | | | | 481,0 |
| P-1130 | | | | 503,0 |
| P-1131 | | | | 487,5 |
| P-1132 | | | | 473,0 |
| P-1133 | | | | 473,0 |
| P-1155 | | | | 472,5 |
| P-1156 | | | | 439,0 |
| P-1183 | | | | 466,9 |
| P-1186 | | | | |

| | | | | |
|--------|--|--|--|--|
| P-1187 | | | | |
| P-1188 | | | | |
| P-1189 | | | | |
| P-1190 | | | | |
| P-1191 | | | | |
| P-1192 | | | | |
| P-1193 | | | | |
| P-1194 | | | | |
| P-1195 | | | | |
| P-1196 | | | | |
| P-1197 | | | | |

| | | | | |
|--------|---|---|--|--|
| P-1198 |  |  |  | |
| P-1199 |  |  |  | |
| P-1200 |  |  |  | |
| P-1201 |  |  |  | |
| P-1202 |  |  |  | |
| P-1203 |  |  |  | |
| P-1204 |  |  |  | |
| P-1205 |  |  |  | |
| P-1206 |  |  |  | |
| P-1207 |  |  |  | |
| P-1208 |  |  |  | |

| | | | | |
|--------|---|---|--|--|
| P-1209 |  |  |  | |
| P-1210 |  |  |  | |
| P-1211 |  |  |  | |
| P-1212 |  |  |  | |
| P-1213 |  |  |  | |
| P-1214 |  |  |  | |
| P-1215 |  |  |  | |
| P-1216 |  |  |  | |
| P-1217 |  |  |  | |
| P-1218 |  |  |  | |

| | | | | |
|--------|---|---|--|--|
| P-1219 |  |  |  | |
| P-1220 |  |  |  | |
| P-1221 |  |  |  | |
| P-1222 |  |  |  | |
| P-1223 |  |  |  | |
| P-1224 |  |  |  | |
| P-1225 |  |  |  | |
| P-1226 |  |  |  | |
| P-1227 |  |  |  | |
| P-1228 |  |  |  | |

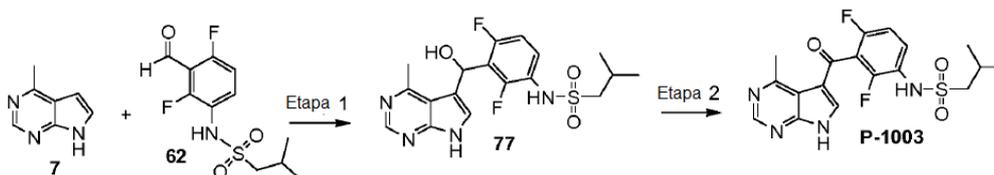
| | | | | |
|--------|---|---|--|--------------|
| P-1229 |  |  |  | |
| P-1230 |  |  |  | |
| P-1231 |  |  |  | |
| P-1232 |  |  |  | |
| P-1233 |  |  |  | |
| P-1234 |  |  |  | |
| P-1235 |  |  |  | |
| P-2021 |  |  |  | |
| P-2025 |  |  |  | 593,8 |
| P-2026 |  |  |  | 508,9, 510,9 |

| | | | | |
|--------|--|--|--|--|
| P-2027 | | | | |
| P-2028 | | | | |
| P-2029 | | | | |
| P-2030 | | | | |

Ejemplo 5: Síntesis de [2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico P-1003.

- 5 La [2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico **P-1003** se prepara en dos etapas a partir de 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **7** y (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico **62** como se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5



- 10 *Etapas 1-Preparación de [2,4-difluoro-3-[hidroxi-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metil]-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (77):*

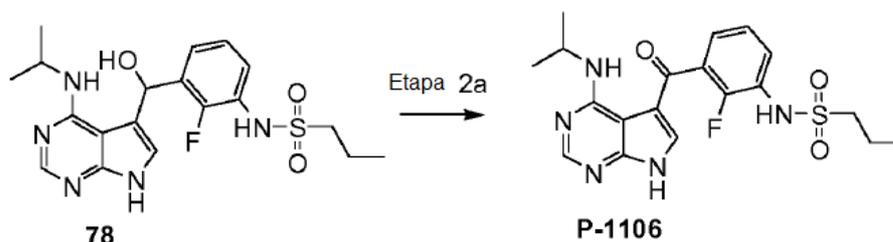
15 En un matraz de fondo redondo, 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**7**, 97,0 mg, 0,728 mmol) se combina con ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida (**62**, 202 mg, 0,728 mmol), hidróxido potásico (204 mg, 3,64 mmol) y 1,4 ml de metanol. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 horas. La reacción se neutraliza con ácido clorhídrico acuoso 0,1N y se extrae 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**77**, 113 mg). MS (ESI) $[M-H]^+$ = 409,2.

25 *Etapas 2-Preparación de [2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (P-1003):*

30 A [2,4-difluoro-3-[hidroxi-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-metil]-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**77**, 99 mg, 0,24 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano, se añade peryodinano de Dess-Martin (112 mg, 0,265 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vierte en tiosulfato sódico acuoso saturado junto con algo de bicarbonato sódico sólido y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, después con salmuera y se secan con sulfato de sodio, se filtran y el filtrado se concentra al vacío. El material resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-1003**, 28 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 409,3.

La [2-fluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1106**) se prepara de forma similar, haciendo reaccionar isopropil-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-amina **11** y (2-fluoro-3-formil-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico en la etapa 1 y haciendo reaccionar además mediante la etapa 2a siguiente:

5



Etapa 2a-Preparación de [2-fluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico(P-1106):

10

A [2-fluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**78**, 102 mg, 0,242 mmol) en 1 ml de dimetilsulfóxido, se añade ácido 2-yodoxibenzoico estabilizado (181 mg, 45 %, 0,29 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vierte en agua y se agita durante 30 minutos y el precipitado se recoge mediante filtración. El sólido resultante se disuelve en 2 ml de tetrahidrofurano y se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo y diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P1106**, 34 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 420,0.

15

Se preparan compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 5. Los compuestos se preparan sustituyendo opcionalmente 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **7**, con una 7H-pirrolo [2,3-d] pirimidina adecuada y sustituyendo, opcionalmente, la (2,4-difluoro-3-formil-fenil)-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico **62** con un aldehído adecuado en la etapa 1. Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento:

20

N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1001**),

25

[3-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1002**),
[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico (**P-1004**),

30

N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P1005**),
N-[3-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1006**),
N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P1007**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P1009**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-1010**),

35

N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1011**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1012**),

N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1013**),

40

[2,4-difluoro-3-(4-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1014**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1015**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-morfolin-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1017**),

45

N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida (**P1019**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1020**),

N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1021**),

50

[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1022**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-metoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3,5-dimetil-bencenosulfonamida (**P-1025**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3,5-dimetil-bencenosulfonamida (**P1027**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1028**),

55

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-**

1029),

N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P1030**),

N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1035**),

5 N-[3-(4-etoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1038**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-1042**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida (**P-1044**),

10 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3,5-dimetil-bencenosulfonamida (**P-1045**),

N-[3-(4-ciclopropilmetoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1053**),

15 N-[2,4-difluoro-3-(4-pirrolidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1061**)

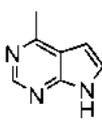
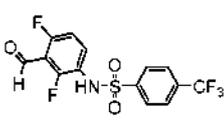
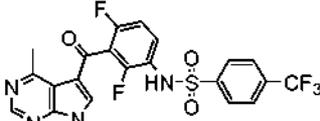
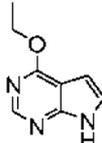
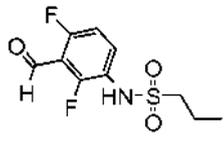
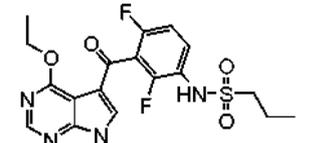
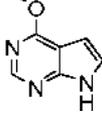
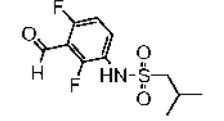
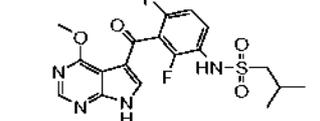
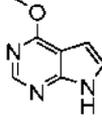
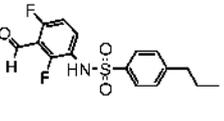
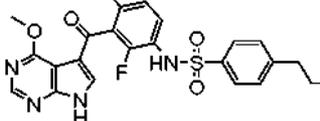
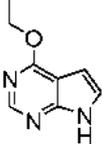
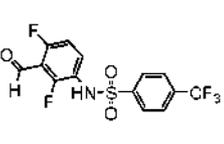
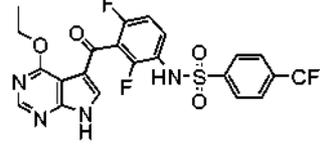
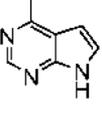
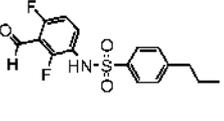
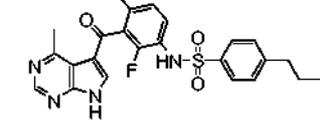
N-[3-(4-ciclopropilmetoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1181**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1182**)

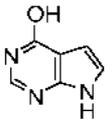
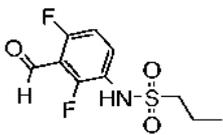
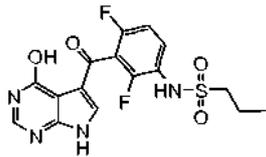
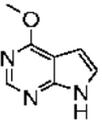
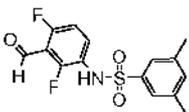
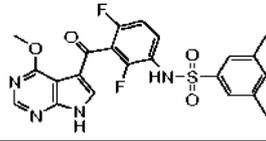
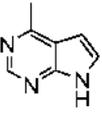
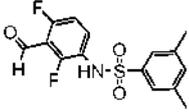
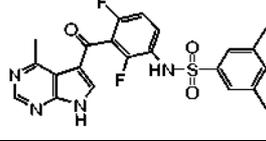
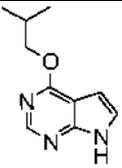
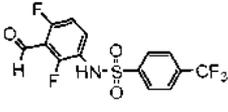
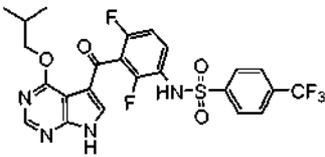
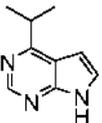
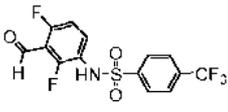
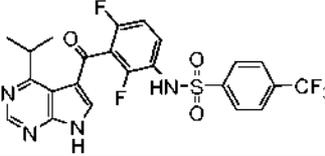
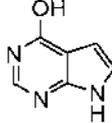
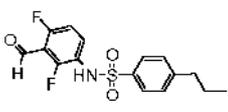
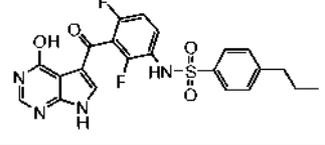
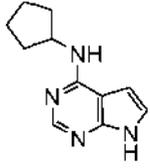
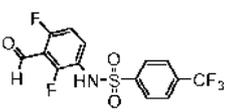
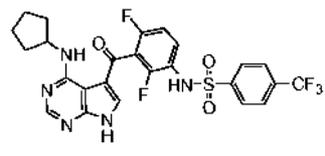
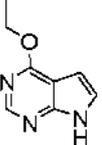
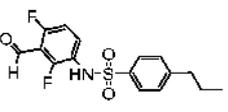
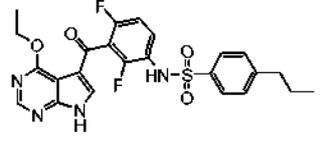
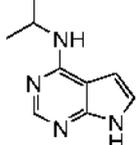
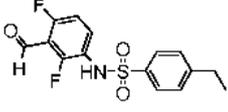
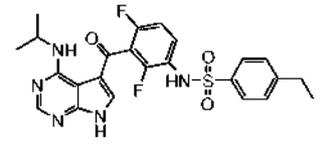
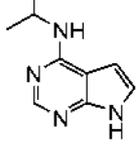
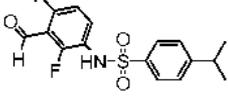
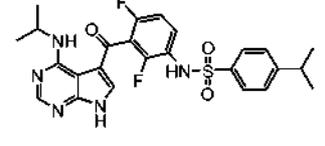
20 y N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2-fluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1185**).

En la tabla siguiente se indica la 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (columna 2) y el compuesto aldehído (columna 3) utilizados en la etapa 1 para dar el compuesto deseado (columna 4). El número de compuesto se proporciona en la columna 1 y la masa observada se encuentra en la columna 5.

25

| Número de comp. | 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina | Estructura de aldehído | Estructura del compuesto | MS (ESI) [M+H] ⁺ |
|-----------------|---|---|--|-----------------------------|
| P-1001 |  |  |  | 496,9 |
| P-1002 |  |  |  | 424,9 |
| P-1004 |  |  |  | 425,1 |
| P-1005 |  |  |  | 486,95 |
| P-1006 |  |  |  | 526,95 |
| P-1007 |  |  |  | 470,95 |

| | | | | |
|--------|--|--|--|----------------------------|
| P-1009 | | | | 471,3 |
| P-1010 | | | | 486,8 |
| P-1011 | | | | 537,8 |
| P-1012 | | | | 499,0 |
| P-1013 | | | | 581,8 |
| P-1014 | | | | 436,7 |
| P-1015 | | | | 538,6 |
| P-1017 | | | | 567,8 |
| P-1019 | | | | 457,2 |
| P-1020 | | | | 554,4 |
| P-1021 | | | | 581,2 [M- H ⁺] |

| | | | | |
|--------|---|---|--|--------------------------|
| P-1022 |  |  |  | 397,0 |
| P-1025 |  |  |  | 473,0 |
| P-1027 |  |  |  | 456,95 |
| P-1028 |  |  |  | 553,2 [M-H] ⁻ |
| P-1029 |  |  |  | 525,2 |
| P-1030 |  |  |  | 472,9 |
| P-1035 |  |  |  | 566,3 |
| P-1038 |  |  |  | 501,0 |
| P-1042 |  |  |  | 500,27 |
| P-1044 |  |  |  | 514,0 |

| | | | | |
|--------|--|--|--|--------|
| P-1045 | | | | 500,05 |
| P-1053 | | | | 553,2 |
| P-1061 | | | | 553,2 |
| P-1181 | | | | 521,0 |
| P-1182 | | | | 493,0 |
| P-1185 | | | | 502,0 |

De manera similar se preparan compuestos adicionales con un núcleo de 1H-pirrolo [2,3-b] piridina siguiendo el protocolo del esquema 5. Los compuestos se preparan sustituyendo opcionalmente 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina **7**, con una 1H-pirrolo [2,3-b] piridina adecuada y sustituyendo, opcionalmente, la (2,4-difluoro-3-formil-fenil) -amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico **62** con un aldehído adecuado en la etapa 1. Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- [3-(4-cloro-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2001**),
 - [3-(4-cloro-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2002**),
 - [3-(4-ciano-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P2003**),
 - [3-(4-cloro-5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P2004**),
 - [3-(5-ciano-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2005**),
 - [3-(5-cloro-4-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2006**),
 - [3-(5-cloro-4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2007**),
 - [3-(5-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2008**),
 - N-[3-(4-ciano-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2009**),
 - N-[3-(5-cloro-4-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2010**),
 - N-[3-(5-cloro-4-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2011**),
 - [3-(4-ciclopentilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2012**),

{2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2013**),

N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2014**),

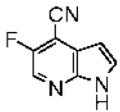
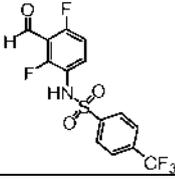
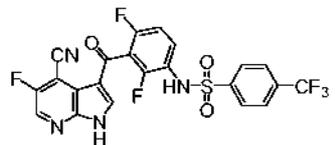
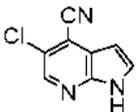
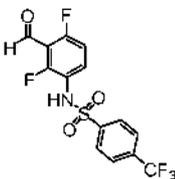
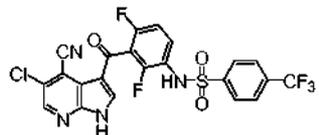
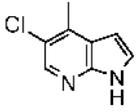
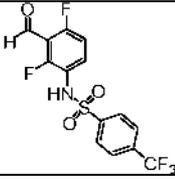
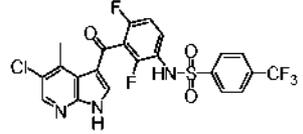
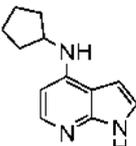
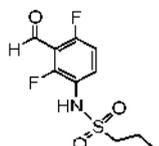
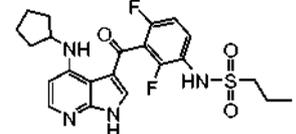
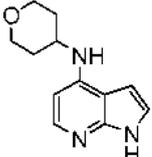
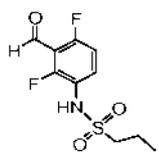
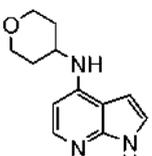
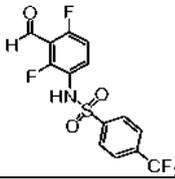
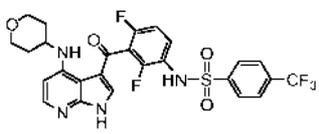
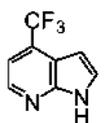
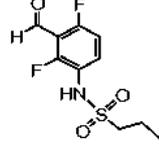
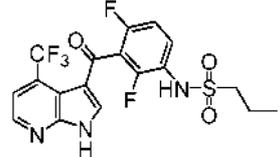
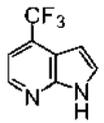
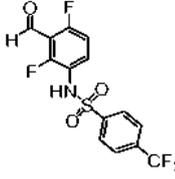
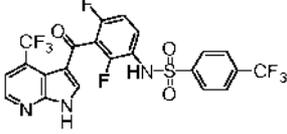
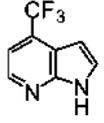
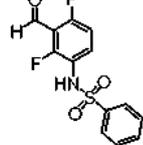
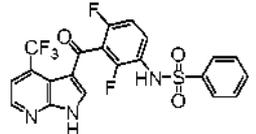
5 [2,4-difluoro-3-(4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-2015**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-2016**) y

10 N-[2,4-difluoro-3-(4-trifluorometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida (**P-2017**).

En la tabla siguiente se indica la 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (columna 2) y el compuesto aldehído (columna 3) utilizados en la etapa 1 para dar el compuesto deseado (columna 4). El número de compuesto se proporciona en la columna 1 y la masa observada se encuentra en la columna 5.

| Número de comp. | 1H-pirrolo[2,3-b]piridina | Estructura de aldehído | Estructura del compuesto | MS (ESI) [M+H] ⁺ |
|-----------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| P-2001 | | | | 427,9 429,9 |
| P-2002 | | | | 443,9 446,1 |
| P-2003 | | | | 421,4 [M-H] ⁺ |
| P-2004 | | | | 439,1 |
| P-2005 | | | | 435,1 |
| P-2006 | | | | 444,1 |
| P-2007 | | | | 437,4 439,5 |
| P-2008 | | | | 428,1 430,1 |

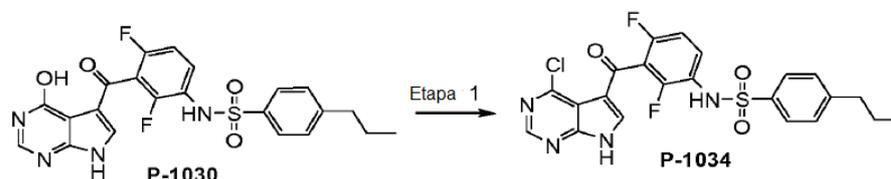
| | | | | |
|--------|---|---|--|------------------------------------|
| P-2009 |  |  |  | 523,3 [M-H ⁺] |
| P-2010 |  |  |  | 539,3 541,3 [M-H ⁺] |
| P-2011 |  |  |  | 530,0 532,4 |
| P-2012 |  |  |  | 463,8 |
| P-2013 |  |  |  | 479,1 |
| P-2014 |  |  |  | 581,4 |
| P-2015 |  |  |  | 447,9 |
| P-2016 |  |  |  | 549,9 |
| P-2017 |  |  |  | 481,9 |

* Durante la reacción, el 4-cloro también fue desplazado por metanol para formar el análogo 4-metoxi en la etapa 1 en la síntesis de **P-2004**, que se lleva a cabo en la etapa 2 para formar **P-2005**.

Ejemplo 6: Síntesis de N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida P-1034.

Se sintetiza N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida **P1034** en una etapa a partir de N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida **P-1030** como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6



5

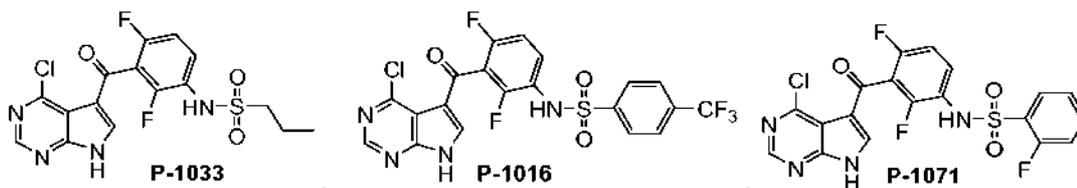
Etapa 1-Preparación de N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (P-1034):

10 A N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1030**, 239 mg, 0,506 mmol) se añade cloruro de fosforilo (4,0 ml, 43 mmol) y la suspensión se calienta en un baño de aceite a 100 °C durante una hora. La reacción se deja enfriar, después se vierte en hielo. El sólido resultante se recoge mediante filtración al vacío y se seca para proporcionar el compuesto deseado (**P-1030**, 218 mg). MS (ESI) $[M+H]^+$ = 490,9.

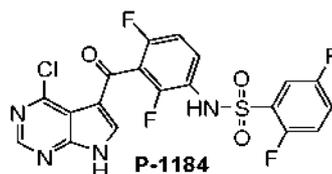
15

3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **P-1033** y N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida **P-1016**, N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1071**), y N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida **P-1184**,

20



y



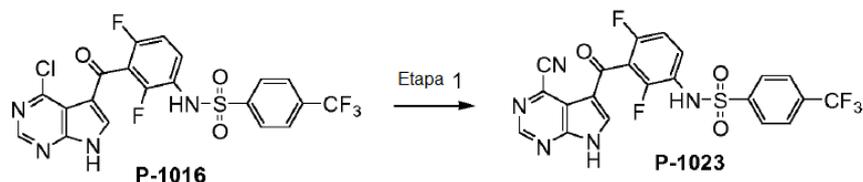
25 se preparan de forma similar al protocolo del Esquema 6 a partir de [2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico **P-1022**, N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **P-1012**, N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida **P-1070**, y N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida **P-1183**, respectivamente. MS (ESI) $[M+H]^+$ = 414,8 (**P-1033**), 516,9 (**P-1016**), 466,9, 468,9 (**P-1071**) y 484,9, 486,9 (**P-1184**).

30

Ejemplo 7: Síntesis de N-[3-(4-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida P-1023.

35 Se sintetiza N-[3-(4-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **P-1023** en una etapa a partir de N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida **P-1016** como se muestra en el Esquema 7.

Esquema 7



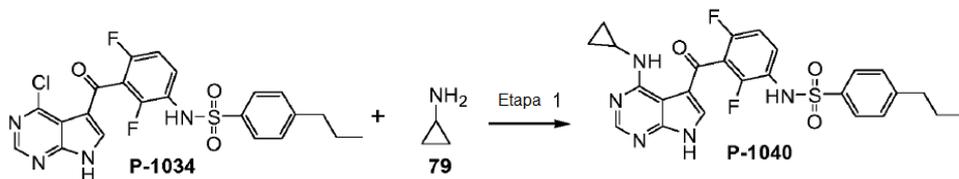
Etapa 1-Preparación de N-[3-(4-ciano-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1023**):

5 A N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1016**, 62 mg, 0,12 mmol), se añade 1,00 ml de dimetilsulfóxido, seguido de cianuro potásico (39,0 mg, 0,60 mmol). La reacción se calienta a 150 °C en un baño de aceite durante 4 horas, después, a 150 °C durante una noche. La reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10-60 % acetato de etilo en hexanos. Las fracciones apropiadas se combinan y se concentran al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-1023**, 8 mg). MS (ESI) $[M+H]^+ = 508,1$.

15 **Ejemplo 8: Síntesis de N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida P-1040.**

Se sintetiza N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida **P-1040** en una etapa a partir de N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluorofenil]-4-propil-bencenosulfonamida **P-1034** como se muestra en el Esquema 8.

Esquema 8



Etapa 1-Preparación de N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1040**):

25 A N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1034**, 50 mg, 0,10 mmol), se añaden 0,702 ml de alcohol isopropílico, seguido de ciclopropilamina (**79**, 0,0357 ml, 70 % de solución acuosa, 0,509 mmol). La reacción se calienta a 80 °C en un baño de aceite durante 17 horas, después se vierte en agua y salmuera, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el compuesto deseado (**P-1040**, 52 mg). MS (ESI) $[M+H]^+ = 512,0$.

35 Se preparan compuestos adicionales siguiendo el protocolo del Esquema 8. En algunos casos, el compuesto 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (o un compuesto 1H-pirrolo[2,3-b]piridina 4-halógeno sustituida similar) se hace reaccionar directamente en el compuesto de amina líquida sin disolvente adicional (por ejemplo, alcohol isopropílico). En algunos casos, la mezcla de reacción incluye trietilamina. Los compuestos se pueden purificar además mediante técnicas convencionales, tales como cromatografía en gel de sílice o HPLC. Los compuestos se preparan opcionalmente sustituyendo N-[3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida **P-1034** con una 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina adecuada o el compuesto 4-halo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina y, opcionalmente, sustituyendo ciclopropilamina **79** con una amina adecuada en la etapa 1. Los compuestos siguientes se preparan usando este procedimiento:

45 N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1013**),

N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1020**),

N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-**

- 1024),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1026**),
 5 N-[3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1031**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1032**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1037**),
 10 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1039**),
 [3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1041**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1043**),
 15 N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1046**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1047**),
 20 [2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1048**),
 N-(3-(4-dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1049**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1050**),
 25 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1051**),
 N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida (**P-1052**),
 30 N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1054**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1055**),
 35 N-(2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-propil-bencenosulfonamida (**P-1056**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1057**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1058**),
 40 N-(3-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1059**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1060**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-pirrolidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1061**),
 45 N-(2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1062**),
 N-(3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1063**),
 50 N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxiamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida (**P-1064**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1065**),
 [2,4-difluoro-3-(4-hidrazino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1066**),
 55 {2,4-difluoro-3-[4-(naftalen-1-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-2-sulfónico (**P-1067**),
 (2,4-difluoro-3-[4-[(oxetan-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1068**),
 60 N-(2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1069**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(naftalen-1-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1072**),
 [3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1074**),
 65 [2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-**

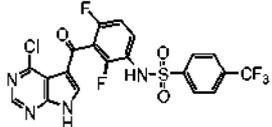
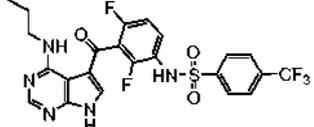
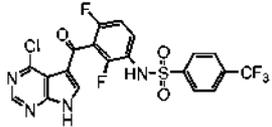
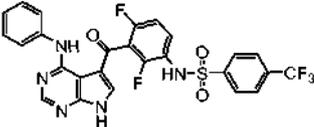
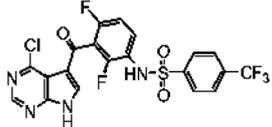
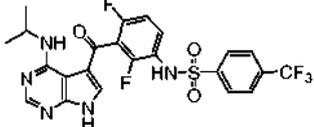
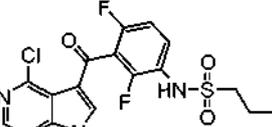
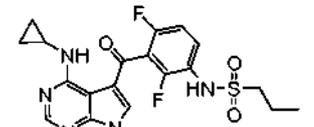
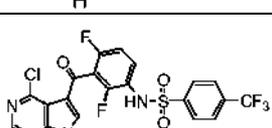
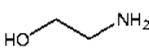
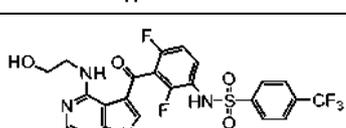
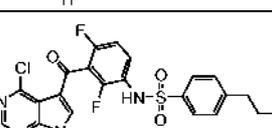
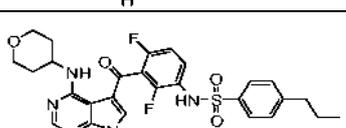
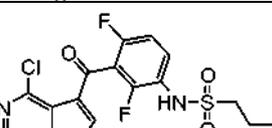
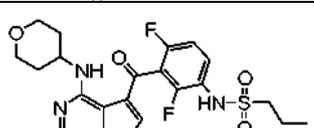
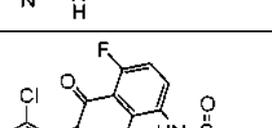
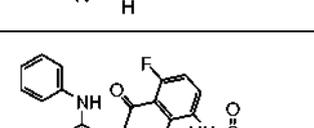
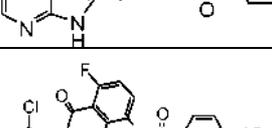
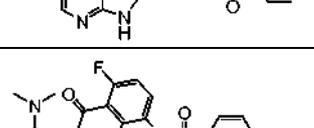
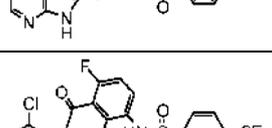
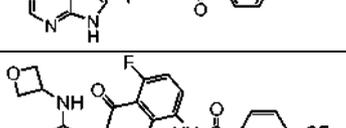
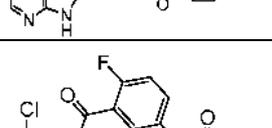
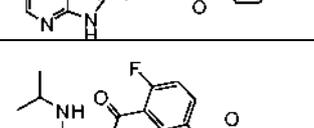
- 1075),
 {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1076**),
 5 {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1077**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1078**),
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1079**),
 10 {3-[4-(1-bencil-pirrolidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1080**),
 {3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1081**),
 15 {3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1082**),
 {3-[4-(3-dimetilamino-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1083**),
 {3-[4-(3-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1084**),
 20 {2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1085**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1086**),
 {3-[4-(4-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1087**),
 25 {2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1088**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1089**),
 30 {2,4-difluoro-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1090**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-trifluorometil-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1091**),
 {2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1092**),
 35 {2,4-difluoro-3-(4-p-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1093**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1094**),
 40 {3-[4-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1095**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1096**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1097**),
 45 {2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P1098**),
 {3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1099**),
 50 {3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1100**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1101**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1102**),
 55 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1103**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-fluoro-5-metoxi-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1105**),
 60 {3-[4-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1134**),
 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1135**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1136**),
 65 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-

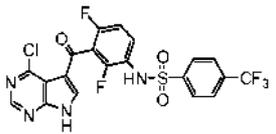
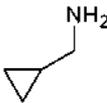
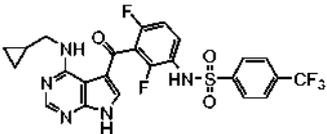
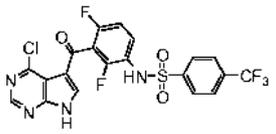
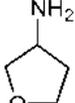
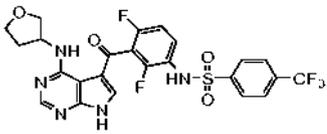
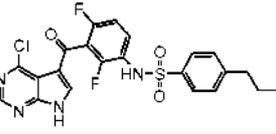
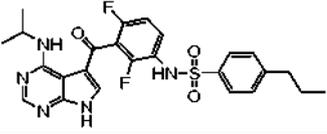
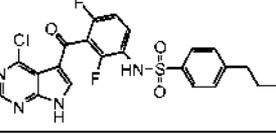
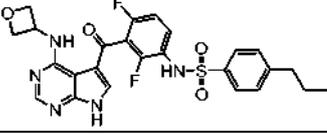
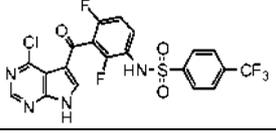
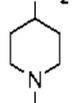
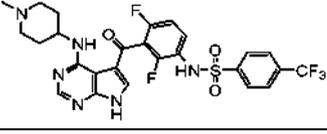
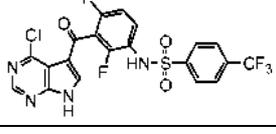
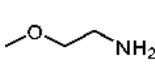
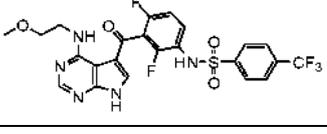
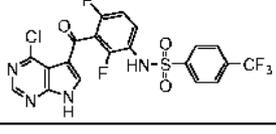
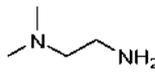
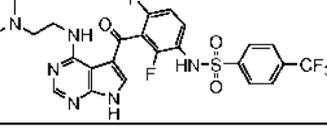
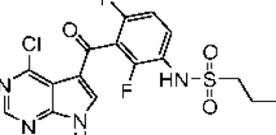
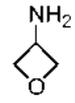
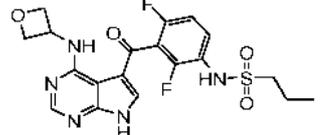
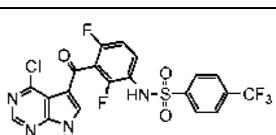
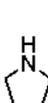
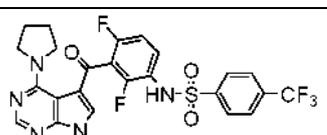
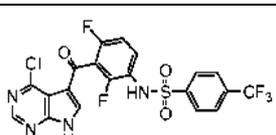
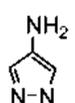
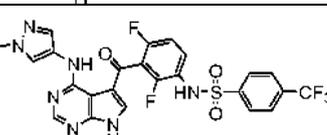
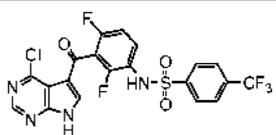
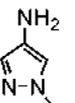
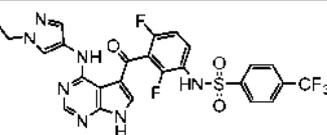
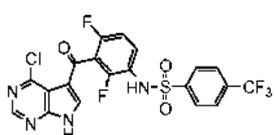
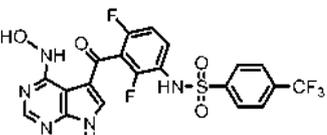
- bencenosulfonamida (**P-1137**),
 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1138**),
 5 N-(2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1139**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1140**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1141**),
 10 N-(3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1142**),
 N-(3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-1143**),
 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1144**),
 15 N-(2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1145**),
 N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1146**),
 20 N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1147**),
 N-(3-[4-etilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P1148**),
 N-(2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1149**),
 25 N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1150**),
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1151**),
 N-(2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1152**),
 30 N-(3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1153**),
 N-(3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2-fluoro-bencenosulfonamida (**P-1154**),
 35 {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-6-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1157**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1158**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(4-hidroxi-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1159**),
 40 (2,4-difluoro-3-{4-[(5-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1160**),
 ácido 3-({5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-metil}-benzoico (**P-1161**),
 45 éster metílico del ácido 4-({5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico (**P-1162**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1164**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1165**),
 50 (2,4-difluoro-3-{4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1166**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1167**),
 55 {2,4-difluoro-3-[4-(3-piridin-3-il-propilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1168**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-hidroxi-fenilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1169**),
 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1170**),
 60 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-tetrazol-1-il)-fenilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1171**),
 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1172**),
 65 (3-{4-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1173**),

- {3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1lambda*6*-tiopiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1174**),
 {3-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1175**),
 5 (2,4-difluoro-3-{4-[2-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1176**),
 {2,4-difluoro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1177**),
 10 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1178**),
 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1179**),
 (2,4-difluoro-3-{4-[piridazin-4-ilmetil]-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico (**P-1180**),
 15 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2018**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2019**),
 N-{3-[5-ciano-4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2020**),
 20 N-{3-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2021**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2022**),
 25 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-hidroxi-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2023**),
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida (**P-2024**).

- 30 En la tabla siguiente se indica el compuesto 4-cloro, 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina o 1H-pirrolo[2,3-b]piridina (columna 2) y el compuesto amina (columna 3) utilizados en la etapa 1 para dar el compuesto deseado (columna 4). El número de compuesto se proporciona en la columna 1 y la masa observada se encuentra en la columna 5.

| Número de comp. | 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina | Estructura de amina | Estructura del compuesto | MS (ESI) [M+H] ⁺⁺ |
|-----------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------------|
| P-1013 | | | | 582,0 |
| P-1020 | | | | 554,0 |
| P-1024 | | | | 525,95 |
| P-1026 | | | | 512,0 |
| P-1031 | | | | 497,9 |

| | | | | |
|--------|---|---|--|--------|
| P-1032 |  |  |  | 539,95 |
| P-1037 |  |  |  | 573,9 |
| P-1039 |  |  |  | 540,0 |
| P-1041 |  |  |  | 435,95 |
| P-1043 |  |  |  | 541,95 |
| P-1046 |  |  |  | 556,0 |
| P-1047 |  |  |  | 479,95 |
| P-1048 |  |  |  | 473,95 |
| P-1049 |  |  |  | 525,95 |
| P-1050 |  |  |  | 554,0 |
| P-1051 |  |  |  | 437,95 |

| | | | | |
|--------|---|---|--|--------|
| P-1052 |  |  |  | 552,2 |
| P-1054 |  |  |  | 568,0 |
| P-1055 |  |  |  | 514,0 |
| P-1056 |  |  |  | 528,0 |
| P-1057 |  |  |  | 595,0 |
| P-1058 |  |  |  | 556,3 |
| P-1059 |  |  |  | 569,5 |
| P-1060 |  |  |  | 451,95 |
| P-1061 |  |  |  | 552,5 |
| P-1062 |  |  |  | 578,1 |
| P-1063 |  |  |  | 592,5 |
| P-1064 |  | $\text{H}_2\text{N-OH}$ |  | 513,9 |

| | | | | |
|--------|--|---------------------------|--|---------------------------|
| P-1065 | | | | 490,0 |
| P-1066 | | $\text{H}_2\text{N-NH}_2$ | | 410,85 |
| P-1067 | | | | 522,25 |
| P-1068 | | | | 513,9 [M-H ⁺] |
| P-1069 | | | | 559,9 |
| P-1072 | | | | 522,0 |
| P-1074 | | | | 486,5 |
| P-1075 | | | | 438,0 |
| P-1076 | | | | 473,0 |
| P-1077 | | | | 473,0 |

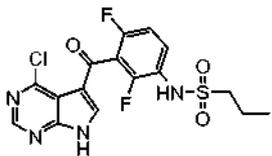
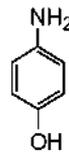
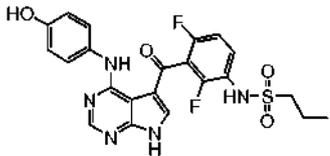
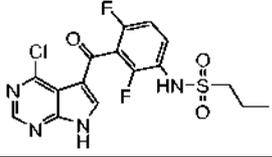
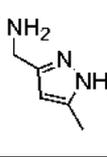
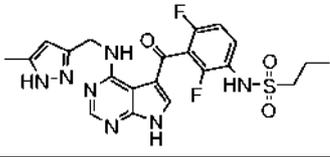
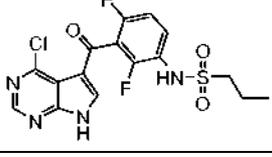
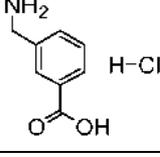
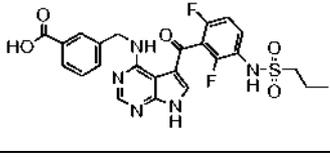
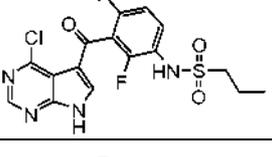
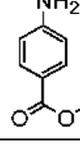
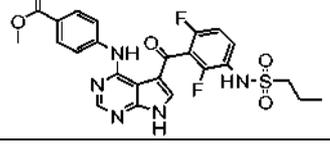
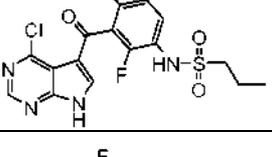
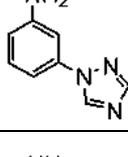
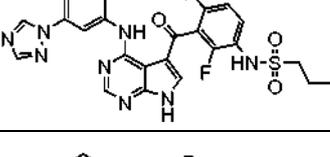
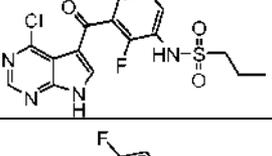
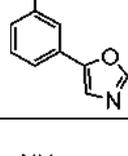
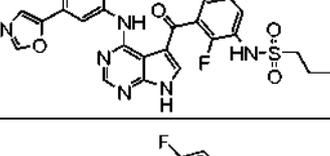
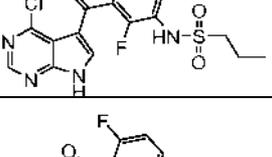
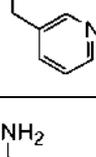
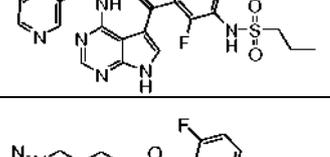
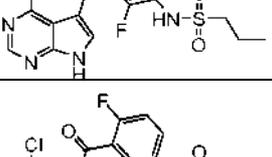
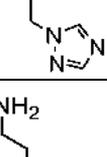
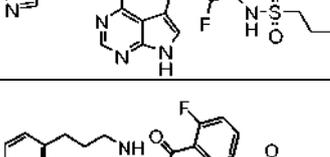
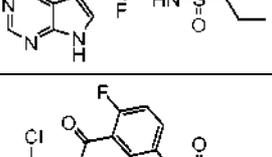
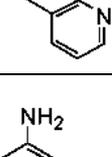
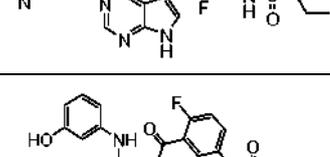
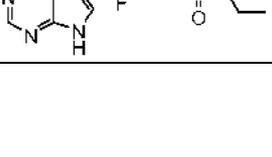
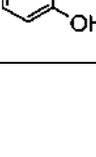
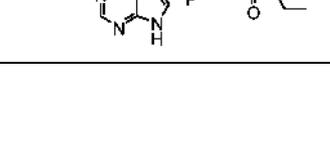
| | | | | |
|--------|--|--|--|-------|
| P-1078 | | | | 473,0 |
| P-1079 | | | | 450,0 |
| P-1080 | | | | 555,5 |
| P-1081 | | | | 464,0 |
| P-1082 | | | | 424,0 |
| P-1083 | | | | 515,5 |
| P-1084 | | | | 506,0 |
| P-1085 | | | | 502,5 |
| P-1086 | | | | 454,0 |
| P-1087 | | | | 506,0 |

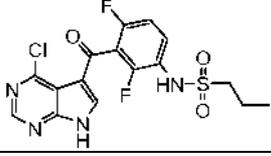
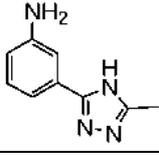
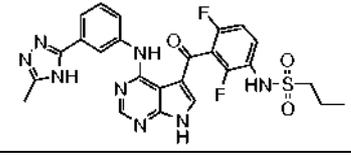
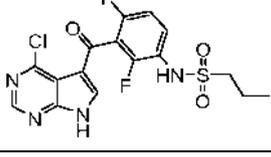
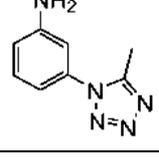
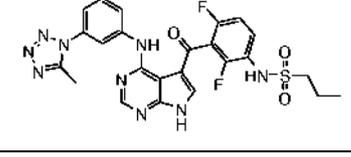
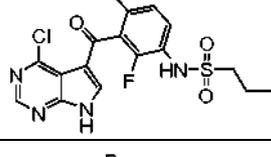
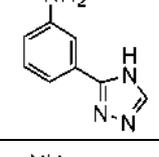
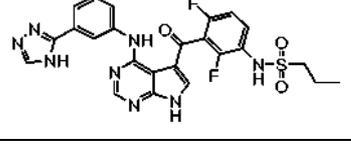
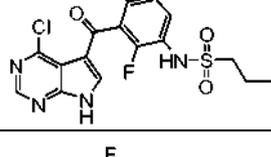
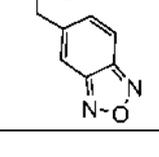
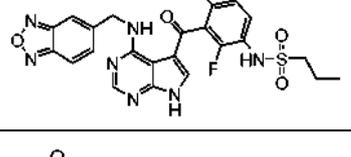
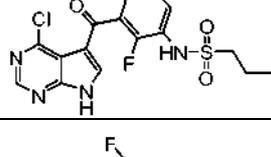
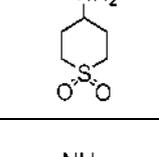
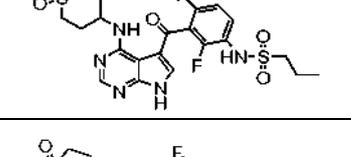
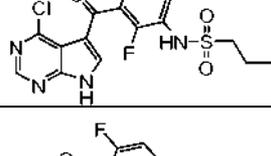
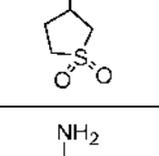
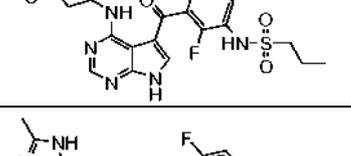
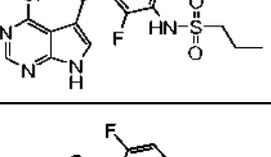
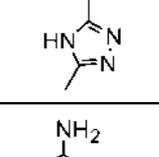
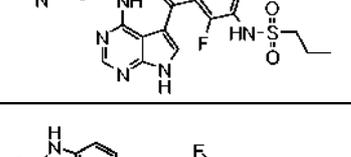
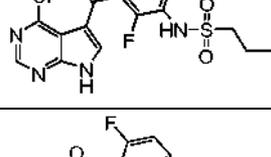
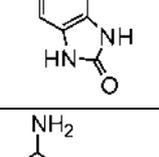
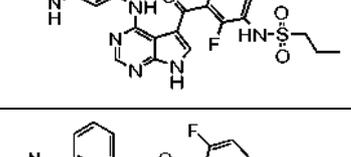
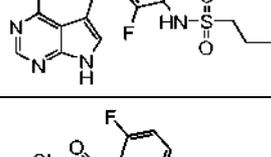
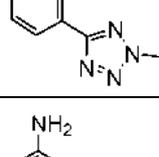
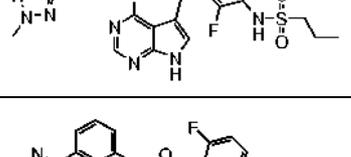
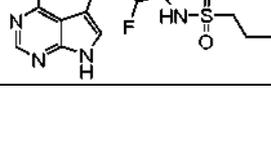
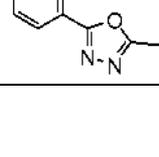
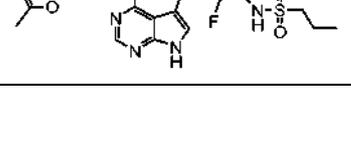
| | | | | |
|--------|--|--|--|-------|
| P-1088 | | | | 452,0 |
| P-1089 | | | | 540,5 |
| P-1090 | | | | 503,0 |
| P-1091 | | | | 540,5 |
| P-1092 | | | | 486,5 |
| P-1093 | | | | 486,5 |
| P-1094 | | | | 490,5 |
| P-1095 | | | | 507,5 |
| P-1096 | | | | 557,5 |
| P-1097 | | | | 466,5 |

| | | | | |
|--------|--|----------------|--|-------|
| P-1098 | | <chem>N</chem> | | 410,0 |
| P-1099 | | | | 490,5 |
| P-1100 | | | | 490,5 |
| P-1101 | | | | 520,5 |
| P-1102 | | | | 476,0 |
| P-1103 | | | | 488,0 |
| P-1105 | | | | 521,0 |
| P-1134 | | | | 530,0 |
| P-1135 | | | | 556,0 |
| P-1136 | | | | 543,5 |

| | | | | |
|--------|--|--|--|-------|
| P-1137 | | | | 520,5 |
| P-1138 | | | | 494,0 |
| P-1139 | | | | 572,0 |
| P-1140 | | | | 522,0 |
| P-1141 | | | | 556,0 |
| P-1142 | | | | 560,0 |
| P-1143 | | | | 560,0 |
| P-1144 | | | | 538,5 |
| P-1145 | | | | 525,5 |
| P-1146 | | | | 502,0 |

| | | | | |
|--------|--|--|--|-------|
| P-1147 | | | | 516,5 |
| P-1148 | | | | 476,0 |
| P-1149 | | | | 554,0 |
| P-1150 | | | | 506,0 |
| P-1151 | | | | 504,0 |
| P-1152 | | | | 538,5 |
| P-1153 | | | | 542,0 |
| P-1154 | | | | 542,0 |
| P-1157 | | | | 512,0 |
| P-1158 | | | | 512,0 |

| | | | | |
|--------|---|---|--|---------------------------|
| P-1159 |  |  |  | 489,1 |
| P-1160 |  |  |  | 488,0 [M-H ⁺] |
| P-1161 |  |  |  | 530,0 |
| P-1162 |  |  |  | 530,0 |
| P-1164 |  |  |  | 539,5 |
| P-1165 |  |  |  | 539,5 |
| P-1166 |  |  |  | 487,5 |
| P-1167 |  |  |  | 505,0 |
| P-1168 |  |  |  | 515,5 |
| P-1169 |  |  |  | 488,0 |

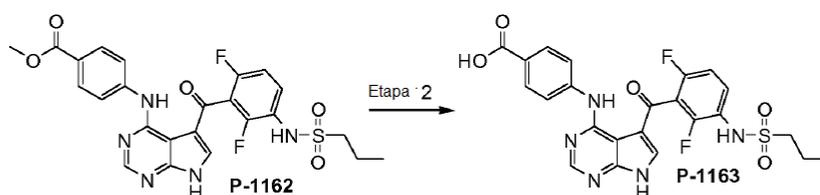
| | | | | |
|--------|---|---|--|-------|
| P-1170 |  |  |  | 553,5 |
| P-1171 |  |  |  | 554,0 |
| P-1172 |  |  |  | 539,5 |
| P-1173 |  |  |  | 528,0 |
| P-1174 |  |  |  | 528,0 |
| P-1175 |  |  |  | 514,5 |
| P-1176 |  |  |  | 505,0 |
| P-1177 |  |  |  | 528,0 |
| P-1178 |  |  |  | 554,0 |
| P-1179 |  |  |  | 554,0 |

| | | | | |
|---------|--|--|--|---------------------------|
| P-1180 | | | | 488,0 |
| P-2018* | | | | |
| P-2019 | | | | 535,1 [M-H ⁺] |
| P-2020 | | | | 544,0 [M-H ⁺] |
| P-2021 | | | | |
| P-2022* | | | | |
| P-2023* | | | | |
| P-2024* | | | | |

* El catalizador de paladio se usó para facilitar la reacción de acoplamiento.

Se prepara ácido 4-{5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-benzoico **P-1163** a partir de éster metílico de ácido 4-{5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-benzoico **P-1162** mediante la siguiente etapa 2.

5



Etapla 2 -Preparación de ácido 4-{5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-benzoico (P-1163):

El éster metílico del ácido 4-{5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino}-benzoico (P-1162, 26 mg, 0,05 mmol) se combina con 1 ml de metanol, se añaden 0,5 ml de tetrahidrofurano y 0,5 ml de hidróxido sódico 2M. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas, después, se neutraliza con ácido clorhídrico 1M y se retiran los disolventes volátiles al vacío. La suspensión acuosa restante se filtra para recoger los sólidos, que se secan al vacío para proporcionar el compuesto deseado (P-1163, 25 mg). MS (ESI) $[M+H]^+ = 516,0$.

Ejemplo 9: Propiedades del compuesto

Aunque la actividad inhibidora de los compuestos sobre en cualquier quinasa Raf es importante para su actividad en el tratamiento de la enfermedad, los compuestos descritos en el presente documento muestran propiedades favorables que proporcionan ventajas también como producto farmacéutico. Además de demostrar actividad inhibidora de quinasas contra cualquiera o todos de B-Raf, c-Raf-1 y B-Raf V600E en ensayos tanto bioquímicos como basados en células, los compuestos pueden mostrar solubilidad favorable, propiedades farmacocinéticas favorables y baja inhibición de Cyp. Los compuestos se evalúan en los siguientes ensayos o en ensayos similares disponibles para un experto en la materia.

Los ensayos de la actividad bioquímica y basada en células se conocen en la materia, por ejemplo, tal como se describe en la publicación WO 2007/002433. Por ejemplo, los valores de Cl_{50} de actividad bioquímica se determinan con respecto a la inhibición de la actividad de la quinasa B-Raf, la actividad de quinasa c-Raf-1 o la actividad de quinasa B-Raf V600E, en el que la inhibición de la fosforilación de un sustrato peptídico se mide como una función de la concentración del compuesto. Los compuestos que se van a analizar se diluyen en dimetilsulfóxido hasta una concentración de 0,1 mM. Estos se diluyen en serie a 15 μ l en 30 μ l de dimetilsulfóxido siete veces en placas de 96 pocillos para un total de 8 puntos de dilución y para cada punto de dilución se añade 1 μ l a un pocillo de una placa de ensayo. Las placas se preparan de tal manera que cada pocillo en una placa de 384 pocillos contiene 1 μ l de compuesto en 10 μ l de volumen con 0,1 ng de enzima Raf (es decir, cualquiera de B-Raf, c-Raf-1 o B-Raf V600E, Upstate Biotechnology o preparada mediante métodos conocidos por el experto en la materia), HEPES 50 mM, pH 7,0, NaCl 50 mM, $MgCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, 0,01 % de Tween-20, DTT 1 mM y biotina-MEK1 100 nM como sustrato. La reacción se inicia con la adición de 10 μ l de ATP 200 μ M (es decir, de ATP 100 μ M final). Después de la incubación de la reacción de la quinasa durante 45 minutos a temperatura ambiente, se añaden 5 μ l/pocillo de solución de detención (Hepes 25 mM, pH 7,5, EDTA 100 mM, BSA al 0,01 % con perlas donantes (perlas recubiertas con estreptavidina, Perkin Elmer), perlasceptoras (recubiertas con proteína A, Perkin Elmer) y anticuerpo anti fósforo MEK1/2 (CellSignal), cada una a na concentración final de 10 μ g/ml). La placa se incuban durante 3 hora a temperatura ambiente y se leen en un lector Envision (Perkin Elmer). La fosforilación de Mek1 da como resultado la unión del anticuerpo anti-fósforo-MEK1/2 y la asociación de las perlas donantes y receptoras de tal manera que la señal se correlaciona con la actividad quinasa. La señal frente a la concentración del compuesto se usa para determinar la Cl_{50} .

Los compuestos se evalúan en diversos ensayos basados en células. Por ejemplo, en dichos ensayos se usan las líneas celulares humanas con mutación de B-Raf V600E (melanoma A375, melanoma SKMEL3 y adenocarcinoma de colon COLO205), así como líneas celulares tumorigénicas con B-RAF tipo salvaje (adenocarcinoma de colon SW620) o con mutaciones Ras (melanoma SKMEL2 y melanoma IPC298). Se pueden usar ensayos similares para evaluar líneas celulares tumorigénicas adicionales con mutaciones Ras, incluyendo M202, M207, M243, M244, M296, S117, HCT116, HCT15, DLD1, MiaPaCa, A549, NCI-H23, NCI-H460, HOP62, MDA-MB231, Hs-578T, HL60, MOLT-4 y CCRF-CEM.

El día 1, se cuentan las células, después se centrifugan en un tubo cónico durante 5 minutos a 1000 rpm. El sobrenadante se retira y las células se resuspenden de la siguiente manera:

SW620 (n.º de catálogo en la ATCC CCL-27): se resuspenden en medio de Leibovitz L-15, L-glutamina 2 mM, 10 % de suero bovino fetal hasta 6×10^4 células/ml.

A375 (n.º de catálogo en la ATCC CRL-1619): se resuspenden en medio Eagle modificado de Dulbecco, L-glutamina 4 mM, 4,5 g/l de D-glucosa, 10 % de suero bovino fetal hasta 6×10^4 células/ml.

COLO205 (n.º de catálogo en la ATCC CCL-222): se resuspenden en medio RPMI 1640, L-glutamina 2 mM, 1,5 g/l de bicarbonato sódico, 4,5 g/l de D-glucosa, HEPES 10 mM, piruvato sódico 1,0 mM, 10 % de suero bovino fetal hasta 6×10^4 células/ml.

SKMEL2 (n.º de catálogo en la ATCC HTB-68): se resuspenden en medio mínimo esencial de Eagle, L-glutamina 2 mM, 1,5 g/l de bicarbonato sódico, aminoácidos no esenciales 0,1 mM, piruvato sódico 1,0 mM, 10 % de suero bovino fetal hasta 6×10^4 células/ml.

SKMEL3 (n.º de catálogo en la ATCC HTB-69): se resuspenden en medio 5A de McCoy, L-glutamina 1,5 mM, 15

ES 2 627 911 T3

% de suero bovino fetal hasta 6×10^4 células/ml.

IPC298 (n.º de catálogo en DSMZ ACC 251): se resuspenden en medio RPMI 1640, L-glutamina 2 mM, 10 % de suero bovino fetal hasta 6×10^4 células/ml.

5 Se siembran las células en placas, 50 µl en cada pocillo de una placa de 96 pocillos (Corning 3610) y se incuban a 37 °C en CO₂ al 5 % durante la noche, las células se siembran en placas hasta una concentración final de células como sigue:

10 SW620: 5.000 células por pocillo.

A375: 2.000 células por pocillo.

15 COLO205: 2.000 células por pocillo.

SKMEL2: 2.000 células por pocillo.

SKMEL3: 3.000 células por pocillo.

20 IPC298: 2.000 células por pocillo.

25 El día 2, el compuesto a una concentración máxima de 5 mM se diluye en serie a 1:3 para un total de 8 puntos de titulación con DMSO como control. Una alícuota de 1 µl de cada punto de dilución y del control se añade a 249 µl de medio de crecimiento y se añaden 50 µl a un pocillo que contiene células, proporcionando 10 µM de compuesto en el punto de concentración máximo. Las células se incuban durante 3 días a 37 °C en CO₂ al 5 %.

30 El día 5, se lleva a la temperatura ambiente el sistema de ensayo de luminiscencia de 1 etapa ATPlite (Perkin Elmer # 6016739) junto con los cultivos celulares. Se añaden 25 µl de cada pocillo, se agita durante 2 minutos y las células se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos, después, se lee la luminiscencia en el lector Safire. La luminiscencia medida se correlaciona directamente con el número de células, de manera que se usa la lectura en función de la concentración del compuesto para determinar el valor de CI₅₀.

35 Se entiende que los resultados de estos ensayos pueden variar a medida que se varían las condiciones de ensayo. Los niveles de inhibición determinados en las condiciones descritas en el presente documento representan una actividad relativa para los compuestos analizados en las condiciones específicas empleadas. Es probable que los ensayos basados en células muestren variabilidad debido a la complejidad del sistema y su sensibilidad a cualquier cambio en las condiciones de ensayo. Como tal, algún nivel de inhibición en los ensayos basados en células es indicativo de los compuestos que tienen cierta actividad inhibidora para esas células, mientras que la falta de inhibición por debajo del umbral de la concentración más alta analizada no indica necesariamente que el compuesto no tiene actividad inhibidora sobre las células, solo que en las condiciones analizadas, no se observa inhibición. Los resultados para los compuestos que se analizan y muestran sustancialmente ninguna inhibición por debajo de la concentración más alta analizada se representan como "-" en las tablas siguientes. En algunos casos, los compuestos no se analizaron en todos los ensayos o los resultados del ensayo no fueron válidos, como se indica con NA en las tablas siguientes.

45 La siguiente tabla proporciona datos que indican la actividad inhibidora bioquímica de B-Raf, B-Raf V600E y c-Raf-1 y las correspondientes relaciones de actividad para los compuestos de ejemplo, como se describe en el presente documento:

| Número de compuesto | Actividad bioquímica (CI ₅₀ µM) | | | Relación de la actividad bioquímica | | |
|---------------------|--|-------|---------|-------------------------------------|---------|---------|
| | B-Raf | V600E | c-Raf-1 | B/C | V600E/C | B/V600E |
| P-1001 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1002 | > 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1003 | > 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | > 10 |
| P-1005 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1006 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1007 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1008 | > 0,1 | > 0,1 | > 0,1 | 0,1-10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1009 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1010 | > 0,1 | > 0,1 | > 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1011 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1012 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1013 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1014 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1015 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |

ES 2 627 911 T3

| | | | | | | |
|--------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| P-1016 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1017 | > 0,1 | > 0,1 | > 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1018 | > 0,1 | > 0,1 | > 0,1 | > 10 | 0,1-10 | > 10 |
| P-1019 | > 0,1 | > 0,1 | > 0,1 | 0,1-10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1020 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1021 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1022 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1023 | > 0,1 | > 0,1 | > 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1024 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1025 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1026 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1027 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1028 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1029 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1030 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | < 0,1 |
| P-1031 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1032 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1033 | > 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1034 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1035 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1036 | > 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | > 10 |
| P-1037 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1038 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1039 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1040 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1041 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1042 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1043 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1044 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1045 | > 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1046 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1047 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1048 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1049 | > 0,1 | > 0,1 | > 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1050 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1051 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1052 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1053 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1054 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1055 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1056 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1057 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1058 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1059 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1060 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-1061 | > 0,1 | > 0,1 | > 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1062 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-1063 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-2001 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-2002 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-2003 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-2004 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-2005 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-2006 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-2007 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-2008 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-2009 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-2010 | < 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-2011 | < 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-2012 | > 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-2013 | > 0,1 | < 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | 0,1-10 |
| P-2014 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-2015 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | 0,1-10 | > 10 |

ES 2 627 911 T3

| | | | | | | |
|--------|-------|-------|-------|--------|------|--------|
| P-2016 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | 0,1-10 | > 10 | 0,1-10 |
| P-2017 | > 0,1 | > 0,1 | < 0,1 | > 10 | > 10 | 0,1-10 |

- Como indicación de solubilidad relativa, se evalúa la turbidez de los compuestos en soluciones acuosas. Para evaluar las posibles propiedades del compuesto en diferentes compartimentos fisiológicos, tales como el estómago, el intestino y la sangre, se usa una serie de tampones acuosos con pH variable. Por tanto, cada compuesto se diluye en cuatro tampones fisiológicamente relevantes diferentes y la turbidez de la solución se mide mediante espectrofotometría. La concentración de compuesto que demuestra turbidez mediante la formación de suficiente suspensión insoluble para elevar la densidad óptica promedio por encima de 0,01 a tres longitudes de onda (490, 535 y 650 nm) se utiliza para definir el límite de la solubilidad del compuesto en ese tampón.
- 10 Los compuestos se disuelven a una concentración de 25 mM en dimetilsulfóxido, después se diluyen en serie 1:1 en una placa de 96 pocillos, diluyendo 10 veces en dimetilsulfóxido puro, siendo el pocillo final de cada fila un blanco de dimetilsulfóxido. En una placa de ensayo, se añaden 99 µl del tampón apropiado a cada pocillo, y se añaden 1 µl de cada dilución de la muestra al tampón, logrando un intervalo de concentraciones totales finales en soluciones acuosas que tienen pH diferente. Los tampones utilizados son Fluido Gástrico Simulado (SGF-pH 1,5) NaCl 0,5 M, pH 1,5; Fluido Intestinal Simulado (SIF-pH 4,5 y pH 6,8) NaH₂PO₄ 0,05M, pH 4,5 y 6,8; y tampón Hepes (HEPES-pH 7,4) HEPES 10 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4. También se evalúan los compuestos de control pireno, estriol y propranolol HCl. Las placas se centrifugan y, después, se mezclan durante 1 minuto, y se lee la absorbancia usando un Tecan Safire II para leer longitudes de onda en el rango visible (490, 535 y 650 nm) en cuatro posiciones por pocillo, lo que refleja el grado de turbidez presente. La densidad óptica promedio para cada longitud de onda en cada pocillo se representa gráficamente frente a la concentración del compuesto y la concentración a la que la curva cruza un umbral D.O. de 0,01 para cada longitud de onda se indica como resultado del ensayo de turbidez del punto final. El promedio de las tres longitudes de onda se utiliza para comparar la turbidez de los compuestos. Se considera que los compuestos tienen baja solubilidad si la concentración umbral es <31,3 µM, solubilidad moderada si la concentración umbral es de 31,3 µM a 250 µM y solubilidad alta si la concentración umbral es > 250 µM.
- 25 La siguiente tabla indica la solubilidad relativa (L = baja, M = moderada, H = alta) en función de la concentración umbral de turbidez a cada pH para compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención como se indica:

| Número de compuesto | umbral de turbidez (L, M, H) | | | |
|---------------------|------------------------------|-----|-----|-----|
| | 1,4 | 4,5 | 6,8 | 7,4 |
| P-1001 | H | M | M | M |
| P-1002 | H | H | H | H |
| P-1003 | H | M | M | M |
| P-1004 | H | H | H | H |
| P-1005 | H | L | L | L |
| P-1006 | L | L | L | H |
| P-1007 | L | L | L | L |
| P-1008 | M | M | L | M |
| P-1009 | H | L | L | M |
| P-1010 | L | L | L | M |
| P-1011 | M | L | L | L |
| P-1012 | M | M | H | H |
| P-1013 | L | L | L | M |
| P-1014 | M | | M | M |
| P-1016 | L | | L | H |
| P-1020 | H | | | H |
| P-1025 | M | L | M | |
| P-1026 | | | M | M |
| P-1027 | | L | M | |
| P-1028 | M | L | L | M |
| P-1029 | M | | | M |
| P-1030 | | M | | M |
| P-1031 | M | M | M | M |
| P-1032 | L | L | | |
| P-1033 | H | H | H | H |
| P-1034 | M | M | M | M |
| P-1035 | L | L | L | L |
| P-1037 | L | L | L | L |
| P-1039 | M | M | M | M |
| P-1040 | M | L | L | L |
| P-1041 | H | M | M | M |
| P-1042 | M | L | L | L |

ES 2 627 911 T3

| | | | | |
|--------|---|---|---|---|
| P-1043 | H | M | M | M |
| P-1044 | M | M | M | M |
| P-1045 | M | L | L | L |
| P-1046 | M | L | L | L |
| P-1047 | M | L | L | L |
| P-1048 | M | M | M | M |
| P-1049 | M | M | M | M |
| P-1050 | H | M | M | M |
| P-1051 | H | M | M | M |
| P-1052 | L | L | L | L |
| P-1053 | L | L | L | L |
| P-1054 | M | L | L | L |
| P-1055 | L | L | L | L |
| P-1056 | M | L | L | L |
| P-1057 | H | H | M | M |
| P-1058 | M | L | L | L |
| P-1059 | H | M | M | M |
| P-1060 | H | M | H | H |
| P-1061 | H | M | M | H |
| P-1062 | L | L | L | L |
| P-1073 | M | L | L | L |
| P-1076 | H | H | H | H |
| P-1077 | H | L | L | L |
| P-1078 | M | L | L | L |
| P-1079 | M | L | L | L |
| P-1081 | H | L | L | L |
| P-1084 | M | M | M | M |
| P-1085 | L | L | L | L |
| P-1087 | M | L | M | M |
| P-1088 | M | L | L | L |
| P-1094 | L | L | M | L |
| P-1095 | H | H | H | H |
| P-1099 | M | L | M | M |
| P-1100 | M | M | L | L |
| P-1101 | L | L | L | L |
| P-1103 | M | L | L | M |
| P-1104 | H | M | M | M |
| P-1107 | M | L | M | M |
| P-1143 | L | L | L | L |
| P-1154 | L | L | L | L |
| P-2001 | M | M | M | M |
| P-2002 | M | M | M | M |
| P-2003 | M | M | M | M |
| P-2004 | L | L | L | L |
| P-2005 | M | L | L | M |
| P-2006 | M | M | M | M |
| P-2007 | M | M | M | M |
| P-2008 | L | M | L | M |
| P-2009 | L | M | M | M |
| P-2010 | L | L | L | M |
| P-2011 | L | L | L | L |
| P-2013 | H | H | H | H |
| P-2014 | L | L | L | L |
| P-2015 | M | M | M | M |
| P-2016 | L | L | L | M |
| P-2017 | L | L | L | M |

Las enzimas CYP (citocromo P450) son las principales enzimas que metabolizan fármacos presentes en el hígado. La inhibición de la actividad de la enzima CYP (CI_{50}) para cada uno de CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4(BFC) y CYP3A4(BQ) se determina para los compuestos, en los que la inhibición del metabolismo de un sustrato conocido conduce a una disminución de la fluorescencia del producto metabolizado. La fluorescencia del producto se controla en función de la concentración del compuesto.

5

ES 2 627 911 T3

Los compuestos se disuelven en dimetilsulfóxido hasta una concentración de 100 mM. Se diluye 1 µl de estos en 82 µl de acetonitrilo. A continuación se añade una alícuota de 11 µl de esta solución a 204 µl de mezcla de cofactor (1,3 % de solución A del sistema de regeneración de NADPH, solución B del sistema de regeneración de NADPH al 1,04 % de BD Biosciences, 5 % de acetonitrilo y 0,05 % de dimetilsulfóxido). Estos se diluyen en serie 1:1 (160 µl a 160 µl de mezcla de cofactores) para un total de 10 puntos. Una alícuota de 10 µl de esta mezcla final se dispensa en placas de ensayo de 384 pocillos y se incuba durante 10 minutos a 37 °C. La mezcla de enzima y sustrato (10 µl; 0,5 pmol de CYP1A2/ CEC 5 µM; 1,0 pmol de CYP2C9/ MFC 75 µM; 0,5 pmol de CYP2C19/ CEC 25 µM; 1,5 pmol de CYP2D6/AMMC 1,5 µM; 1,0 pmol de CYP3A4/ BFC 50 µM; o 1,0 pmol de CYP3A4/BQ 40 µM) se añaden a estas placas de ensayo. Las placas de ensayo se incuban a 37 °C (CYP1A2-15 min; CYP2C9-45 min; CYP2C19, 2D6 y 3A4-30 min) y se leen en un lector de placas Tecan Safire 2 (CYP1A2, 2C19 y 3A4 409 ex/460 em; CYP2C9 y 2D6 409 ex/530 em). La señal frente a la concentración del compuesto se usa para determinar la CI_{50} . Las enzimas y sustratos para este ensayo se obtienen de BD Biosciences. Mientras que otros factores están implicados en la determinación de los efectos de CYP *in vivo*, los compuestos tienen, preferentemente, valores de $CI_{50} > 5$ µM, más preferentemente, valores de $CI_{50} > 10$ µM.

La siguiente tabla indica la inhibición de Cyp para compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención como se indica:

| Número de compuesto | CI_{50} de Cyp (µM) | | | | | |
|---------------------|-----------------------|------|------|------|----------|---------|
| | 1A2 | 2C19 | 2C9 | 2D6 | 3A4(BFC) | 3A4(BQ) |
| P-1001 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | < 5 | > 10 |
| P-1002 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1003 | > 10 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | 5-10 |
| P-1004 | > 10 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1005 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | 5-10 | > 10 |
| P-1006 | > 10 | > 10 | 5-10 | > 10 | < 5 | > 10 |
| P-1007 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | 5-10 | 5-10 |
| P-1008 | > 10 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1009 | > 10 | 5-10 | < 5 | > 10 | < 5 | > 10 |
| P-1010 | > 10 | 5-10 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1011 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | < 5 | > 10 |
| P-1012 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1013 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1014 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | |
| P-1015 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | 5-10 | |
| P-1016 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | |
| P-1020 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | |
| P-1024 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 | |
| P-1025 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | 5-10 | |
| P-1026 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | |
| P-1027 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | |
| P-1028 | > 10 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | |
| P-1029 | > 10 | 5-10 | 5-10 | > 10 | > 10 | |
| P-1030 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | |
| P-1031 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | |
| P-1032 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 | |
| P-1033 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | |
| P-1034 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | 5-10 | |
| P-1035 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | 5-10 | |
| P-1037 | > 10 | < 5 | > 10 | > 10 | > 10 | |
| P-1038 | > 10 | 5-10 | 5-10 | > 10 | 5-10 | |
| P-1039 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | 5-10 | |
| P-1040 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | 5-10 | > 10 |
| P-1041 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1042 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1043 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1044 | > 10 | < 5 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1045 | > 10 | < 5 | 5-10 | > 10 | 5-10 | > 10 |
| P-1046 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1047 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1048 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1049 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1050 | > 10 | > 10 | 10 | > 10 | > 10 | > 10 |

ES 2 627 911 T3

| | | | | | | |
|--------|------|------|------|------|------|------|
| P-1051 | > 10 | > 10 | 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1052 | > 10 | < 5 | < 5 | > 10 | 5-10 | > 10 |
| P-1053 | > 10 | 5-10 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1054 | > 10 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1055 | > 10 | < 5 | 5-10 | > 10 | 5-10 | > 10 |
| P-1056 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1057 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1058 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | 5-10 | > 10 |
| P-1059 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1060 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1061 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1062 | > 10 | > 10 | < 5 | > 10 | 5-10 | 5-10 |
| P-1063 | > 10 | 5-10 | 5-10 | > 10 | 5-10 | < 5 |
| P-1073 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1074 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1077 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1078 | > 10 | > 10 | < 5 | > 10 | > 10 | 5-10 |
| P-1079 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1081 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1090 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1100 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1101 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1103 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1104 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1107 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1111 | > 10 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1137 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1139 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1142 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1149 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1150 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1153 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-1154 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-2001 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-2002 | > 10 | < 5 | < 5 | > 10 | 5-10 | 5-10 |
| P-2003 | > 10 | > 10 | < 5 | > 10 | 5-10 | 5-10 |
| P-2004 | > 10 | > 10 | < 5 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-2005 | > 10 | > 10 | < 5 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-2006 | > 10 | < 5 | < 5 | > 10 | 5-10 | > 10 |
| P-2007 | > 10 | > 10 | < 5 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-2008 | > 10 | 5-10 | 5-10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-2009 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-2010 | > 10 | > 10 | 5-10 | < 5 | > 10 | > 10 |
| P-2011 | > 10 | < 5 | > 10 | 5-10 | > 10 | > 10 |
| P-2012 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |
| P-2013 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | 5-10 | > 10 |
| P-2015 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 | > 10 |

Las propiedades farmacocinéticas de los compuestos (incluyendo cualquier forma sólida o formulaciones de los mismos) se evalúan en ratas Sprague Dawley macho o perros Beagle macho. Se administran a las ratas dosis diarias del compuesto ya sea mediante inyecciones IV a través de catéteres yugulares implantados quirúrgicamente o por sonda oral (PO). Cada compuesto se prepara como una solución madre de 20 mg/ml en dimetilsulfóxido, que se diluye adicionalmente para proporcionar la reserva para dosificación n a la concentración deseada para las formulaciones IV o PO. Para la administración IV, la reserva de dosificación se diluye en una mezcla 1:1:8 de Solutol®: etanol: agua. Para la administración PO, la reserva de dosificación se diluye en 1 % de metilcelulosa. En un formato de casete (o cada compuesto, la forma sólida del mismo o la formulación del mismo se hace individualmente), los compuestos se diluyen a 0,5 mg/ml cada uno para administración IV y 0,4 mg/ml cada uno para administración PO y se administran a 1 mg/kg (2 ml/kg) o 2 mg/kg (5 ml/kg), respectivamente. Para los animales tratados con IV, se obtienen muestras de sangre de la vena de la cola con anticoagulante heparina de litio a los 5, 15, 30 y 60 minutos y 4, 8 y 24 horas después de la dosis cada día. Para los animales tratados con administración PO, se obtienen muestras de sangre de la vena de la cola con anticoagulante heparina de litio a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis cada día. Los perros reciben las dosis a diario mediante cápsulas orales en una formulación adecuada a 50 mg/ml. Se obtienen muestras de sangre de la vena cefálica con anticoagulante heparina

de litio a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis cada día. Todas las muestras se procesan en plasma y se congelan para el análisis posterior de cada compuesto mediante LC/MS/MS. Los niveles plasmáticos en función del tiempo se representan para evaluar el AUC (ng * h/ml). Los compuestos de acuerdo con la presente invención muestran, preferentemente, propiedades farmacocinéticas mejoradas con respecto a los compuestos descritos anteriormente, es decir, tienen valores sustancialmente más altos para uno o más de AUC, Cmax y semivida con respecto a los compuestos descritos anteriormente.

Ejemplo 10: Eficacia de los compuestos en combinación con agentes quimioterapéuticos estándar de atención en cuatro líneas celulares de cáncer humano.

Los compuestos de la invención, tales como los compuestos de fórmula I, en combinación con un agente quimioterapéutico estándar, tal como 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida o vinblastina, se pueden evaluar para determinar su eficacia en la muerte de células tumorales humanas. En la materia se conocen dichos ensayos, por ejemplo, como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie 11/473.347.

Se pueden utilizar características adicionales del complejo para demostrar propiedades mejoradas, tales como la comparación de la velocidad de disolución intrínseca de un complejo de citrato sustancialmente amorfo preparado de forma similar o una formulación del mismo en comparación con la de una forma cristalina del compuesto o formulación similar del mismo en fluido gástrico simulado (SGF) sin enzima y en fluido intestinal simulado (SIF). Se disuelve un sedimento de la muestra de ensayo en el fluido apropiado y la absorbancia de UV en función del tiempo se mide a 254 nm (SGF) o 310 nm (SIF) y se representa gráficamente.

Todas las patentes y otras referencias citadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de experiencia de los expertos en la materia a la que pertenece la invención.

Un experto en la materia apreciaría fácilmente que la presente invención está bien adaptada para obtener los fines las ventajas mencionadas, así como los inherentes a la misma. Los métodos, varianzas y composiciones descritos en el presente documento como representativos actualmente de las realizaciones preferidas, son ejemplos y no se pretende que sean limitaciones del alcance de la invención.

La invención que se describe ilustrativamente en el presente documento se puede poner en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, que no se divulga específicamente en el presente documento. Por lo tanto, por ejemplo, en cada caso en el presente documento, cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en" puede ser reemplazado con cualquiera de los otros dos términos. Por lo tanto, para una realización de la invención que usa uno de los términos, la invención también incluye otra realización en la que uno de estos términos se reemplaza con otro de estos términos. En cada realización, los términos tienen su significado establecido. Por lo tanto, por ejemplo, una realización puede abarcar un método "que comprende" una serie de etapas, otra realización abarcaría un método "que consiste esencialmente en" las mismas etapas y una tercera realización abarcaría un método "que consiste en" las mismas etapas. Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no como limitación y no hay intención de que al usar dichos términos y expresiones se excluya cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o porciones de las mismas, pero se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, debe entenderse que aunque la presente invención se ha divulgado específicamente mediante realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la técnica pueden recurrir a modificaciones y variaciones de los conceptos divulgados en el presente documento y que dichas modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de la presente invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

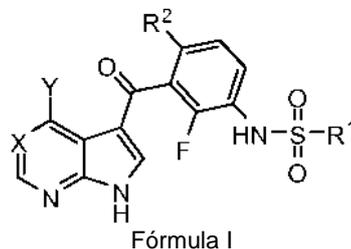
Además, cuando se describen características o aspectos de la invención en términos de grupos de Markush u otro grupo de alternativas, los expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe de este modo en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush u otro grupo.

Además, a menos que se indique lo contrario, cuando se proporcionan varios valores numéricos para las realizaciones, se describen realizaciones adicionales tomando 2 valores cualesquiera diferentes como los extremos de un intervalo. Tales intervalos están también dentro del alcance de la invención descrita.

Por lo tanto, realizaciones adicionales están dentro del alcance de la invención y dentro de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura química de fórmula I,



o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

X es -N=;
Y es -N(R³)(R⁴); en donde:

R³ es hidrógeno y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en (i) hidrógeno, -OR⁸ y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹¹; (ii) cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R¹²; (iii) heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R¹³; (iv) arilo o arilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴, opcionalmente, en donde los dos grupos R¹⁴ adyacentes sobre el anillo arilo se toman juntos para formar un anillo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de O o N; y (v) heteroarilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵; o

R³ y R⁴ son ambos alquilo inferior; o

R³ y R⁴ se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 3-7 miembros que tiene 0-1 heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, en donde el átomo de nitrógeno o azufre está opcionalmente oxidado;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo inferior, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo inferior sustituido con flúor, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷, heterocicloalquilo, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁶ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R⁷;

R² es hidrógeno, flúor, cloro o alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, -CN, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁶ y alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁷;

cada R⁶, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -C(O)-O-R¹⁸-N(H)-C(O)-R¹⁹ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores; o dos R⁶ sobre carbonos adyacentes se combinan para formar un heterocicloalquilo condensado sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

cada R⁷, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, -C(O)-O-R²⁰ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

R⁸ es hidrógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fluoros o, cuando R⁸ es un alquilo C₂₋₆, dicho alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más R²¹; cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R²¹ o hererocicloalquilo opcionalmente con uno o más R²¹;

cada R¹¹, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, cicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹², heterocicloalquilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹³, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁴ y heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R¹⁵; cada R¹², cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²², -N(H)-S(O)₂-R²³, C(O)-R²⁴ y S(O)₂-R²⁵;

cada R¹³, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, -N(H)-C(O)-R²⁶, -N(H)-S(O)₂-R²⁷, C(O)-R²⁸, S(O)₂-R²⁹, y alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más R³⁰;

cada R¹⁴ y R¹⁵, cuando están presentes, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, -N(H)-C(O)-R³¹, -N(H)-S(O)₂-R³², C(O)-R³³, S(O)₂-R³⁴, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, heterocicloalquilamino, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R³⁵ y heteroarilo

sustituido opcionalmente con uno o más R³⁶;

cada R¹⁶, cuando está presente, es, independientemente, flúor, -OH, alcoxi inferior, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

cada R¹⁷, cuando está presente, es, independientemente, flúor, OH, alcoxi inferior, NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

cada R¹⁸ y R²⁰, cuando está presente, son independientemente hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;

cada R¹⁹, R²², R²³, R²⁶, R²⁷, R³¹ y R³², cuando están presentes, son, independientemente, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido con flúor;

cada R²¹, cuando está presente, es flúor, -OH, alcoxi inferior, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

cada R²⁴, R²⁵, R²⁸, R²⁹, R³³ y R³⁴, cuando están presentes, son, independientemente, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, -OH, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, -NH₂, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o heterocicloalquilamino;

cada R³⁰, cuando está presente, es, independientemente, flúor, arilo sustituido opcionalmente con uno o más R³⁵ o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más R³⁶; y

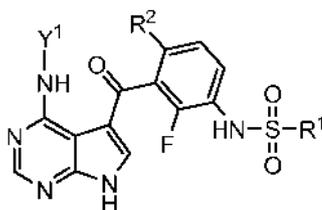
cada R³⁵ y R³⁶, cuando están presentes, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, -OH, -NH₂, -CN, -NO₂, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con flúor, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con flúor, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino;

y en el que cada vez que aparece la expresión "alquilo inferior", sola o en combinación, significa

un radical alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y en donde cada vez que aparece la expresión "alcoxi inferior", sola o en combinación,

significa -O-alquilo, en donde el alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la Fórmula IIIa:



IIIa

en la que Y¹ es alquilo inferior sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹¹, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en donde:

(i) el cicloalquilo y el cicloalquilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹²;

(ii) el heterocicloalquilo y el heterocicloalquilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹³;

(iii) el arilo y el arilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹⁴ opcionalmente, en donde los dos grupos R¹⁴ adyacentes sobre el anillo arilo se toman juntos para formar un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que tiene de 1-4 heteroátomos seleccionados de O o N; y

(iv) el heteroarilo y el heteroarilalquilo están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres R¹⁵.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Y¹ se selecciona de entre alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, 2-hidroxietilo, ciclopropilamino, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilo, 2-oxetanilo, 2-oxetanilmetilo, 3-oxetanilo, 3-oxetanilmetilo, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropirranilo, 3-tetrahidropirranilo, 4-tetrahidropirranilo, 2-tetrahidrofuranilmetilo, 3-tetrahidrofuranilmetilo, 2-tetrahidropirranilmetilo, 3-tetrahidropirranilmetilo, 4-tetrahidropirranilmetilo, 1-metil-2-aziridinilo, 1-metil-2-aziridinilmetilo, 1-metil-2-azetidínilo, 1-metil-2-azetidínilmetilo, 1-metil-3-azetidínilo, 1-metil-3-azetidínilmetilo, 1-metil-2-pirrolidinilo, 1-metil-2-pirrolidinilmetilo, 1-metil-3-pirrolidinilo, 1-metil-3-pirrolidinilmetilo, 1-metil-2-piperidinilo, 1-metil-2-piperidinilmetilo, 1-metil-3-piperidinilo, 1-metil-3-piperidinilmetilo, 1-metil-4-piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilmetilo, 1-metilsulfonil-2-piperidinilo, 1-metilsulfonil-2-piperidinilmetilo, 1-metilsulfonil-3-piperidinilo, 1-metilsulfonil-3-piperidinilmetilo, 1-metilsulfonil-4-piperidinilo, 1-metilsulfonil-4-piperidinilmetilo, 1,1-dioxo-4-tianilo, 1,1-dioxo-4-tianilmetilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-bencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-piridilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilo, 4-piridilmetilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-dimetilaminofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 4-dimetilaminofenilo, 2-dimetilaminobencilo, 2-dimetilaminobencilo, 3-dimetilaminobencilo, 4-dimetilaminobencilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-hidroxibencilo, 3-hidroxibencilo, 4-hidroxibencilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo, 4-carboxifenilo, 2-carboxibencilo, 3-carboxibencilo, 4-carboxibencilo, 2-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2-metoxicarbonilbencilo, 3-metoxicarbonilbencilo, 4-metoxicarbonilbencilo, 1-alquil-4-pirazolilo, 1-alquil-4-pirazolilmetilo, 3-piridazinilo,

piridazinilmetilo, 4-piridazinilo, 4-piridazinilmetilo, triazolilo, triazolilmetilo, tetrazolilo, tetrazolilmetilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazolilmetilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5il-metilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazolil-metilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5il-metilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-5-metilo, 2-oxobenzimidazol-4-ilo, 2-oxobenzimidazol-4-metilo, 2-oxobenzimidazol-5-ilo, 2-oxobenzimidazol-5-metilo, 1,1-dioxo-tiolan-3-ilo, 1,1-dioxotiolan-3-metilo, 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenilo, 3-(2-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-il)bencilo, 3-(5-metil-1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenilo, 3-(1,2,4-triazol-5-il)fenilo, 3-(1,2,4-triazol-5-il)bencilo, 3-3-metil-4H-1,2,4-triazol-5-metilo o 2-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-5-il)etilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es H o F.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es alquilo inferior, cicloalquilo sustituido opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados entre halógeno o alquilo inferior, heterocicloalquilo, heteroarilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior o alcoxi inferior, fenilo sustituido opcionalmente con 1-2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, alcoxi inferior, haloalquilo, haloalcoxi o CN,

preferentemente, en donde R^1 es metilo, propilo, isobutilo, 2-metipropilo, CF_3 , CF_3CH_2 -, CHF_2CH_2 -, 4-trifluorofenilo, 2-trifluorofenilo, 3-trifluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 4-propilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-fluoro-3-metoxifenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 5-metoxi-2-piridilo, 3-metoxi-2-piridilo, 4-metoxi-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, dialquilamino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1-etil-4-pirazolilo, 1-metil-3-pirazolilo, 1-etil-3-pirazolilo, 6-metil-3-piridilo, 5-metil-3-piridilo, 4-metil-3-piridilo o 2-metil-3-piridilo y, preferentemente en donde R^1 es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo o fenilo sustituido con 4-alquilo inferior, en donde alquilo inferior está sustituido opcionalmente con uno o más fluoros.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y es $-NR^3R^4$, en donde R^3 y R^4 se combinan con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de tres a siete miembros que tiene 0-1 heteroátomo adicional seleccionado de O, N o S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados.

Preferentemente en el que Y es 1-aziridinilo, 1-azetidino, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-morfolinilo o 1-azepanilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[2,4-difluoro-3-(4-morfolino-4-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[3-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida

[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida

N-[2,4-difluoro-3-[4-(2-hidroxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida

N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3,5-dimetilbencenosulfonamida

N-[2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida

{2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico

[2,4-difluoro-3-(4-fenilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico

N-[3-(4-dimetilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

N-[2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico

N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida

- N-[3-(4-ciclopropilmetoxi-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
- N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahydro-furan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
- 5 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-propil-bencenosulfonamida
N-(2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-propil-bencenosulfonamida
N-(2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
- 10 N-(2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
N-(3-[4-(2-dimetilamino-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
{2,4-difluoro-3-[4-(oxetan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 15 N-[2,4-difluoro-3-(4-pirrolidin-1-il-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
N-(2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
N-(3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
- 20 N-[2,4-difluoro-3-(4-hidroxiamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida
{2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
{2,4-difluoro-3-[4-(naftalen-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 25 (2,4-difluoro-3-[4-[(oxetan-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
N-(2,4-difluoro-3-[4-(4-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil)-2,5-dimetilbencenosulfonamida
{2,4-difluoro-3-[4-(naftalen-1-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 30 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida
[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico
[2,4-difluoro-3-(4-propilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico
{2,4-difluoro-3-[4-(piridin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 35 {2,4-difluoro-3-[4-(piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
{2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 40 {3-[4-(1-bencil-pirrolidin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico
[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 45 {3-[4-(3-dimetilamino-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
{3-[4-(3-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
{2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 50 {2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
{3-[4-(4-cloro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 55 [2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico
{2,4-difluoro-3-[4-(4-trifluorometil-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
{2,4-difluoro-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 60 {2,4-difluoro-3-[4-(3-trifluorometil-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico
[2,4-difluoro-3-(4-p-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico
{2,4-difluoro-3-[4-(3-fluoro-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 65 {3-[4-(1-etil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico

- sulfónico
 {2,4-difluoro-3-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
 5 {2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
 [2,4-difluoro-3-(4-metilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico
 {3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
 10 {3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
 {2,4-difluoro-3-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
 {2,4-difluoro-3-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
 15 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida
 N-[3-(4-ciclopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida
 {2,4-difluoro-3-[4-(3-fluoro-5-metoxi-piridin-2-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
 [2-fluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-1-sulfónico
 20 4-ciano-N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2,2,2,-trifluoroetanosulfónico
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-4-difluorometoxi-bencenosulfonamida
 25 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,6-difluoro-bencenosulfonamida
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido propano-2-sulfónico
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida
 30 3-ciano-N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida
 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida
 2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfónico
 35 N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-3-difluorometoxi-bencenosulfonamida
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 1-etil-1H-pirazol-4-sulfónico
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico
 40 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piperidin-1-sulfónico
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclohexanosulfónico
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclopentanosulfónico
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido pirrolidin-1-sulfónico
 45 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 2-metil-propano-1-sulfónico
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido dietilamino-1-sulfónico
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido ciclobutanosulfónico
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido morfolino-4-sulfónico
 50 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 6-metoxi-piridin-3-sulfónico
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido 6-metil-piridin-2-sulfónico
 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piridin-3-sulfónico
 55 [2,4-difluoro-2-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido piridin-2-sulfónico
 {3-[4-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida
 60 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida
 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida
 N-[2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida
 65 N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida
 N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida

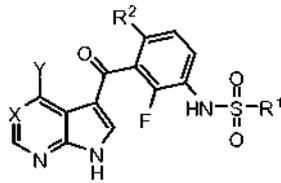
- N-{3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida
- N-{3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida
- 5 N-[3-(4-bencilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida
- N-{2,4-difluoro-3-[4-(piridin-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida
- N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida
- N-[3-(4-ciclopentilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida
- 10 N-[3-(4-etilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-2,4-difluoro-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida
- N-{2,4-difluoro-3-[4-(3-metoxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida
- N-{2,4-difluoro-3-[4-(2-metoxi-etilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida
- N-[2,4-difluoro-3-(4-isobutilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida
- N-[2,4-difluoro-3-(4-m-tolilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-2-fluoro-bencenosulfonamida
- 15 N-{3-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida
- N-{3-[4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida
- N-[2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-bencenosulfonamida
- 20 [2,4-difluoro-3-(4-isopropilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil)-fenil]-amida de ácido dimetilamina-1-sulfónico
- {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-6-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- {2,4-difluoro-3-[4-(1H-indazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 25 {2,4-difluoro-3-[4-(4-hidroxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- (2,4-difluoro-3-{4-[(5-metil-1H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 30 Ácido 3-({5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-metil)-benzoico
- Éster metílico de ácido 4-{5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico
- Ácido 4-{5-[2,6-difluoro-3-(propano-1-sulfonilamino)-benzoil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-benzoico
- 35 {2,4-difluoro-3-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- {2,4-difluoro-3-[4-(3-oxazol-5-il-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- (2,4-difluoro-3-{4-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 40 {2,4-difluoro-3-[4-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- {2,4-difluoro-3-[4-(3-piridin-3-il-propilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- {2,4-difluoro-3-[4-(3-hidroxi-fenilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 45 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
- (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-2H-tetrazol-1-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 50 (2,4-difluoro-3-{4-[3-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
- (3-{4-[(benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-2,4-difluoro-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 55 {3-[4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ 6*-tiopiran-4-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- {3-[4-(1,1-dioxo-tetrahidro-1 λ 6*-tiofen-3-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 60 2,4-difluoro-3-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- (2,4-difluoro-3-{4-[3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
- (2,4-difluoro-3-{4-[3-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 65 (2,4-difluoro-3-{4-[(piridazin-4-ilmetil)-amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil}-fenil)-amida de ácido propano-

- 1-sulfónico
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2-fluoro-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida
 5 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,4-difluoro-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluoro-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida
 10 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-4-fluoro-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluoro-4-metil-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3,5-difluoro-bencenosulfonamida
 15 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-4-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-5-metil-bencenosulfonamida
 20 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-4-metil-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida
 25 5-cloro-N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida
 3-cloro-N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2-fluoro-bencenosulfonamida
 30 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3,4-difluoro-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluoro-5-trifluorometil-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida
 35 4-cloro-N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-fluoro-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-5-fluoro-2-metil-bencenosulfonamida
 40 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-5-fluoro-2-metoxi-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-3-trifluorometil-bencenosulfonamida
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-2,6-difluoro-bencenosulfonamida
 45 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-bencenosulfonamida
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido piridin-2-sulfónico
 50 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 4-metil-piridin-2-sulfónico
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 6-fluoro-piridin-2-sulfónico
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido piridin-3-sulfónico
 55 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 4-cloro-piridin-3-sulfónico
 {3-[2-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 2-cloro-piridin-3-sulfónico
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico
 60 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido N,N-dimetilamino-sulfónico
 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido N,N-dietilamino-sulfónico
 65 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido pirrolidin-1-sulfónico

- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido morfolina-4-sulfónico
- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido tetrahidropiran-4-sulfónico
- 5 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido etanosulfónico
- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido propano-2-sulfónico
- 10 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido butano-2-sulfónico
- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 2-metilpropano-1-sulfónico
- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido butano-1-sulfónico
- 15 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluorofenil}-amida de ácido pentano-2-sulfónico
- N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-C,C,C-trifluorometanosulfonamida
- 20 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 2,2,2-trifluoro-etanosulfónico
- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfónico
- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido ciclohexanosulfónico
- 25 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido ciclopentanosulfónico
- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido ciclobutanosulfónico
- 30 {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido ciclopropanosulfónico
- {3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido 4,4-difluorociclohexanosulfónico
- N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,4,5-trifluorobencenosulfonamida
- 35 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,3,5-trifluorobencenosulfonamida
- N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,3,6-trifluorobencenosulfonamida
- 40 3-ciano-N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]bencenosulfonamida
- N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-6-metoxipiridin-3-sulfonamida
- N-[3-[4-[(1R)-1-ciclopropilmetil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida
- 45 N-[3-[4-[(1S)-1-ciclopropilmetil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida
- N-[3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbonil]-2-fluoro-4-metil-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida
- {3-(4-ciclopentilamino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil)-2,4-difluoro-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- 50 {2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida de ácido propano-1-sulfónico
- N-(2,4-difluoro-3-[4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil)-4-trifluorometilbencenosulfonamida
- N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida
- 55 N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida
- N-(3-[5-ciano-4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida
- 60 N-(3-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida
- N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida
- N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-hidroximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida
- 65 N-(3-[4-(ciclopropilmetil-amino)-5-metoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida

y
cualquier sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 8. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptables.
9. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y otro fármaco.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, opcionalmente junto con otro fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o una afección mediada por proteína quinasa Raf en un sujeto que lo necesita.
- 15 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad o la afección se seleccionan del grupo que consiste en demencia por múltiples infartos, lesiones craneoencefálicas, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, convulsiones y epilepsia; enfermedades neoplásicas, incluyendo, aunque no de forma limitativa, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, sarcoma de astrocitoma pilocítico, carcinoma (por ejemplo, gastrointestinal, de hígado, del tracto biliar, del conducto biliar
- 20 (colangiocarcinoma), colorrectal, de los pulmones, de vesícula biliar, de mama, de páncreas, de tiroides, renal, de ovarios, adrenocortical, de próstata), linfoma (por ejemplo, linfoma histiocítico), neurofibromatosis, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendocrinos, tales como cáncer medular de tiroides, carcinoide, cáncer microcítico de pulmón, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo, aunque no de forma limitativa,
- 25 dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con el cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares, incluyendo, aunque no de forma limitativa, insuficiencia cardíaca, ictus isquémico, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo, síndromes de microangiopatía trombótica), aterosclerosis y lesión por reperfusión; inflamación y/o proliferación, incluyendo psoriasis, eccema, artritis y enfermedades y afecciones autoinmunes, artrosis, endometriosis, formación de cicatrices, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino
- 30 (EII); enfermedades por inmunodeficiencia, incluyendo, aunque no de forma limitativa, rechazo al trasplante, enfermedad del injerto contra el huésped y sarcoma de Kaposi asociado con VIH; renales, quísticas o prostáticas, incluyendo, aunque no de forma limitativa, nefropatía diabética, nefropatía poliquística, nefroesclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia prostática, hepatopatía poliquística, esclerosis tuberosa, enfermedad de Von Hippel Lindau, nefropatía quística medular, nefronofitosis y fibrosis quística; trastornos metabólicos, incluyendo, aunque no de forma limitativa, obesidad; infecciones, incluyendo, pero no de forma limitativa, *Helicobacter pylori*, virus de la
- 35 *hepatitis* y de *Influenza*, fiebre, VIH y sepsis; enfermedades pulmonares, incluyendo, aunque no de forma limitativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de la dificultad respiratoria aguda (SRDA); enfermedades genéticas del desarrollo, incluyendo, aunque no de forma limitativa, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome facio-cutáneo-esquelético), síndrome de LEOPARD, síndrome cardio-facio-cutáneo (CFC) y anomalías del síndrome de la cresta neural que causan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales,
- 40 de piel, de cabello y endocrinas; y enfermedades asociadas a la regeneración o la degeneración muscular, incluyendo, aunque no de forma limitativa, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, aunque no de forma limitativa, las distrofias de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Limb-Girdle, facio-escapulo-humeral, miotónica, oculofaríngea, distal y congénita), enfermedades de las neuronas motoras (incluyendo, aunque no de forma
- 45 limitativa, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular bulbar espinal y atrofia muscular espinal adulta), miopatías inflamatorias (incluyendo, aunque no de forma limitativa, dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), enfermedades de la unión neuromuscular (incluyendo, aunque no de forma limitativa, miastenia gravis, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debidas a anomalías
- 50 endocrinas (incluyendo, aunque no de forma limitativa, miopatía hipertiroides y miopatía hipotiroidea) enfermedades de nervios periféricos (incluyendo, aunque no de forma limitativa, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, aunque no de forma limitativa, miotonía congénita, paramiotonía congénita, enfermedad del núcleo central, miopatía nemalínica, miopatía miotubular y parálisis periódica), y enfermedades metabólicas del músculo (incluyendo, aunque no de forma limitante, deficiencia
- 55 de fosforilasa, deficiencia de maltasa ácida, deficiencia de fosfofructoquinasa, deficiencia de la enzima desramificante, miopatía mitocondrial, deficiencia de carnitina, deficiencia de carnitina-palmitil-transferasa, deficiencia de fosfoglicerato quinasa, deficiencia de fosfoglicerato mutasa, deficiencia de lactato deshidrogenasa y deficiencia de mioadenilato desaminasa), preferentemente en donde la enfermedad o la afección se seleccionan del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma policítico, cáncer colorrectal, cáncer
- 60 de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer del tracto biliar, cáncer testicular y colangiocarcinoma.
12. Un método para preparar un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,



I

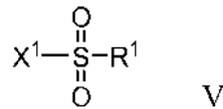
comprendiendo dicho método:

5 poner en contacto un compuesto de fórmula IVc:



IVc

10 con un compuesto de fórmula V:



V

en condiciones suficientes para formar el compuesto de fórmula I, en la que: X¹ es un halógeno.