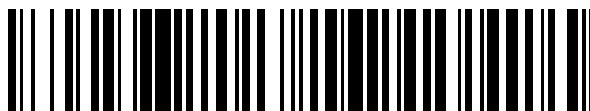


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 143**

51 Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 495/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2012** **E 12795969 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016** **EP 2782917**

54 Título: **Inhibidores de tienopiridina de la proteína quinasa C atípica**

30 Prioridad:

23.11.2011 US 201161563310 P

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

24.06.2016

73 Titular/es:

**CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(50.0%)**

**Angel Building 407 St John Street
London EC1V 4AD, GB y
IGNYTA, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DORSEY, BRUCE D.;
LEARN, KEITH S.;
MORRIS, EMMA L.;
OTT, GREGORY R.;
ROFFEY, JONATHAN R.;
SOUDY, CHRISTELLE N. y
WAGNER, JASON C.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 575 143 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).

Inhibidores de tienopiridina de la proteína quinasa C atípica**Descripción****5 FONDO DE LA INVENCIÓN**

[0001] PKCi y PKCζ (números de acceso NM_002740 y NM_002744, respectivamente) en conjunto definen la sub-clase atípica de la C (PKC), la familia de la quinasa de proteína. Los aPKCs son estructuralmente y funcionalmente distintos de las otras sub-clases de PKC, clásicas/convencionales y novedosas, ya que su actividad catalítica no depende de diacilglicerol y calcio (Ono, Y., Fujii, T., Ogita, K., Kikkawa, . U., Igarashi, K., y Nishizuka, Y. (1989) subespecie quinasa de proteína C zeta de cerebro de rata: su estructura, expresión y propiedades Proc Natl Acad Sci U S A 86, 3.099 - 3.103). Estructuralmente, PKCi y PKCζ contienen un dominio de quinasa C-terminal de serina / treonina (clase AGC) y una región reguladora de la N-terminal que contiene un dominio Phox Bern 1 (PB1) que participan en la mediación de interacciones de proteína: proteína crítica para la función aPKC. A nivel de aminoácido las aPKCs comparten 72% de homología en general, sin embargo, los dominios de quinasa comparten 84% de identidad y difieren en el sitio activo por un solo aminoácido. Esta homología llamativa sugiere un ligando de ATP competitivo para exhibir significativa selectividad de isoforma aPKC.

[0002] Los aPKCs se han implicado en un número diverso de rutas de señalización, lo que demuestra ambas funciones de señalización redundantes y distintas. Ambas isoformas se han convertido en actores centrales en los mecanismos que regulan el establecimiento y mantenimiento de la polaridad celular en múltiples tipos de células (revisado en Suzuki, A., y Ohno, S. (2006). El sistema de PAR-aPKC: lecciones de polaridad. J Cell Sci 119, 979-987). la disección genética de sus funciones utilizando ratones knockout han revelado también papeles preferenciales para PKCζ en la regulación de la señalización de NF-κB (Leitges, M., Sanz, L., Martin, P., Duran, A., Braun, U., García, JF, Camacho, F., Díaz-Meco, MT, Rennert, PD, y Moscat, J. (2001). Interrupción focalizada del gen de zetaPKC en el deterioro de la ruta de NF-kappaB. Mol Cell 8, 771- 780), y PKCi en la secreción de insulina y la acción (Farese, RV, Sajan, MP, Yang, H., Li, P., Mastorides, S., Gower, WR, Jr., Nimal, S., Choi, CS, Kim, S., Shulman, GI, et al. (2007). Knockout muscular específico de PKC-lambda perjudica el transporte de glucosa e induce síndromes metabólicos y diabéticos. J Clin Invest 117, 2289-2301). Además, ambas isoformas se han implicado en la patogénesis del cáncer, haciendo un caso fuerte para la inhibición de las aPKCs como una nueva vía terapéutica.

[0003] PKCi es un oncogén conocido en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). En un estudio se demostró haberse sobreexpresado en el 69% de los casos de NSCLC a nivel de proteínas. En consonancia con esto, se demostró que el gen de la PKCi (*PRKCI*) que reside en el cromosoma 3q26) se ha amplificado en 36.5% de los tumores de NSCLC examinados, incluyendo 96% del sub-tipo de carcinoma de células escamosas (Regala, R.P., Weems, C., Jamieson, L., Khor, A., Edell, E.S., Lohse, C.M., y Fields, A.P. (2005b). Iota de quinasa de proteína atípica C es un oncogén en el cáncer humano de pulmón de células no pequeñas. Cancer Res 65, 8905-8911). La amplificación de 3q26 también ha sido reportado en 44% de los cánceres de ovario, incluyendo > 70% de los cánceres epiteliales de ovario seroso donde 3q26 amplificación se traduce en un aumento de expresión de la proteína PKCi. Por otra parte, el aumento de expresión de PKC se asocia con un mal pronóstico en NSCLC y cáncer de ovario en las que puede servir como un biomarcador de diagnóstico de la enfermedad agresiva (Eder, AM, Sui, X., Rosen, DG, Nolden, LK, Cheng, KW, Lahad, JP, Kango-Singh, M., Lu, KH, Warneke, CL, Atkinson, EN, et al. (2005). PKCiota atípica contribuye a mal pronóstico a través de la pérdida de polaridad apical-basal y ciclina e sobreexpresión en cáncer de ovario. Proc Natl Acad Sci U S A 102, 12519 a 12524; Zhang, L., Huang, J., Yang, N., Liang, S., Barchetti, A., Giannakakis, A., Cadungog, MG, O'Brien-Jenkins, A., Massobrio, M., Roby, KF, et al. (2006). El análisis genómico integrativo de la familia de quinasa de proteína C (PKC) identifica PKCiota como un biomarcador y potencial oncogén y en el carcinoma de ovario. Cancer Res. 66, 4627 a 4635). 3q26 amplificaciones se han observado en muchos otros tipos de cáncer, incluyendo carcinoma de células escamosas del esófago (Yang, YL, Chu, JY, Luo, ML, Wu, YP, Zhang, Y., Feng, YB, Shi, ZZ, Xu, X., Han, YL, Cai, Y., et al. (2008). La amplificación de PRKCI, situada en 3q26, está asociada con la metástasis de los ganglios linfáticos en el carcinoma de células escamosas de esófago. Genes del cáncer de cromosomas 47, 127-136) y cáncer de mama (Kojima, Y., Akimoto, K., Nagashima, Y., Ishiguro, H., Shirai, S., Chishima, T., Ichikawa, Y., Ishikawa, T., Sasaki, T., Kubota, Y., et al. (2008). La sobreexpresión y una alteración de la localización de la quinasa de proteína C atípica lambda / iota en el cáncer de mama se correlaciona con el tipo histológico de estos tumores. Hum Pathol 39, 824-831) lo que sugiere que PKC también puede participar en la patogénesis de estas enfermedades.

[0004] En NSCLC la función primaria de la PKCi es la de impulsar el crecimiento transformado a través de un eje de señalización Rac1 / PAK / MEK / ERK. Sin embargo, la PKCi también funciona en la supervivencia CPNM, la resistencia a la quimioterapia, y la invasión a través de distintas vías (revisado en Fields, AP, y Regala, RP (2007). Iota de quinasa de proteína C: Oncogén humano, marcador pronóstico y la diana terapéutica. Pharmacol Res 55, 487-497). En el crecimiento transformado de cáncer de ovario se correlaciona con la polaridad celular epitelial desregulada y aumento de la expresión de ciclo E (Eder et al., 2005) lo que sugiere que PKCi puede influir en el fenotipo de cáncer a través de múltiples mecanismos. Pruebas convincentes han surgido que sugieren que la inhibición de la PKCi puede ser un enfoque terapéutico útil para combatir tumores caracterizados por un aumento de la expresión de PKCi. En modelos transgénicos, los ratones con actividad PKC elevada en el colon son más

5 susceptibles a carcinogénesis de colon inducida por carcinógeno, y la expresión de un mutante de quinasa muerta de bloques PKCi de la transformación de las células intestinales por Ras oncogénico (Murray, NR, Jamieson, L., Yu, W., Zhang, J., Gokmen-Polar, Y., Sier, D., Anastasiadis, P., Gatalica, Z., Thompson, EA, y Fields, AP (2004). La ciota de quinasa de proteína se requiere para la transformación Ras y la carcinogénesis de colon in vivo. *J Cell Biol* 164, 797-802). Finalmente, la inhibición genética o farmacológica de la PKC por un derivado de oro - aurotiomalato (ATM) - bloquea el crecimiento de células de NSCLC en agar blando y disminuye significativamente el volumen del tumor en modelos de xenoinjerto de NSCLC (Regala, RP, Thompson, EA, y Fields, AP (2008). Expresión de iota atípica de proteína de quinasa C y la sensibilidad de aurotiomalato en células de cáncer de pulmón humano *Cancer Res* 68, 5888 a 5.895;. Regala, RP, Weems, C., Jamieson, L., Copland, JA, Thompson, EA y Fields, AP (2005a). Ciota de quinasa de proteína atípica juega un papel crítico en el crecimiento de células de cáncer de pulmón humano y tumorigenicidad. *J Biol Chem* 280, 31109-31115).

15 **[0005]** A pesar del alto grado de similitud entre las isoformas aPKC, el papel de PKCζ en el cáncer es distinta de la de PKCi. PKCζ juega un papel en la supervivencia celular mediante la fosforilación de NSCLC y antagonizar los efectos pro-apoptóticos de Bax en respuesta a la nicotina (Xin, M., Gao, F., May, WS, Flagg, T., y Deng, X. (2007). La quinasa de proteína czeta abroga la función de Bax proapoptóticos a través de la fosforilación. *Biol Chem* 282 J, 21268 a 21277). La actividad PKCζ también se ha ligado a la resistencia contra una amplia gama de agentes citotóxicos y genotóxicos. Por ejemplo, en células de leucemia humana, la sobreexpresión de PKCζ confiere resistencia contra 1-β-D-arabinofuranosilcitosina (ara-C), daunorubicina, etopósido y mitoxantrona apoptosis inducida (Filomenko, R., Poirson-Bichat, F., Billerey, C., Belon, JP, Garrido, C., Solary, E., y Bettaieb, A. (2002) atípica la quinasa de proteína C zeta como un objetivo para quimiosensibilización de las células tumorales *Cancer Res* 62, 1815-1821; Plo, I., Hernandez, H., Kohlhagen, G., Lautier, D., Pommier, Y., y Laurent, G. (2002). La sobreexpresión de la quinasa de proteína C zeta atípica reduce la actividad catalítica de topoisomerasa II, formación de complejos escindibles, y la citotoxicidad inducida por fármacos en células de leucemia monocítica U937. *J Biol Chem* 277, 31407 a 31415). Además, la inhibición de la actividad PKCζ a través de la expresión de un mutante quinasa-muerto sensibiliza las células de leucemia a los efectos citotóxicos de etopósido tanto in vitro como in vivo (Filomenko et al., 2002). La quinasa de proteína C regula vías atípicas duales para la degradación del coactivador oncogénico SRC-3/AIB1. *Mol Cell* 29, 465-476), y ambas de estas proteínas se han postulado para jugar un papel en la resistencia tamoxifeno en el cáncer de mama (Iorns, E., Lord, CJ, y Ashworth, A. (2009). RNAi paralelo y pantallas compuestas identifican la vía PDK1 como un objetivo para la sensibilización de tamoxifeno. *Biochem J* 417, 361-370;. Osborne, CK, Bardou, V., Hopp, TA, Chamness, GC, Hilsenbeck, SG, Fuqua, SA, Wong, J., Allred, DC, Clark, GM, y Schiff, R. (2003). El papel del coactivador del receptor de estrógeno AIB1 (SRC-3) y HER-2/neu en la resistencia a tamoxifeno en el cáncer de mama. *J Natl Cancer Inst* 95, 353- 361). En conjunto, estos estudios sugieren que la inhibición de la actividad PKCζ puede tener efectos terapéuticos beneficiosos al actuar como un quimiosensibilizador a una amplia gama de agentes quimioterápicos comúnmente usados en la clínica.

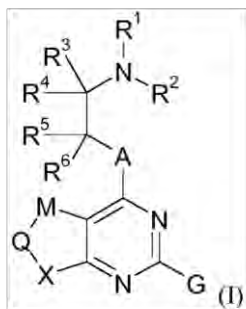
40 **[0006]** Otra prueba de que la inhibición de moléculas pequeñas de PKCζ podría tener importantes beneficios terapéuticos ha salido recientemente de modelos de tumores que enlazan señalización PKCζ a la vía mTOR. PKCζ es constitutivamente activado en el linfoma folicular y se ha identificado como una nueva diana para el rituximab anticuerpo terapéutico anti-CD20 (Leseux, L., Laurent, G., Laurent, C., Rigo, M., Blanc, A., Olive, D., y Bezombes, C. (2008). La vía PKC zeta mTOR: un nuevo objetivo para la terapia con rituximab en el linfoma folicular. *Sangre* 111, 285-291). Rituximab inhibe la proliferación linfoma folicular por la orientación de una vía PKCζ-MAPK-mTOR, lo que sugiere que PKCζ es tanto un objetivo de rituximab, y un regulador clave de su "efecto anti-leucémica. Regulación de la vía de mTOR / p70S6K por PKCζ también ha sido implicado en la transición de las células de cáncer de próstata a un estado independiente de andrógenos (Inoue, T., Yoshida, T., Shimizu, Y., Kobayashi, T., Yamasaki, T., Toda, Y., Segawa, T., Kamoto, T., Nakamura, E., y Ogawa, O. (2006). Requisito de la activación dependiente de andrógenos de la quinasa de proteína Czeta para la proliferación celular dependiente de andrógenos en células LNCaP y sus papeles en la transición a las células independientes de andrógenos. *Mol Endocrinol* 20, 3053-3069). Por último, los ratones que contienen una delección homocigótica del gen de PaR⁴, un regulador negativo de PKCζ, exhiben actividad PKCζ mucho mayor. Estos ratones desarrollan espontáneamente tumores de la próstata y endometrio, y potencian la carcinogénesis inducida por Ras-pulmonar consistente con un papel para PKCζ en el cáncer de pulmón (García-Cao, I., Duran, A., Collado, M., Carrascosa, MJ, Martín -Caballero, J., Flores, JM, Díaz-Meco, MT, Moscat, J., y Serrano, M. (2005). La actividad de supresión de tumores del regulador proapoptótico PaR⁴ *EMBO Rep* 6, 577-583; Joshi, J., Fernández-Marcos, PJ, Gálvez, A., Amanchy, R., Linares, JF, Duran, A., Pathrose, P., Leitges, M., Cañamero, M., Collado, M., et al. (2008). Par-4 inhibe la Akt y suprime la tumorigénesis pulmonar inducida por Ras. *EMBO J.* 27, 2181-2193).

60 **[0007]** Los compuestos de tienopirimidinaa se describen en WO2011/130628 y WO2010/080996 a ser útiles para el tratamiento del cáncer, en vista de su afinidad por PI3-quinasa y mTOR.

[0008] Una necesidad existe de inhibidores aPKC para su uso como agentes farmacéuticos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

65 **[0009]** La invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal del mismo, donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A, G, M, Q y X son como se definen en el presente documento.

[0010] Un compuesto de fórmula (I) y sus sales tienen actividad inhibidora aPKC, y pueden ser utilizados para tratar trastornos o afecciones aPKC-dependientes.

[0011] También se describe aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente para el mismo.

[0012] También se describe aquí un método para tratar un sujeto que padece un trastorno o afección que comprende aPKC dependiente de: administrar al sujeto un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0013] También se describe aquí un método para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. Definiciones

[0014]

"Acerca de" como se usa aquí cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad, una duración temporal, y similares, pretende abarcar variaciones razonables del valor, tales como, por ejemplo, $\pm 10\%$ del valor especificado. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 50" abarca las variaciones razonables de los 50, como por ejemplo $\pm 10\%$ del valor numérico de 50, o de 45 a 55.

"Alquilo" o "grupo alquilo" se refiere a un monorradicale de una cadena de hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, isopropilo, terc-butilo, grupos isobutilo, etc. alquilo contienen típicamente 1-10 átomos de carbono, tales como 1-6 átomos de carbono o 1-4 átomos de carbono, y pueden ser sustituidos o no sustituidos.

"Alquilenilo" o "grupo alquilenilo" se refiere a un dirradical de una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH₂-), los isómeros de etileno (-CH(CH₃)- y -CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (-CH(CH₃)CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -C(CH₃)₂-, y -CH₂CH₂CH₂-), etc. Los grupos de alquilenilo contienen típicamente 1-10 átomos de carbono, tales como 1-6 átomos de carbono, y pueden ser sustituidos o no sustituidos.

"Alquenilo" o "grupo alquenilo" se refiere a un monorradicale de una cadena de hidrocarburo ramificado o no ramificado que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 3-buten-1-ilo, 2-etenilbutilo, y 3-hexen-1-ilo. Los grupos de alquenilo contienen típicamente 2-10 átomos de carbono, tales como 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono, y pueden estar sustituidos o no sustituidos.

"Alquinilo" o "grupo alquinilo" se refiere a un monorradicale de una cadena de hidrocarburo ramificado o no ramificado que contiene al menos un enlace triple. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 3-butin-1-ilo, propinilo, 2-butin-1-ilo, y 3-pentin-1-ilo. Los grupos alquinilo contienen típicamente 2-10 átomos de carbono, tales como 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono, y pueden ser sustituidos o no sustituidos.

"Ariilo" o "grupo ariilo" se refiere a sistemas de anillos de hidrocarburos tricíclicos, incluyendo, espiro, y o sistemas de anillos puenteados / fusionados, en los que al menos uno de los anillos es aromático fenilo y 7-15 miembros bicíclico o monorradicale. Los grupos ariilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, naftilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo. Un grupo ariilo puede contener 6 (es decir, fenilo) o 9 a 15 átomos de anillo, tales como 6 (es decir, fenilo) o 9-11 átomos de anillo, por ejemplo, 6 (es decir, fenilo), 9 o 10 átomos de anillo.

"Ariileno" o "grupo ariileno" se refiere a un fenileno (-C₆H₄-) o a sistemas de anillos de hidrocarburos bicíclicos o tricíclicos dirradicales membrados 7-15, incluyendo sistemas de anillos puenteados, espiro y / o fusionados, en que al menos una de los anillos es aromático.

Grupos arileno pueden estar sustituidos o no sustituidos. Por ejemplo, un grupo arileno puede contener 6 (es decir, fenileno) o 9 a 15 átomos de anillo; tales como 6 (es decir, fenileno) o 9-11 átomos de anillo; por ejemplo, 6 (es decir, fenileno), 9 ó 10 átomos de anillo. Un grupo arileno también puede incluir sistemas de anillos sustituidos en los carbonos del anillo con uno o más grupos funcionales -OH (que pueden tautomerizar adicionalmente para dar un anillo de grupo C = O).

"Arlalquilo" o "grupo arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo arilo, en que grupo alquilo y grupo arilo se definen como antes (es decir, arilalquilo). Los grupos arilalquilo pueden estar sustituidos o no sustituido.

[0015] Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo (C₆H₅CH₂-).

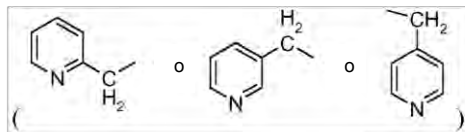
"Cicloalquilo" o "grupo cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico no aromático monorrádical, que puede ser saturado o insaturado, sustituido o no sustituido, y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, y puede ser un puente, espiro, y / o fusionado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, clobutenil, ciclohexenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, norbornilo, norbornenilo, bencilo [2.2.1] hexano, bencilo [2.2.1] heptano, bencilo [2.2.1] hepteno, bencilo [3.1.1] heptano, bencilo [3.2.1] octano, bencilo [2.2.2] octano, bencilo [3.2.2] nonano, bencilo [3.3.1] nonano, y bencilo [3.3.2] decano. El grupo cicloalquilo puede contener de 3 a 10 átomos de anillo, tales como 3 a 7 átomos de anillo (por ejemplo, 3 átomos de anillo, 5 átomos de anillo, 6 átomos de anillo, o 7 átomos de anillo). "Cicloalquilalquilo" o "grupo cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo cicloalquilo, en donde el grupo alquilo y el grupo cicloalquilo se definen como antes (es decir, cicloalquilalquilo-). grupos cicloalquilalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilmetilo (C₆H₁₁CH₂-).

"Haloalquilo" o "grupo haloalquilo" se refiere a grupos alquilo en que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Haloalquilo incluye grupos de alquilo saturados y los grupos alqueno y alquino insaturados, tales como por ejemplo -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CHF₂CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CHFCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF₂CH₂CH₃, -CF = CF₂, -CCl = CH₂, -CBr = CH₂, -Cl = CH₂, -C≡C-CF₃, -CHFCH₂CH₃ y -CHFCH₂CF₃.

"Halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

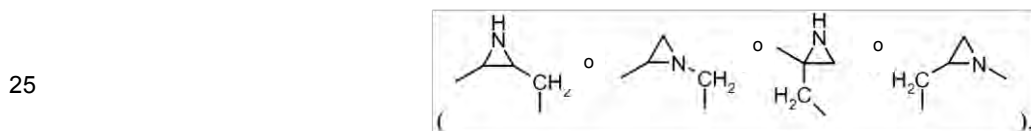
"Heteroarilo" o "grupo heteroarilo" se refiere a (a) de 5 y 6 anillos aromáticos monocíclicos miembros, que contienen, además de átomo de carbono (s), al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, y (b) 7-15 bicíclicos y tricíclicos miembros que anillos, que contienen, además de átomo(s) de carbono, al menos un heteroátomo, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre, y en que al menos uno de los anillos es aromático. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, y pueden estar puenteados, espiro, y / o fusionados. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2,3-dihidrobencofuranilo, 1,2-dihidroquinolinilo, 3,4-dihidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, benzoxazinil-, benzotiazinil, cromanilo, furanilo, 2-furanilo, 3-furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinailo, 2-, 3- o 4-piridinailo, pirimidinailo, 2-, 4- o 5-pirimidinailo, pirazolilo, pirrolilo, 2- o 3-pirrolilo, pirazinilo, piridazinilo, 3- o 4-piridazinilo, 2-pirazinilo, tienilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazinilo, triazolilo, piridina-2 il, piridina-4-ilo, pirimidina-2-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, naftiridinilo, pteridinilo, ftalazinilo, purinilo, aloxazinil, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, 2H-1-benzopirano, benzotiadiazina, benzotiazinilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, cinolinilo, furopiridinailo, indolinilo, indolizililo, indolilo, o 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 3H-indolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, 10-aza-triciclo [6.3.1.0 * 2,7 *] dodeca-2 (7), 3,5-trienil, 12-oxa-10-azatriciclo [6.3.1.0 * 2,7 *] dodeca-2 (7), 3,5-trienil, 12-aza-triciclo [7.2.1.0 * 2,7 *] dodeca-2 (7), 3,5-trienil, 10-aza-triciclo [6.3.2.0 * 2,7 *] trideca-2 (7), 3,5-trienil, 2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo [d] azepinilo, 1,3,4,5-tetrahidro-benzo [d] azepin-2-onilo, 1,3,4,5-tetrahidro-benzo [b] azepin-2-onilo, 2,3,4,5-tetrahidro-benzo [c] azepin-1-onilo, 1,2,3,4-tetrahidro-benzo [e] [1,4] diazepin-5-onil, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [e] [1,4] diazepinilo, 5,6,8,9-tetrahidro-7-oxa-benzocicloheptenilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [b] azepinilo, 1,2,4,5-tetrahidro-benzo [e] [1, 3] diazepin-3-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo [b] [1,4] dioxepinil, 3,4-dihidro-2H-benzo [f] [1,4] oxazepin-5 -onilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzocicloheptenilo, 5,5-dioxo-6,7,8,9-tetrahidro-5-tia- 8-aza-benzocicloheptenilo, y 2,3,4,5-tetrahidrobenzo [f] [1,4] oxazepinilo. Por ejemplo, un grupo heteroarilo puede contener 5, 6, o 8-15 átomos de anillo. Como otro ejemplo, un grupo heteroarilo puede contener de 5 a 10 átomos de anillo, tales como 5, 6, 9, o 10 átomos de anillo.

"Heteroarilalquilo" o "grupo heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo heteroarilo, donde el grupo alquilo y el grupo heteroarilo se definen como antes (es decir, heteroarilalquilo-). grupos oarilalquilo heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los isómeros piridinailmetil



"Heterocicloalquilo" o "grupo heterocicloalquilo" se refiere a anillos aromáticos membrados 3-15 monocíclico, bicíclico, y tricíclicos, que pueden ser saturados o insaturados, puede ser sustituido o no sustituido, puede ser un puente, espiro, y / o fusionado, y que contienen, además de átomo de carbono(s), al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuranilo, pirrolidinailo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolínilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, Piperazinaailo, indolinilo,

isoindolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, homomorfolinilo, homopiperidilo, homoPiperazinaaailo, tiomorfolinilo-5-óxido, tiomorfolinilo-S, S-dióxido, pirolidinailo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homotiomorfolinilo-S, S-dióxido, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinailo, dihidropirimidinailo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo-5-óxido, tetrahidrotienilo -S, S-dióxido, homotiomorfolinilo-5-óxido, quinuclidinilo, 2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1] heptano, 8-oxa-3-aza-biciclo [3.2.1] octano, 3,8-diazabicyclo [3.2.1] octano, 2,5-diaza-biciclo [2.2.1] heptano, 3,8-diazabicyclo [3.2.1] octano, 3,9-diaza-biciclo [4.2.1] nonano, 2, 6-diazabicyclo [3.2.2] nonano, [1,4] oxafosfinano 4-óxido, [1,4] azafosfinano 4-óxido, [1,2] oxafosfolano 2-óxido, fosfinano 1-óxido, [1,3] azafosfolidina 3-óxido, y [1,3] oxafosfolano 3-óxido. Un grupo heterocicloalquilo puede contener, además de átomo de carbono (s), al menos un nitrógeno, oxígeno, o azufre. Por ejemplo, un grupo heterocicloalquilo puede contener, además de átomo (s) de carbono, al menos un nitrógeno u oxígeno. Un grupo heterocicloalquilo puede contener, además de átomo (s) de carbono, al menos un nitrógeno. Un grupo heterocicloalquilo puede contener de 3 a 10 átomos de anillo. Un grupo heterocicloalquilo puede contener de 3 a 7 átomos de anillo. Un grupo heterocicloalquilo puede contener de 5 a 7 átomos de anillo, tales como 5 átomos de anillo, 6 átomos de anillo, o 7 átomos de anillo. A menos que se indique lo contrario, los grupos anteriores heterocicloalquilo pueden estar unidos C- o N- cuando esto sea posible y resulta en la creación de una estructura estable. Por ejemplo, piperidinilo puede ser piperidina-1-ilo (unido a N) o piperidina-4-ilo (unido a C). "Heterocicloalquileno" o "grupo heterocicloalquileno" se refiere a sistemas de anillo no aromáticos dirradicales, de miembros 3-15 monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos, que pueden ser saturados o insaturados, sustituidos o no sustituidos, pueden ser puenteados, espiro, y / o fusionados, y que contienen, además de átomo(s) de carbono, al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los isómeros de azridinileno

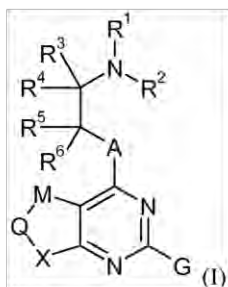


El grupo heterocicloalquileno puede contener, además de átomo(s) de carbono al menos un nitrógeno, oxígeno, o azufre. El grupo heterocicloalquileno puede contener, además de átomo(s) de carbono, al menos un nitrógeno u oxígeno. El grupo heterocicloalquileno puede contener, además de átomo(s) de carbono, al menos un nitrógeno. Por ejemplo, un grupo hetrocicloalquileno puede contener de 3 a 10 átomos de anillo; tal como de 3 a 7 átomos de anillo. Un grupo heterocicloalquileno puede contener de 5 a 7 átomos de anillo, tales como 5 átomos de anillo, 6 átomos de anillo, o 7 átomos de anillo. A menos que se indique lo contrario, los grupos anteriores de heterocicloalquileno pueden ser C-unidos y / o N-unidos cuando ello sea posible y resulta en la creación de una estructura estable. Un grupo heterocicloalquileno también puede incluir sistemas de anillo sustituidos en carbonos de anillo con uno o más grupos funcionales -OH (que pueden tautomerizar adicionalmente para dar un grupo de anillo C = O) y / o sustituido en un átomo de azufre del anillo en uno (1) o dos (2) átomos de oxígeno para dar grupos S = O o SO₂, respectivamente, y / o sustituidos en un anillo de fósforo por un átomo de oxígeno para dar P = O. "Heterocicloalquilalquilo" o "grupo heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo en que un átomo de hidrógeno se sustituye por un grupo heterocicloalquilo, donde el grupo alquilo y el grupo heterocicloalquilo se definen como antes (es decir, heterocicloalquilalquilo-). Grupos heterocicloalquilalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pirolidinailmetil (C₄H₈NCH₂-). "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a materiales fisiológicamente tolerables, que típicamente no producen una reacción adversa alérgica o de otro tipo, tales como molestias gástricas, mareos y similares, cuando se administra a un ser humano. "Composición farmacéutica" se refiere a una composición que se puede utilizar para tratar una enfermedad, afección o trastorno en un ser humano. "Pseudohalógeno" se refiere a -OCN, -SCN, -CF₃, y -CN. "Estable" o "químicamente estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para aislarse en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción. La presente invención se refiere exclusivamente a la preparación de compuestos estables. Cuando las listas de sustituyentes alternativos incluyen miembros que, debido a los requisitos de valencia, estabilidad química, o por otras razones, no se puede utilizar para sustituir un grupo particular, la lista está destinada a ser leída en el contexto para incluir aquellos miembros de la lista que sean adecuados para sustitución del grupo particular. Por ejemplo, R¹ puede ser C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, cuando R¹ es metilo, el grupo metilo está opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹. "Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto suficiente para inhibir, detener, o provocar una mejora de un trastorno o afección que se trata de un tema en particular o población de sujetos. Por ejemplo en un humano u otro mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar experimentalmente en un laboratorio o clínica, o puede ser la cantidad requerida por las directrices de la Administración de Productos Alimentarios y Farmacéuticos, o agencia extranjera equivalente, para la enfermedad particular y sujeto a tratar. Se debe apreciar que determinación de formas apropiadas de dosificación, cantidades de dosificación y vías de administración está dentro del nivel de experiencia ordinaria en la técnica farmacéutica y médica. "Tratamiento" se refiere a la disminución aguda o profiláctica o alivio de al menos un síntoma o característica asociada o causado por un trastorno que está siendo tratado. Por ejemplo, el tratamiento puede incluir la disminución de varios síntomas de un trastorno o la completa erradicación de un trastorno.

II. Compuestos

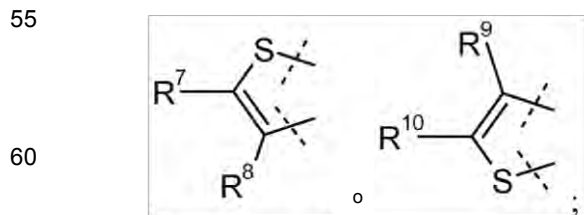
5 [0016] Los compuestos de la presente invención se definen por las siguientes Realizaciones numeradas. Cuando un
 10 número más alto de realización se refiere a múltiples formas de realización anteriores numerados más bajos en la
 alternativa y contiene una nueva limitación no presente en las Realizaciones de menor número, la Realización de
 mayor número pretende ser una descripción expresa de todas y cada una de las alternativas. Por ejemplo, si la
 15 Realización 2 se refiere de nuevo a la realización 1 y contiene una limitación no está presente en la Realización 1, la
 Realización 3 se refiere a Realizaciones 1 o 2 y contiene una limitación no presente en las Realizaciones 1 o 2, y la
 Realización 4 se refiere de nuevo a cualquiera de las Realizaciones 1 a 3 y contiene una limitación no presente en
 las Realizaciones 1, 2 o 3, a continuación, la Realización 4 pretende ser una descripción explícita de un género que
 20 tiene las limitaciones de las Realizaciones 1 y 4, una descripción explícita de un género que tiene las limitaciones de
 Realizaciones 1, 2 y 4, una descripción explícita de un género que tiene las limitaciones de las Realizaciones 1, 3 y
 4, y una descripción explícita de un género que tiene las limitaciones de las Realizaciones 1, 2, 3 y 4. A modo de
 ejemplo, si la Realización 1 es un compuesto de fórmula (I) que define R^1 , R^2 y R^3 independientemente como alquilo
 o arilo, y la Realización 2 es un compuesto de la Realización 1 que define R^1 como alquilo, y Realización 3 es un
 compuesto de las formas de realización 1 o 2 que define R^2 como alquilo, y la realización 4 es un compuesto de
 cualquiera de las Realizaciones 1 a 3 que define R^3 como alquilo, a continuación, la Realización 4 es una
 25 descripción explícita de un género que tiene las limitaciones de las Realizaciones 1 y 4 (es decir, un compuesto de
 fórmula (I) en la que R^1 y R^2 son alquilo o arilo, y R^3 es alquilo), una descripción explícita de un género que tiene las
 limitaciones de las Realizaciones 1, 2 y 4 (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 es alquilo o arilo, y R^1
 y R^3 son alquilo), una descripción explícita de un género que tiene las limitaciones de las Realizaciones 1, 3 y 4 (es
 decir, un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es alquilo o arilo, y R^2 y R^3 son alquilo), y una descripción explícita
 de un género que tiene las limitaciones de las Realizaciones 1, 2, 3 y 4 (es decir, un compuesto de fórmula (I) en la
 que R^1 , R^2 y R^3 son alquilo). Cabe señalar a este respecto que cuando una Realización de mayor número se refiere
 a una Realización el número más bajo y contiene limitaciones para un grupo no presente en la Realización el
 número más bajo, la Realización de mayor número se debe interpretar en el contexto de ignorar el grupo que falta.
 Por ejemplo, si la Realización 1 recita un compuesto de fórmula (I) en la que A es NR^{11} , O, o S, Realización 2 recita
 un compuesto de la Realización 1 en la que A es O o S, y la Realización 3 recita un compuesto de las Realizaciones
 1 o 2 en que R^{11} es alquilo, entonces Realización 3 define un género que tiene las limitaciones de las Realizaciones
 1 y 3 y un género que tiene la limitación de las Realizaciones 1, 2 y 3. en el género definido por las limitaciones de
 las Realizaciones 1, 2 y 3, A no puede ser NR^{11} ; Por lo tanto, este género se debe interpretar de ignorar y omitir la
 definición de Realización 3 de R^{11} = alquilo.

35 Realización 1. Un compuesto de fórmula (I)

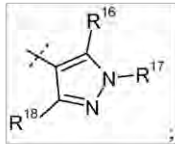
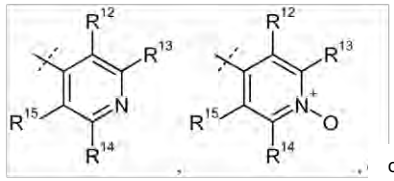


40 o una forma de sal del mismo,
 50 donde

A es NR^{11} , O, o S;
 M-Q-X es un grupo de la fórmula



60 G es un grupo de la fórmula
 65



5
10
15

20
25

30
35

40
45
50

55
60
65

R^1 , R^2 , R^{11} , y R^{17} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{19} , C_{2-6} alqueniilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{19} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R^{19} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-11 R^{19} , C_{7-16} arilalquilo opcionalmente sustituido con 1-19 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-21 R^{19} , C_{4-17} cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-32 R^{19} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-28 R^{19} , 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-40 R^{19} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1-15 R^{19} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R^{19} , y $-OR^{20}$, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-13 R^{19} , C_{2-6} alqueniilo opcionalmente sustituido por 1-11 R^{19} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido por 1-9 R^{19} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido por 1-11 R^{19} , C_{7-16} arilalquilo opcionalmente sustituido por 1-19 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-21 R^{19} , C_{4-17} cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-32 R^{19} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R^{19} , 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-40 R^{19} , 5-15 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido por 1-15 R^{19} , 6-21 miembros oarilalquilo heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-27 R^{19} , halógeno, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)C(=O)R^{20}$, $-C(=NR^{25})R^{20}$, $-C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-C(=NOH)NR^{22}R^{23}$, $-C(=NOR^{26})R^{20}$, $-C(=NNR^{24}C(=O)R^{21})R^{20}$, $-C(=NNR^{24}C(=O)OR^{21})R^{20}$, $-C(=S)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-N=NR^{24}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}P(=O)OR^{20}$, (OR^{20}) , $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-OS(=O)R^{20}$, $-OS(=O)2R^{20}$, $-OS(=O)2OR^{20}$, $-OS(=O)2NR^{22}R^{23}$, $-OP(=O)R^{28}R^{28}$, $-OP(=O)NR^{22}R^{23}$, $(NR^{22}R^{23})$, $-OP(=O)OR^{20}$, $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-Si(R^{24})_3$, $-SCN$, $-S(=O)NR^{20}$, $-S(=O)2OR^{20}$, $-SO_3R^7$, $-S(=O)2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-SP(=O)R^{28}R^{28}$, $-SP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-SP(=O)OR^{20}$, (OR^{20}) , $-SP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-P(=O)R^{28}R^{28}$, $-P(=O)NR^{22}R^{23}$, $(NR^{22}R^{23})$, $-P(=O)OR^{20}$, (OR^{20}) , y $P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$; cualquiera de R^1 y R^2 , R^1 y R^3 , R^1 y R^5 , R^1 y R^{11} , R^4 y R^{11} , R^6 y R^{11} , y R^{16} y R^{17} pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R^{19} o un heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1-15 R^{19} ; cualquiera de R^3 y R^6 , R^7 y R^8 , R^9 y R^{10} , R^{12} y R^{13} , y R^{14} y R^{15} pueden, junto con los átomos que une, formar un C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-21 R^{19} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R^{19} o un heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1-15 R^{19} ; R^3 y R^5 o R^4 y R^6 juntos pueden formar un doble enlace; cualquiera de R^3 y R^4 , y R^5 y R^6 juntos pueden formar = O, =NR²⁰, =NOR²⁰, o = S; R^{19} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{39} , C_{2-6} alqueniilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{39} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R^{39} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{39} , C_{7-16} arilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{39} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-21 R^{39} , C_{4-17} cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-32 R^{39} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R^{39} , 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-40 R^{39} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{39} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{39} , halógeno, $-CN$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)C(=O)R^{30}$, $-C(=NR^{35})R^{30}$, $-C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-C(=NOH)NR^{32}R^{33}$, $-C(=NOR^{36})R^{30}$, $-C(=NNR^{34}C(=O)R^{31})R^{30}$, $-C(=NNR^{34}C(=O)OR^{31})R^{30}$, $-C(=S)NR^{32}R^{33}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}NR^{32}R^{33}$, $-N=NR^{34}$, $=NR^{30}$, $=NOR^{30}$, $-NR^{34}OR^{36}$, $-NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)OR^{31}$, $-NR^{34}C(=O)C(=O)OR^{31}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)OR^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)OR^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)OR^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)OR^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)OR^{30}$, $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$, $-NR^{34}P(=O)OR^{30}$, (OR^{30}) , $-OC(=O)R^{30}$, $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$, $-OC(=O)OR^{30}$, $-OC(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-OS(=O)R^{30}$, $-OS(=O)2R^{30}$, $-OS(=O)2OR^{30}$, $-OS(=O)2NR^{32}R^{33}$, $-OP(=O)R^{38}R^{38}$, $-OP(=O)NR^{32}R^{33}$, $(NR^{32}R^{33})$, $-OP(=O)OR^{30}$, $-OP(=O)(SR^{30})(SR^{30})$, $-Si(R^{34})_3$, $-SCN$, $=S$, $-S(=O)NR^{30}$, $-S(=O)2OR^{30}$, $-SO_3R^7$, $-S(=O)2NR^{32}R^{33}$, $-S(=O)NR^{32}R^{33}$, $-SP(=O)R^{38}R^{38}$, $-SP(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$, $-SP(=O)OR^{30}$, (OR^{30}) , $-SP(=O)(SR^{30})(SR^{30})$, $-P(=O)R^{38}R^{38}$, $-P(=O)NR^{32}R^{33}$, $(NR^{32}R^{33})$, $-P(=O)OR^{30}$, (OR^{30}) , y $P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$; R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^7 , R^30 , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} y R^{37} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-13 R^{49} , C_{2-6} alqueniilo opcionalmente sustituido con 1-11 R^{49} , C_{2-6} alquinilo

opcionalmente sustituido con 1-9 R⁴⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1-11 R⁴⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido por 1-19 R⁴⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-21 R⁴⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-32 R⁴⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R⁴⁹, 4-21 miembros heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido por 1-40 R⁴⁹, heteroarilo de 5-15 miembros

5 opcionalmente sustituido por 1-15 R⁴⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R⁴⁹, R²⁸ y R³⁸ en cada aparición se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-13 R⁴⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1-11 R⁴⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁴⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-11 R⁴⁹, C₁₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-19 R⁴⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo

10 opcionalmente sustituido con 1-21 R⁴⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-32 R⁴⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R⁴⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-40 R⁴⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1-15 R⁴⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R⁴⁹,

15 R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁵⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁵⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁵⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R⁵⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁵⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁵⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁵⁹,

20 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R⁵⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁵⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁵⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R⁵⁹; o cualquier R²² y R²³ y / o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente

25 sustituido por 1 a 28 R⁶⁹ o un heteroarilo de miembros 5-15 opcionalmente sustituido por 1-15 R⁶⁹, R³⁹, R⁴⁹, R⁵⁹ y R⁶⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁷⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁷⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁷⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁷⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁷⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁷⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁷⁹,

30 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-28 R⁷⁹, 4-21 hetero miembros opcionalmente sustituido por R⁷⁹ 1-40, 5-15 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido por R⁷⁹ 1-15, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R⁷⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R⁷⁰, -C(=O)OR⁷⁰, -C(=O)NR⁷²R⁷³, -C(=O)C(=O)R⁷⁰, -C(=NR⁷⁵)R⁷⁰, -C(=NR⁷⁵)NR⁷²R⁷³, -C(=NOH)NR⁷²R⁷³, -C(=NOR⁷⁶)R⁷⁰, -C(=NNR⁷²R⁷³)R⁷⁰, -C(=NNR⁷⁴C(=O)R⁷¹)R⁷⁰, -C(=NNR⁷⁴C(=O)OR⁷¹)R⁷⁰, -C(=S)NR⁷²R⁷³, -NC, -NO₂, -NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴NR⁷²R⁷³, -N=NR⁷⁴, =NR⁷⁰, =NOR⁷⁰, -NR⁷⁴OR⁷⁶, -NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=NR⁷⁵)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=S)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹, -NR⁷⁴S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -NR⁷⁴P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -NR⁷⁴P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -NR⁷⁴P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -OR⁷⁰, =O, -OCN, -OC(=O)R⁷⁰, -OC(=O)NR⁷²R⁷³, -OC(=O)OR⁷⁰, -OC(=NR⁷⁵)NR⁷²R⁷³, -OS(=O)R⁷⁰, -OS(=O)₂R⁷⁰, -OS(=O)₂OR⁷⁰, -OS(=O)₂NR⁷²R⁷³, -OP(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -OP(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -OP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -OP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -Si(R⁷⁴)₃, -SCN, =S, -S(=O)NR⁷⁰, -S(=O)₂OR⁷⁰, -SO₃R⁷⁷, -S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -S(=O)NR⁷²R⁷³, -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -SP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -SP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), y P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰);

35 R¹⁰, R⁷¹, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶ y R⁷⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por 1-13 R⁸⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁸⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido por 1-9 R⁸⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁸⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁸⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁸⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁸⁹, 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 28 R⁸⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo

40 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁸⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁸⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R⁸⁹, R⁷² y R⁷³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁹⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁹⁹, C₆₋₁₁arilo

45 opcionalmente sustituido por 1-11 R⁹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R⁹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros

50 opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁹⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R⁹⁹; o cualquier R⁷² y R⁷³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido

55 por 1 a 28 R¹⁰⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁰⁹; R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁸⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁸⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁸⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁸⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁸⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo

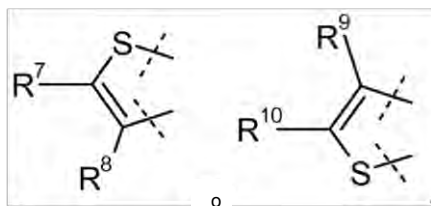
60 opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁸⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁸⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R⁸⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros

65 opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁸⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁸⁹, y 6-21 miembros heteroarilalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 27 R⁸⁹; R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógeno, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₆₋₁₁arilo, C₇₋₁₆ariloalquilo, C₃₋₁₁cicloalquilo, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo 3-15 miembros, heterocicloalquilalquilo 4-21 miembros, heteroarilo 5-15 miembros, miembros 6-21 heteroariloalquilo, halógeno, -CN, -C(=O)R¹¹⁰, -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=O)C(=O)R¹¹⁰, -C(=NR¹¹⁰)R¹¹⁰, -C(=NR¹¹⁰)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=NOH)

$\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{C}(=\text{NOR}^{110})\text{R}^{110}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{110}\text{R}^{110})\text{R}^{110}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{110})\text{R}^{110}$, $-\text{C}(=\text{NNR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{110})\text{R}^{110}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{NC}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{N}=\text{NR}^{110}$, $=\text{NR}^{110}$, $=\text{NOR}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{OR}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{NR}^{110})\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{NR}^{110}\text{P}(=\text{O})\text{R}^{111}\text{R}^{111}$, $-\text{NR}^{110}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{110}\text{R}^{110})(\text{NR}^{110}\text{R}^{110})$, $-\text{NR}^{110}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{110})(\text{OR}^{110})$, $-\text{NR}^{110}\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{110})(\text{SR}^{110})$, $-\text{OR}^{110}$, $=\text{O}$, $-\text{OCN}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{110}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{110}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{110})\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{110}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{110}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{110}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{110}\text{R}^{110})(\text{NR}^{110}\text{R}^{110})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{110})(\text{OR}^{110})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{110})(\text{SR}^{110})$, $-\text{Si}(\text{R}^{110})_3$, $-\text{SCN}$, $=\text{S}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{110}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{110}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{110}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{110}\text{R}^{110}$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{111}\text{R}^{111}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{110}\text{R}^{110})(\text{NR}^{110}\text{R}^{110})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{110})(\text{OR}^{110})$, $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{110})(\text{SR}^{110})$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{111}\text{R}^{111}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{110}\text{R}^{110})(\text{NR}^{110}\text{R}^{110})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{110})(\text{OR}^{110})$, y $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{110})(\text{SR}^{110})$;
 R^{110} en cada caso se selecciona independientemente de entre H, C_{1-6} alquilo y C^{1-6} -haloalquilo;
 R^{111} en cada caso se selecciona independientemente de entre C_{1-6} alquilo y C^{1-6} -haloalquilo; y
n, en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, y 2.

Realización 2. El compuesto de Realización 1, en que A es NR^{11} , O, o S.
Realización 3. El compuesto de Realización 1, en que A es NR^{11} o O.
Realización 4. El compuesto de Realización 1, en que A es NR^{11} .
Realización 5. El compuesto de Realización 1, en que A es O.
Realización 5. El compuesto de Realización 1, en que A es S.
Realización 6. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en la que M-Q-X es un grupo de la fórmula

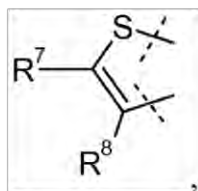
25



30

35 Realización 7. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en que M-Q-X es un grupo de la fórmula

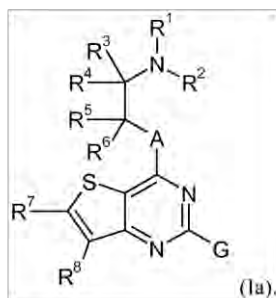
40



45

y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia)

50



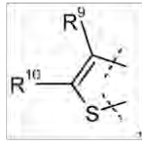
55

60

Realización 8. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en que M-Q-X es un grupo de la fórmula

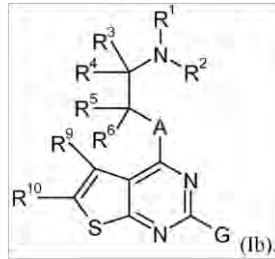
65

5



y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib)

10

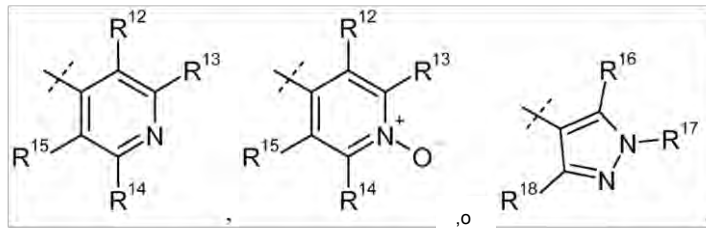


15

20

Realización 9. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 8, en que G es un grupo de la fórmula

25

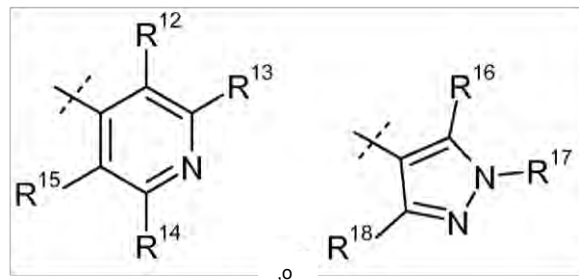


30

35

Realización 10. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 8, en que G es un grupo de la fórmula

40

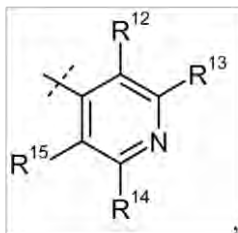


45

50

Realización 11. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 8, en que G es un grupo de la fórmula

55



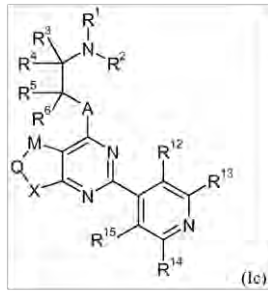
60

y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic)

65

5

10



Realización 12. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 8, en que G es un grupo de la fórmula

15

20

25

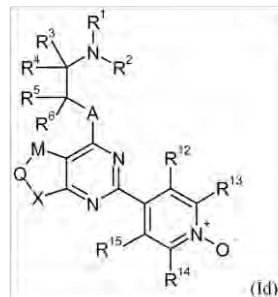


y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Id)

30

35

40



Realización 13. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 8, en que G es un grupo de la fórmula

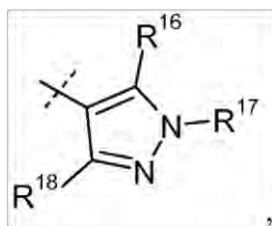
45

50

55

60

65

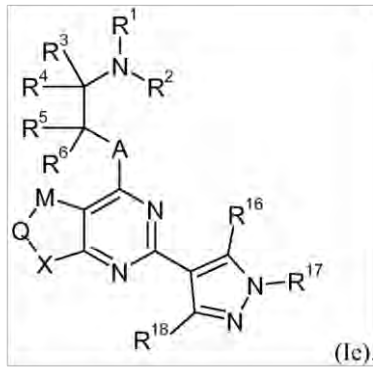


y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ie)

5

10

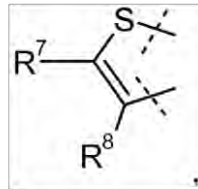
15



Realización 14. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en que M-Q-X es un grupo de la fórmula

20

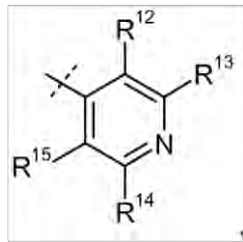
25



G es un grupo de la fórmula

30

35



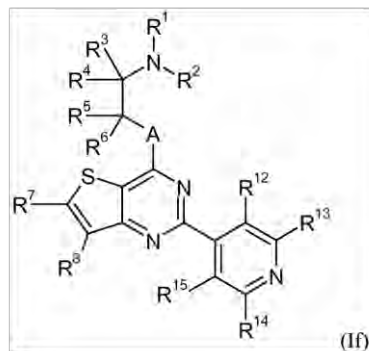
40

y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (If)

45

50

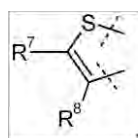
55



Realización 15. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en que M-Q-X es un grupo de la fórmula

60

65



G es un grupo de la fórmula

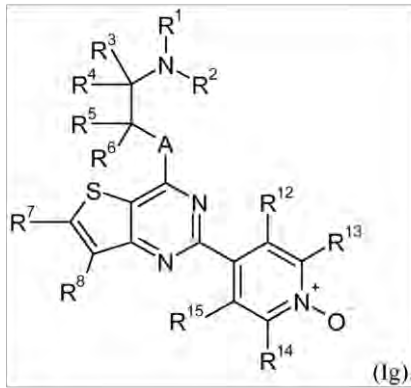
5



10

y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ig)

15

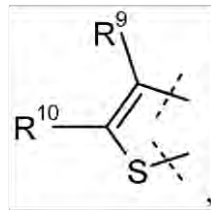


20

25

30 Realización 16. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en que M-Q-X es un grupo de la fórmula

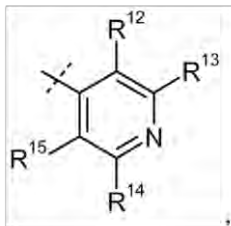
35



40

G es un grupo de la fórmula

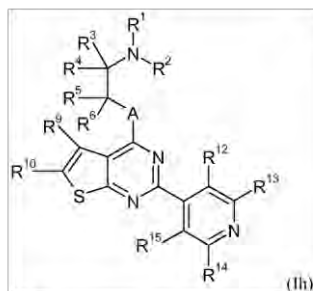
45



50

y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ih)

55

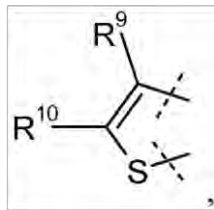


60

65

Realización 17. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en que M-Q-X es un grupo de la fórmula

5



10

G es un grupo de la fórmula

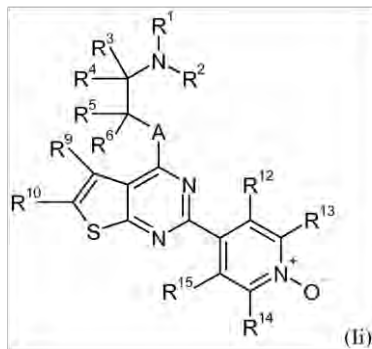
15



20

y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (II)

25

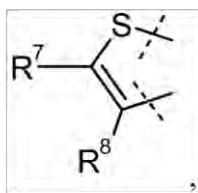


30

35

Realización 18. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en que M-Q-X es un grupo de la fórmula

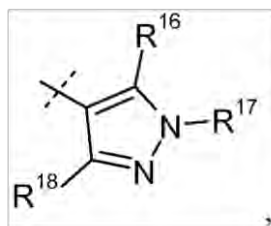
40



45

G es un grupo de la fórmula

50

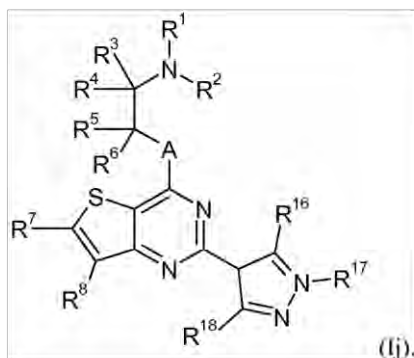


55

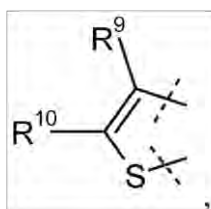
60

y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ij)

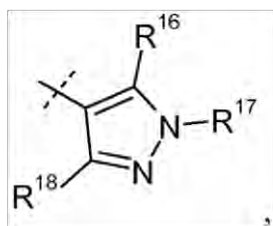
65



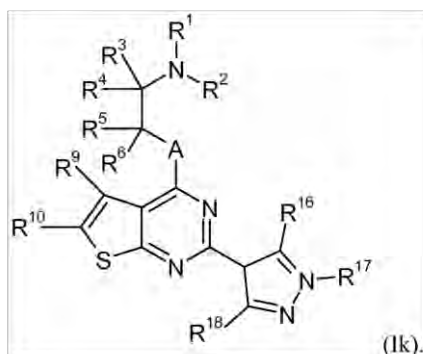
15 Realización 19. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 5, en que M-Q-X es un grupo de la fórmula



G es un grupo de la fórmula



40 y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ik)



55 Realización 20. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R¹, R², y R¹¹ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquino opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R¹⁹, y -OR²⁰, R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquino opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo

de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)C(=O)R²⁰, -C(=NR²⁵)R²⁰, -C(=NR²⁵)NR²²R²³, -C(=NOH)NR²²R²³, -C(=NOR²⁶)R²⁰, -C(=NNR²²R²³)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)OR²¹)R²⁰, -C(=S)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=S)R²⁰, -NR²⁴C(=S)OR²⁰, -NR²⁴C(=S)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R²⁸R²⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OC(=NR²⁵)NR²²R²³, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -OP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -SP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -SP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), y -P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰); Alternativamente, R³ y R⁶ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹; alternativamente R³ y R⁵ o R⁴ y R⁶ pueden formar juntos un doble enlace; alternativamente, cualquiera de R³ y R⁴, y R⁵ y R⁶ juntos pueden formar =O, =NR²⁰, =NOR²⁰, O = S; y, alternativamente, cualquiera de R¹ y R², R¹ y R³, R¹ y R⁵, R¹ y R¹¹, R⁴ y R¹¹, y R⁶ y R¹¹ pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 sub-R¹⁹.

Realización 21. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R¹, R², y R¹¹ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R¹⁹, y -OR²⁰, R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, 5-15 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)C(=O)R²⁰, -C(=NR²⁵)R²⁰, -C(=NR²⁵)NR²²R²³, -C(=NOH)NR²²R²³, -C(=NOR²⁶)R²⁰, -C(=NNR²²R²³)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)OR²¹)R²⁰, -C(=S)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=S)R²⁰, -NR²⁴C(=S)OR²⁰, -NR²⁴C(=S)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R²⁸R²⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OC(=NR²⁵)NR²²R²³, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -OP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -SP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -SP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), y -P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰); Alternativamente, R³ y R⁶ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹ o un heteroarilo 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹; alternativamente R³ y R⁵ o R⁴ y R⁶ pueden formar juntos un doble enlace; alternativamente, cualquiera de R³ y R⁴, y R⁵ y R⁶ pueden formar juntos =O; y, alternativamente, cualquiera de R¹ y R², R¹ y R³, R¹ y R⁵, R¹ y R¹¹, R⁴ y R¹¹, y R⁶ y R¹¹ pueden, junto con los átomos enlaza, formar un cicloalquilo hetero- 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1-22 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹. Realización 22. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R¹, R², y R¹¹ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R¹⁹, y -OR²⁰, R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo Bered bro opcionalmente sustituido por 1-28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21

heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), y -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰); Alternativamente, R³ y R⁶ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹; alternativamente R³ y R⁵ o R⁴ y R⁶ pueden formar juntos un doble enlace; alternativamente, cualquiera de R³ y R⁴, y R⁵ y R⁶ pueden formar juntos =O; y, alternativamente, cualquiera de R¹ y R², R¹ y R³, R¹ y R⁵, R¹ y R¹¹, R⁴ y R¹¹, y R⁶ y R¹¹ pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 22 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹.

Realización 23. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R¹, R², y R¹¹ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, miembros 3-15 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-6 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, y -OR²⁰, R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por 1-6 R¹⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 5-15 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), y P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰); Alternativamente, R³ y R⁶ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹; alternativamente R³ y R⁵ o R⁴ y R⁶ pueden formar juntos un doble enlace; alternativamente, cualquiera de R³ y R⁴, y R⁵ y R⁶ pueden formar juntos =O; y, alternativamente, cualquiera de R¹ y R², R¹ y R³, R¹ y R⁵, R¹ y R¹¹, R⁴ y R¹¹, y R⁶ y R¹¹ pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 6 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹.

Realización 24. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R¹, R², y R¹¹ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 5-15 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, y -OR²⁰; R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 5-15 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), y P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰); Alternativamente, R³ y R⁶ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹ o 5-10 heteroarilo de miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹; alternativamente R³ y R⁵ o R⁴ y R⁶ pueden formar juntos un doble enlace; alternativamente, cualquiera de R³ y R⁴, y R⁵ y R⁶ pueden formar juntos =O; y, alternativamente, cualquiera de R¹ y R², R¹ y R³, R¹ y R⁵, R¹ y R¹¹, R⁴ y R¹¹, y R⁶ y R¹¹ pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹.

Realización 25. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R¹, R², y R¹¹ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-

- independientemente de H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros
- 5 opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R¹⁹, y -OR²⁰, R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo
- 10 opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo
- 15 opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -OR²⁰; Alternativamente, R³ y R⁶ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo
- 20 opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-28 R¹⁹ o un 5-15 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹; alternativamente R³ y R⁵ o R⁴ y R⁶ pueden formar juntos un doble enlace; alternativamente, cualquiera de R³ y R⁴, y R⁵ y R⁶ juntos pueden formar =O, =NR²⁰, =NOR²⁰ o =S; y, alternativamente, cualquiera de R¹ y R², R¹ y R³, R¹ y R⁵, R¹ y R¹¹, R⁴ y R¹¹, y R⁶ y R¹¹ pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹.
- Realización 40. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R¹, R², y R¹¹ se eligen independientemente de H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo
- 25 opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1-32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, 5-15 heteroarilo miembros
- 30 opcionalmente sustituido por 1-27 R¹⁹, y -OR²⁰, R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo
- 35 opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo
- 40 opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, 5-15 heteroarilo miembros
- 45 opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -OR²⁰; Alternativamente, R³ y R⁶ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo
- 50 opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹; alternativamente R³ y R⁵ o R⁴ y R⁶ pueden formar juntos un doble enlace; alternativamente, cualquiera de R³ y R⁴, y R⁵ y R⁶ juntos pueden formar =O, =NR²⁰, =NOR²⁰, o =S; y, alternativamente, cualquiera de R¹ y R², R¹ y R³, R¹ y R⁵, R¹ y R¹¹, R⁴ y R¹¹, y R⁶ y R¹¹ pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituidos por 1 a 15 R¹⁹.
- Realización 41. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, y R¹¹ se eligen independientemente de H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, R² se elige entre H, C₁₋₆alquilo
- 45 opcionalmente sustituido con 1-13 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con R¹⁹ 1-19, 6-21 y heteroarilalquilo miembros
- 50 opcionalmente sustituido por 1-27 R¹⁹; R³ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo
- 55 opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo
- 60 opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-27 R¹⁹; Alternativamente, R³ y R⁶ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₃₋₁₀cicloalquilo
- 65 opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹; alternativamente R³ y R⁴ pueden formar juntos =O; y, alternativamente, cualquiera de R¹ y R², R¹ y R³, R¹ y R⁵, R⁴ y R¹¹, y R⁶ y R¹¹ pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 22 R¹⁹.
- Realización 42. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, y R¹¹ se eligen independientemente de H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, R² se elige entre H, C₁₋₆alquilo
- 65 opcionalmente sustituido con 1-13 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con R¹⁹ 1-19, 6-21 y heteroarilalquilo miembros
- opcionalmente sustituido por 1-27 R¹⁹; R³ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo
- opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquilalquilo
- opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros
- opcionalmente sustituido con 1-27 R¹⁹; Alternativamente, R³ y R⁶ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₃₋₁₀cicloalquilo
- opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹; alternativamente R³ y R⁴ pueden formar juntos =O; y, alternativamente, cualquiera de R¹ y R², R¹ y R³, R¹ y R⁵, R⁴ y R¹¹, y R⁶ y R¹¹ pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 22 R¹⁹.
- Realización 43. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R¹, R⁴, R⁵, R⁶, y R¹¹ se eligen independientemente de H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, R² se elige entre H, C₁₋₆alquilo
- 65 opcionalmente sustituido con 1-13 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con R¹⁹ 1-19, 6-21 y

Realización 107. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 , y R^{11} son H; R^3 es bencilo; alternativamente, R^1 y R^5 pueden, junto con los átomos que une, formar un grupo pirrolidinilo; y, alternativamente, R^1 y R^{11} pueden, junto con los átomos que unen, formar un grupo piperidinilo.

Realización 108. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 19, en que R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 , y R^{11} son H; R^3 es bencilo; alternativamente, R^1 y R^5 pueden, junto con los átomos que unen, formar un grupo pirrolidinilo.

Realización 109. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 108, en que R^7, R^8, R^9 , y R^{10} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{19} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{19} , C_2 -6alquinil opcionalmente sustituido con 1-9 R^{19} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{19} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{19} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-32 R^{19} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{19} , 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{19} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R^{19} , halógeno, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)C(=O)R^{20}$, $-C(=NR^{25})R^{20}$, $-C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-C(=NOH)NR^{22}R^{23}$, $-C(=NOR^{26})R^{20}$, $-C(=NNR^{22}R^{23})R^{20}$, $-C(=NNR^{24}C(=O)R^{21})R^{20}$, $-C(=NNR^{24}C(=O)OR^{21})R^{20}$, $-C(=S)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-N=NR^{24}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=S)R^{20}$, $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}P(=O)R^{28}R^{28}$, $-NR^{24}(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-OS(=O)R^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OP(=O)R^{28}R^{28}$, $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-Si(R^{24})_3$, $-SCN$, $-S(=O)NR^{20}$, $-S(=O)_2OR^{20}$, $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-P(=O)R^{28}R^{28}$, $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-SP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-SP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-P(=O)R^{28}R^{28}$, $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, y $-P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$; Alternativamente, cualquiera o ambos de R^7 y R^8 , y / o R^9 y R^{10} , puede, junto con los átomos que une, formar un C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{19} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{19} o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} .

Realización 110. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 108, en que R^7, R^8, R^9 , y R^{10} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{19} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{19} , C_2 -6alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R^{19} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{19} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{19} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-32 R^{19} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{19} , 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{19} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{19} , halógeno, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{20}$, y $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; Alternativamente, cualquiera o ambos de R^7 y R^8 , y / o R^9 y R^{10} , pueden, junto con los átomos que une, formar un C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 21 R^{19} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{19} o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} .

Realización 111. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 108, en que R^7, R^8, R^9 , y R^{10} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , C_2 -6alquinilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-6 R^{19} , 3-15 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , 4-21 heteroariloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-6 R^{19} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , halógeno, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{20}$, y $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; Alternativamente, cualquiera o ambos de R^7 y R^8 y / o R^9 y R^{10} , pueden, junto con los átomos que une, formar un C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituidos con 1-6 R^{19} , 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} o un heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} .

Realización 112. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 108, en que R^7, R^8, R^9 , y R^{10} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-4 R^{19} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sustituido con 1-4 R^{19} , C_2 -6alquinilo opcionalmente sustituido con 1-4 R^{19} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-4 R^{19} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-4 R^{19} , cicloalquilo C_3-7 opcionalmente sustituido con 1-4 R^{19} , C_{4-8} Cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-4 R^{19} , heterocicloalquilo de 3-7 opcionalmente sustituido con 1-4 R^{19} , 4-8 miembros opcionalmente hetero sustituido por 1-4 R^{19} , heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 R^{19} , 6-21 eslabones heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-4 R^{19} , halógeno, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{20}$, y $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; Alternativamente, cualquiera o ambos de R^7 y R^8 , y / o R^9 y R^{10} , puede, junto con los átomos que une, formar un C_{6-10} arilo

R¹⁹.

Realización 172. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 108, en que R⁷ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, y halógeno; R⁸ se elige entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)NR²²R²³, y -NR²²R²³; alternativamente, R⁷ y R⁸ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R¹⁹, o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹.

Realización 173. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 108, en que R⁹ se selecciona de entre H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹; R¹⁰ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, y -C(=O)NR²²R²³; Alternativamente, R⁹ y R¹⁰ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 21 R¹⁹, o un heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹.

Realización 174. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 108, en que R⁹ es C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹; R¹⁰ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, y -C(=O)NR²²R²³; Alternativamente, R⁹ y R¹⁰ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 21 R¹⁹, o un heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹.

Realización 175. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)C(=O)R²⁰, -C(=NR²⁵)R²⁰, -C(=NR²⁵)NR²²R²³, -C(=NOH)NR²²R²³, -C(=NOR²⁶)R²⁰, -C(=NNR²⁴R²³)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)OR²¹)R²⁰, -C(=S)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=S)R²⁰, -NR²⁴C(=S)OR²⁰, -NR²⁴C(=S)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R²⁸R²⁹, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OC(=NR²⁵)NR²²R²³, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -OP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -SP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -SP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), y -P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰); Alternativamente, cualquiera o ambos de R¹² y R¹³, y/o R¹⁴ y R¹⁵ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹.

Realización 176. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R²⁸R²⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), y -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰); Alternativamente, cualquiera o ambos de R¹² y R¹³, y/o R¹⁴ y R¹⁵, puede, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹.

Realización 177. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-6 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 4-21 miembros opcionalmente hetero sustituido por 1-6 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 6-21 eslabones heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R²⁸R²⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -

- R¹⁹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³. Alternativamente, cualquiera o ambos de R¹² y R¹³ y/o R¹⁴ y R¹⁵, pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-3 R¹⁹, 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹.
- 5 Realización 191. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁵ son H; R¹⁴ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- 10 Realización 192. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁴ son H; R¹⁵ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- 15 Realización 193. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -OR²⁰ y -S(=O)₂NR²²R²³.
- 20 Realización 194. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -NR²⁴C(=O)NR²²R²³.
- 25 Realización 195. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁵ son H; R¹⁴ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -OR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- Realización 196. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁵ son H; R¹⁴ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -NR²⁴C(=O)NR²²R²³.
- 30 Realización 197. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁴ son H; R¹⁵ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -OR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- Realización 198. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁴ son H; R¹⁵ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, y halógeno.
- 35 Realización 199. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹.
- Realización 200. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -OR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- 40 Realización 201. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -NR²⁴C(=O)NR²²R²³.
- Realización 202. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁵ son H; R¹⁴ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -OR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- 45 Realización 203. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁵ son H; R¹⁴ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -NR²⁴C(=O)NR²²R²³.
- Realización 204. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁴ son H; R¹⁵ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -OR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- 50 Realización 205. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁴ son H; R¹⁵ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo, y halógeno.
- Realización 206. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H y C₁₋₆alquilo.
- Realización 207. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -OR²⁰ y; Alternativamente, cualquiera o ambos de R¹² y R¹³ y/o R¹⁴ y R¹⁵, puede, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1-15 R¹⁹.
- 65 Realización 208. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ son

- independientemente elegido entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, y -OR²⁰; Alternativamente, cualquiera o ambos de R¹² y R¹³, y/o R¹⁴ y R¹⁵, pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹.
- Realización 209. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -OR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- Realización 210. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -NR²⁴C(=O)NR²²R²³.
- Realización 211. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁵ son H; R¹⁴ se selecciona de entre H, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -OR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- Realización 212. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁵ son H; R¹⁴ se selecciona de entre H, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -NR²⁴C(=O)NR²²R²³.
- Realización 213. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁴ son H; R¹⁵ se selecciona de entre H, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -OR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- Realización 214. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, y R¹⁴ son H; R¹⁵ se selecciona de entre H y halógeno.
- Realización 215. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 174, en que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ son H.
- Realización 216. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R¹⁷ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por 1-13 R¹⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con R¹⁹ 1-32, 3-15 miembros, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con R¹⁹ 1-28, 4-21 hetero miembros opcionalmente sustituido por 1-40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, y -OR²⁰; R¹⁶ y R¹⁸ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sub-constituida por 1-28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)C(=O)R²⁰, -C(=NR²⁵)R²⁰, -C(=NR²⁵)NR²²R²³, -C(=NOH)NR²²R²³, -C(=NOR²⁶)R²⁰, -C(=NNR²²R²³)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰, -C(=S)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=S)R²⁰, -NR²⁴C(=S)OR²⁰, -NR²⁴C(=S)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R²⁸R²⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OC(=NR²⁵)NR²²R²³, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -OP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -SP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -SP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), o -P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰); alternativamente, R¹⁶ y R¹⁷ pueden, junto con los átomos que unen, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹.
- Realización 217. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R¹⁷ se selecciona de entre H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, R¹⁶ y R¹⁸ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sub-constituida por 1-28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)C(=O)R²⁰, -C(=NR²⁵)R²⁰, -C(=NR²⁵)NR²²R²³, -C(=NOH)NR²²R²³, -C(=NOR²⁶)R²⁰, -C(=NNR²²R²³)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰, -C(=S)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=S)R²⁰, -NR²⁴C(=S)OR²⁰, -NR²⁴C(=S)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R²⁸R²⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -

OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OC(=NR²⁵)NR²²R²³, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -OP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -SP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -SP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), o -P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰); alternativamente, R¹⁶ y R¹⁷ pueden, junto con los átomos que unen, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹.

Realización 218. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R¹⁷ se selecciona de entre H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹; R¹⁶ y R¹⁸ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueniilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituidos con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente subconstituía por 1-28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)C(=O)R²⁰, -C(=NR²⁵)R²⁰, -C(=NR²⁵)NR²²R²³, -C(=NOH)NR²²R²³, -C(=NOR²⁶)R²⁰, -C(=NNR²²R²³)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)OR²¹)R²⁰, -C(=S)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²³R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R²⁸R²⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OC(=NR²⁵)NR²²R²³, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -OP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -SP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -SP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), o -P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰); alternativamente, R¹⁶ y R¹⁷ pueden, junto con los átomos que unen, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹.

Realización 219. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R¹⁷ se selecciona de entre H y C₁₋₆alquilo; R¹⁶ y R¹⁸ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alqueniilo opcionalmente sustituido por 1-11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1-11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)C(=O)R²⁰, -C(=NR²⁵)R²⁰, -C(=NR²⁵)NR²²R²³, -C(=NOH)NR²²R²³, -C(=NOR²⁶)R²⁰, -C(=NNR²²R²³)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)OR²¹)R²⁰, -C(=S)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²³R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R²⁸R²⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OC(=NR²⁵)NR²²R²³, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -OP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -SP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -SP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), o -P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰); alternativamente, R¹⁶ y R¹⁷ pueden, junto con los átomos que unen, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹.

Realización 220. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R¹⁷ se selecciona de entre H y C₁₋₆alquilo; R¹⁶ y R¹⁸ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₂₋₆alqueniilo opcionalmente sustituido por 1-6 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido por 1-6 R¹⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-6 R¹⁹, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)C(=O)R²⁰, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, y -S(=O)NR²²R²³; alternativamente, R¹⁶ y R¹⁷ pueden, junto con los átomos que unen, formar un heterocicloalquilo Het- 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R¹⁹.

Realización 221. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R¹⁷ se selecciona de entre H y C₁₋₆alquilo; R¹⁶ y R¹⁸ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alqueniilo opcionalmente sustituido por 1-1 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₀arilo

- Realización 229. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} se selecciona de entre H y C_{1-6} alquilo; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O) R^{20} , -NR²⁴S(=O)₂ R^{21} , -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³; Alternativamente, R^{16} y R^{17} pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 3 a 10 o un heteroarilo de 5-10 miembros.
- Realización 230. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} es H; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O) R^{20} , -NR²⁴S(=O)₂ R^{21} , -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³; alternativamente, R^{16} y R^{17} pueden, junto con los átomos que unen, formar un heterocicloalquilo de 3 a 10 o un heteroarilo de 5-10 miembros.
- Realización 231. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} se selecciona de entre H y C_{1-6} alquilo; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O) R^{20} , -NR²⁴S(=O)₂ R^{21} , -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- Realización 232. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} es H; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O) R^{20} , -NR²⁴S(=O)₂ R^{21} , -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- Realización 233. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} se selecciona de entre H y C_{1-6} alquilo; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, y -OR²⁰.
- Realización 234. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} es H; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, y -OR²⁰.
- Realización 235. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} es H; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , y halógeno.
- Realización 236. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} es H; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo, y halógeno.
- Realización 237. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{16} , R^{17} , y R^{18} se eligen independientemente de H y C_{1-6} alquilo.
- Realización 238. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} se selecciona de entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{19} , C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{19} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido con 1-9 R^{19} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido por 1-11 R^{19} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido por 1-19 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-21 R^{19} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-32 R^{19} , 3-15 miembros heterocicloalquilo cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 28 R^{19} , 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{19} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-27 R^{19} , y -OR²⁰; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{19} , C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{19} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido con 1-9 R^{19} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-11 R^{19} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituidos con 1 a 19 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{19} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R^{19} , 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sub-constituía por 1-28 R^{19} , 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{19} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{19} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -OR²⁰; y; alternativamente, R^{16} y R^{17} pueden, junto con los átomos que unen, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{19} o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} .
- Realización 239. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} se selecciona de entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{19} , C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{19} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido con 1-9 R^{19} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido por 1-11 R^{19} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido por 1-19 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-21 R^{19} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-32 R^{19} , 3-15 miembros heterocicloalquilo cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 28 R^{19} , 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{19} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{19} , y -OR²⁰; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{19} , C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{19} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido con 1-9 R^{19} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-11 R^{19} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituidos con 1 a 19 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{19} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R^{19} , 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sub-constituía por 1-28 R^{19} , 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{19} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{19} , halógeno, -CN, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -OR²⁰; y; alternativamente, R^{16} y R^{17} pueden, junto con los átomos que unen, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{19} o un heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} .
- Realización 240. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} es H; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} .
- Realización 241. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} es H; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H y C_{1-6} alquilo.

Realización 242. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} es H; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente entre H y alquilo C1-4.

Realización 243. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} es H; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente entre H y alquilo C1-3.

5 Realización 244. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{17} es H; R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H y metilo.

Realización 245. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 215, en que R^{16} , R^{17} , y R^{18} son H.

10 Realización 246. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R^{19} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{39} , C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{39} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido por 1-9 R^{39} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{39} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{39} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{39} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R^{39} , 3 -15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 28 R^{39} , 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{39} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{39} , 6-21 heteroarilalquilo miembros
15 opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{39} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{30} , -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR^{32R³³}, -C(=O)C(=O) R^{30} , -C(=NR³⁵) R^{30} , -C(=NR³⁵)NR^{32R³³}, -C(=NOH)NR^{32R³³}, -C(=NOR³⁶) R^{30} , -C(=NNR^{34R³³}) R^{30} , -C(=NNR^{34R³³})C(=O) R^{31} , -C(=NNR^{34R³³})C(=O)OR³¹, -C(=S)NR^{32R³³}, -NC, -NO₂, -NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}NR^{32R³³}, -N=NR³⁴, =NR³⁰, =NOR³⁰, -NR^{34R³³}OR³⁶, -NR^{34R³³}C(=O) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=O)C(=O) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=O)OR³¹, -NR^{34R³³}C(=O)C(=O)OR³¹, -NR^{34R³³}C(=O)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}C(=O)NR^{34R³³}C(=O) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=O)NR^{34R³³}C(=O)OR³⁰, -NR^{34R³³}C(=NR³⁵)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}C(=O)C(=O)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}C(=S) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=S)OR³⁰, -NR^{34R³³}C(=S)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}S(=O) R^{31} , -NR^{34R³³}S(=O)₂NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}P(=O) $R^{38R³⁸$, -NR^{34R³³}P(=O)(NR^{32R³³})(NR^{32R³³}), -NR^{34R³³}P(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -NR^{34R³³}P(=O)(SR³⁰)(SR³⁰), -OR³⁰, =O, -OCN, -OC(=O) R^{30} , -OC(=O)NR^{32R³³}, -OC(=O)OR³⁰, -OC(=NR³⁵)NR^{32R³³}, -OS(=O) R^{30} , -OS(=O)₂ R^{30} , -OS(=O)₂OR³⁰, -OS(=O)₂NR^{32R³³}, -OP(=O) $R^{38R³⁸$, -OP(=O)(NR^{32R³³})(NR^{32R³³}), -OP(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -OP(=O)(SR³⁰)(SR³⁰), -Si(R^{34})₃, -SCN, =S, -S(=O)NR³⁰, -S(=O)₂OR³⁰, -SO_{3R³⁷}, -S(=O)₂NR^{32R³³}, -S(=O)NR^{32R³³}, -P(=O) $R^{38R³⁸$, -SP(=O)(NR^{32R³³})(NR^{32R³³}), -SP(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -SP(=O)(SR³⁰)(SR³⁰), -P(=O) $R^{38R³⁸$, -P(=O)(NR^{32R³³})(NR^{32R³³}), -P(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), y -P(=O)(SR³⁰)(SR³⁰).

Realización 247. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R^{19} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido por 1-6 R^{39} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , 3 -15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-6 R^{39} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{30} , -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR^{32R³³}, -C(=O)C(=O) R^{30} , -C(=NR³⁵) R^{30} , -C(=NR³⁵)NR^{32R³³}, -C(=NOH)NR^{32R³³}, -C(=NOR³⁶) R^{30} , -C(=NNR^{34R³³}) R^{30} , -C(=NNR^{34R³³})C(=O) R^{31} , -C(=NNR^{34R³³})C(=O)OR³¹, -C(=S)NR^{32R³³}, -NC, -NO₂, -NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}NR^{32R³³}, -N=NR³⁴, =NR³⁰, =NOR³⁰, -NR^{34R³³}OR³⁶, -NR^{34R³³}C(=O) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=O)C(=O) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=O)OR³¹, -NR^{34R³³}C(=O)C(=O)OR³¹, -NR^{34R³³}C(=O)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}C(=O)NR^{34R³³}C(=O) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=O)NR^{34R³³}C(=O)OR³⁰, -NR^{34R³³}C(=NR³⁵)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}C(=O)C(=O)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}C(=S) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=S)OR³⁰, -NR^{34R³³}C(=S)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}S(=O) R^{31} , -NR^{34R³³}S(=O)₂NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}P(=O) $R^{38R³⁸$, -NR^{34R³³}P(=O)(NR^{32R³³})(NR^{32R³³}), -NR^{34R³³}P(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -NR^{34R³³}P(=O)(SR³⁰)(SR³⁰), -OR³⁰, =O, -OCN, -OC(=O) R^{30} , -OC(=O)NR^{32R³³}, -OC(=O)OR³⁰, -OC(=NR³⁵)NR^{32R³³}, -OS(=O) R^{30} , -OS(=O)₂ R^{30} , -OS(=O)₂OR³⁰, -OS(=O)₂NR^{32R³³}, -OP(=O) $R^{38R³⁸$, -OP(=O)(NR^{32R³³})(NR^{32R³³}), -OP(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -OP(=O)(SR³⁰)(SR³⁰), -Si(R^{34})₃, -SCN, =S, -S(=O)NR³⁰, -S(=O)₂OR³⁰, -SO_{3R³⁷}, -S(=O)₂NR^{32R³³}, -S(=O)NR^{32R³³}, -P(=O) $R^{38R³⁸$, -SP(=O)(NR^{32R³³})(NR^{32R³³}), -SP(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -SP(=O)(SR³⁰)(SR³⁰), -P(=O) $R^{38R³⁸$, -P(=O)(NR^{32R³³})(NR^{32R³³}), -P(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), y -P(=O)(SR³⁰)(SR³⁰).

Realización 248. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R^{19} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido por 1-6 R^{39} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , 3 -15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-6 R^{39} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{39} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{30} , -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR^{32R³³}, -C(=O)C(=O) R^{30} , -NC, -NO₂, -NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}OR³⁶, -NR^{34R³³}C(=O) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=O)C(=O) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=O)OR³¹, -NR^{34R³³}C(=O)C(=O)OR³¹, -NR^{34R³³}C(=O)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}C(=O)NR^{34R³³}C(=O) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=O)NR^{34R³³}C(=O)OR³⁰, -NR^{34R³³}C(=NR³⁵)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}C(=O)C(=O)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}C(=S) R^{30} , -NR^{34R³³}C(=S)OR³⁰, -NR^{34R³³}C(=S)NR^{32R³³}, -NR^{34R³³}S(=O) R^{31} , -NR^{34R³³}S(=O)₂NR^{32R³³}, -OR³⁰, =O, -OCN, -OC(=O) R^{30} , -OC(=O)NR^{32R³³}, -OC(=O)OR³⁰, -OC(=NR³⁵)NR^{32R³³}, -Si(R^{34})₃, -SCN, =S, -S(=O)NR³⁰, -S(=O)₂OR³⁰, -SO_{3R³⁷}, -S(=O)₂NR^{32R³³}, -S(=O)NR^{32R³³}, -P(=O) $R^{38R³⁸$, -SP(=O)(NR^{32R³³})(NR^{32R³³}), -SP(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), y -P(=O)(SR³⁰)(SR³⁰).

Realización 249. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R^{19} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido por 1-3 R^{39} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , 3 -15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R^{39} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{30} , -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR^{32R³³}, -C(=O)C(=O) R^{30} , -NC, -NO₂, -NR^{32R³³}, -

- con 1-3 R³⁹, 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -OR³⁰, y =O.
- 5 Realización 258. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₆cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6, 5-6 miembros Het-eroarilo, halógeno, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -OR³⁰, y =O.
- Realización 259. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₆cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6, 5-6 miembros Het-eroarilo, halógeno, -C(=O)R³⁰, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NR³²R³³, y -OR³⁰.
- 10 Realización 260. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R³⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1 a 11 R³⁹, C₂₋₆alquinilino opcionalmente sustituido por 1-9 R³⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R³⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R³⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R³⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R³⁹, 3-15 miembros heterocicloalquilo
- 15 opcionalmente sustituido con 1 a 28 R³⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R³⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R³⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R³⁹, halógeno, -CN, -C(=O)NR³²R³³, -NO₂, -NR³²R³³, y -OR³⁰.
- Realización 261. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R³⁹.
- 20 Realización 262. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-3 R³⁹, 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, halógeno, -C(=O)OR³⁰, -NR³²R³³ y y -OR³⁰.
- 25 Realización 263. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, halógeno, -C(=O)OR³⁰, -NR³²R³³, y -OR³⁰.
- 30 Realización 264. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₃₋₆cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 R³⁹, heteroarilo de 5-6 miembros, halógeno, -C(=O)OR³⁰, -NR³²R³³, y -OR³⁰.
- Realización 265. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1 R³⁹, C₃₋₆cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 R³⁹, heteroarilo de 5-6 miembros, halógeno, -C(=O)OR³⁰, -NR³²R³³, y -OR³⁰.
- 35 Realización 266. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 240, en la que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, fenilo, C₃₋₆cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6, heteroarilo de 5-6 miembros, halógeno, -C(=O)OR³⁰, -NR³²R³³, y -OR³⁰.
- 40 Realización 267. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 266, en que R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₂₋₆alquinilino opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-6 R⁴⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros
- 45 opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, 5-15 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹.
- Realización 268. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 266, en que R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₂₋₆alquinilino opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹.
- 50 Realización 269. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 266, en que R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₂₋₆alquinilino opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹.
- 55 Realización 270. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 266, en que R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹.
- 60 Realización 271. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 266, en que R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente
- 65

- Realización 337. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 335, en que R^{28} y R^{38} en cada caso es independientemente elegidos entre C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{2-6} alquinil opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , y 6 a 21 miembros opcionalmente sustituido heteroarilalquilo por 1-3 R^{49} .
- Realización 338. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 335, en que R^{28} y R^{38} en cada caso es independientemente elegidos entre C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{2-6} alquinil opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R^{49} , y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} .
- Realización 339. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 335, en que R^{28} y R^{38} en cada caso es independientemente elegidos entre C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{7-11} arilalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , 3-10 miembros ro cicloalquilo heterociclico opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} , y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} .
- Realización 340. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 335, en que R^{28} y R^{38} en cada caso es independientemente elegidos entre C_{1-6} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{7-11} ariloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, 3-10 heterocicloalquilo de 5-10 heteroarilo miembros.
- Realización 341. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 335, en que R^{28} y R^{38} en cada caso es independientemente elegidos entre C_{1-6} alquilo, C_{6-10} arilo, y C_{7-11} ariloalquilo.
- Realización 342. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 335, en que R^{28} y R^{38} en cada caso es independientemente elegidos entre C_{1-6} alquilo, fenilo, y bencilo.
- Realización 343. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 335, en que R^{28} y R^{38} en cada caso es independientemente elegidos entre C_{1-6} alquilo y C_{6-10} arilo.
- Realización 344. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 335, en que R^{28} y R^{38} en cada caso es independientemente elegidos entre C_{1-6} alquilo y fenilo.
- Realización 345. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 335, en que R^{28} y R^{38} en cada caso es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{49} .
- Realización 346. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 335, en que R^{28} y R^{38} en cada caso es C_{1-6} alquilo.
- Realización 347. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R^{22} , R^{23} , R^{32} y R^{33} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{59} , C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{59} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R^{59} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{59} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{59} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{59} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-32 R^{59} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{59} , 4-21 erocicloalquiloalquilo Het- miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{59} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{59} , y 6-21 miembros heteroarilalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{59} ; Alternativamente, cualquier R^{22} y R^{23} y/o R^{32} y R^{33} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{69} o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1-15 R^{69} .
- Realización 348. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R^{22} , R^{23} , R^{32} y R^{33} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{59} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , 4-21 cicloalquiloalquilo hetero- miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , y 6-21 miembros heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} ; Alternativamente, cualquier R^{22} y R^{23} y/o R^{32} y R^{33} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{69} o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R^{69} .
- Realización 349. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R^{22} , R^{23} , R^{32} y R^{33} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{59} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , 3-10 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , y de 5-10 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} ; Alternativamente, cualquier R^{22} y R^{23} y/o R^{32} y R^{33} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{69} o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{69} .
- Realización 350. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R^{22} , R^{23} , R^{32} y R^{33} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{59} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{59} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente

sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹.

Realización 351. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R⁵⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹.

Realización 352. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R⁵⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 heterocicloalquilo Bered bro opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹.

Realización 353. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, 3-10 miembros heterocicloalquilo y heteroarilo de 5-10 miembros; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros. Realización 354. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, 3-10 miembros heterocicloalquilo y heteroarilo de 5-10 miembros.

Realización 355. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹.

Realización 356. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹.

Realización 357. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹.

Realización 358. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y 6 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹.

Realización 359. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, fenilo opcionalmente sustituido con 1 R⁵⁹, y 6 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido con 1 R⁵⁹.

Realización 360. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁵⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁵⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁵⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁵⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁵⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁵⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁵⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R⁵⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁵⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁵⁹, y 6-21 heteroariloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-27 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente entre H y C₁₋₆alquilo; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R⁶⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1-15 R⁶⁹.

Realización 361. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₄₋₁₇cydoalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R⁵⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y 6 a 21 miembros opcionalmente sustituido heteroariloalquilo por 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente entre H y C₁₋₆alquilo; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R⁶⁹.

Realización 362. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente entre H y C₁₋₆alquilo; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹ o un heteroarilo de 5-10

miembros opcionalmente sustituido con 1 -3 R⁶⁹.

Realización 363. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, R²³, R³² y R³³ en cada aparición se elige independientemente entre H y C₁₋₆alquilo.

Realización 364. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente entre H y C₁₋₆alquilo; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹.

Realización 365. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₇₋₁₁arilalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁₋₆alquilo.

Realización 366. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, 3-10 heterocicloalquilo de 5 a 10 y bro contados heteroarilo; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente entre H y C₁₋₆alquilo; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros.

Realización 367. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, 3-10 heterocicloalquilo de 5 a 10 y bro contados heteroarilo; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁₋₆alquilo.

Realización 368. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y 5-10 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁₋₆alquilo.

Realización 369. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁₋₆alquilo.

Realización 370. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y de 5-6 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁₋₆alquilo.

Realización 371. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y 6 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁₋₆alquilo.

Realización 372. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, fenilo opcionalmente sustituido con 1 R⁵⁹, y 6 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁₋₆alquilo.

Realización 373. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁵⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁵⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁵⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁵⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁵⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁵⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁵⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R⁵⁹, 4-21 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁵⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁵⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1 -27 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición es H; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R⁶⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 -15 R⁶⁹.

Realización 374. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₄₋

- 17 cydoalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R⁵⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y 6 a 21 miembros opcionalmente sustituido heteroarilalquilo por 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición es H; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R⁶⁹.
- 5 Realización 375. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido por 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y de 5-10 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición es H; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹.
- 10 Realización 376. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, R²³, R³² y R³³ en cada caso es H.
- 15 Realización 377. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición es H; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹.
- 20 Realización 378. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada caso es H.
- 25 Realización 379. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, 3-10 heterocicloalquilo de 5 a 10 y bro contados heteroarilo; R²³, R³² y R³³ en cada aparición es H; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros.
- 30 Realización 380. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, 3-10 heterocicloalquilo de 5 a 10 y bro contados heteroarilo; R²³, R³² y R³³ en cada caso es H.
- 35 Realización 381. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y 5-10 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada caso es H.
- 40 Realización 382. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada caso es H.
- 45 Realización 383. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y de 5-6 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada caso es H.
- 50 Realización 384. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, y 6 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada caso es H.
- 55 Realización 385. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en la que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, fenilo opcionalmente sustituido con 1 R⁵⁹, y 6 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada caso es H.
- 60 Realización 386. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁₋₆alquilo.
- 65 Realización 387. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada caso es H.
- Realización 388. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁵⁹; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R⁶⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1-15 R⁶⁹.

- Realización 389. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R^{22} , R^{23} , R^{32} y R^{33} en cada aparición se selecciona independientemente de H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{69} ; Alternativamente, cualquier R^{22} y R^{23} y/o R^{32} y R^{33} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{69} o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1-6 R^{69} .
- Realización 390. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R^{22} , R^{23} , R^{32} y R^{33} en cada aparición se elige independientemente entre H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{69} ; Alternativamente, cualquier R^{22} y R^{23} y/o R^{32} y R^{33} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{69} o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{69} .
- Realización 391. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R^{22} , R^{23} , R^{32} y R^{33} en cada aparición se selecciona independientemente de H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{69} ; Alternativamente, cualquier R^{22} y R^{23} y/o R^{32} y R^{33} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{69} o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituidos por 1-6 R^{69} .
- Realización 392. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 346, en que R^{22} , R^{23} , R^{32} y R^{33} en cada aparición se selecciona independientemente de H y C_{1-6} alquilo opcionalmente; Alternativamente, cualquier R^{22} y R^{23} y/o R^{32} y R^{33} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-6 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros.
- Realización 393. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 392, en que R^{39} , R^{49} , R^{59} y R^{69} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{79} , C_{2-6} alquenoilino opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{79} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R^{79} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{79} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{79} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{79} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-32 R^{79} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{79} , 4-21 lalquilo heterocycloalky- miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{79} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{79} , 6-21 mem - heteroarilalquilo Bered opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{79} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{70} , -C(=O)OR⁷⁰, -C(=O)NR⁷²R⁷³, -C(=O)C(=O)R⁷⁰, -C(=NR⁷⁵)R⁷⁰, -C(=NR⁷⁵) NR⁷²R⁷³, -C(=NOH) NR⁷²R⁷³, -C(=NOR⁷⁶)R⁷⁰, -C(=NNR⁷²R⁷³)R⁷⁰, -C(=NNR⁷⁴C(=O)R⁷¹)R⁷⁰, -C(=NN74C(=O)OR⁷¹)R⁷⁰, -C(=S) NR⁷²R⁷³, -NC, -NO₂, -NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴NR⁷²R⁷³, -N =NR⁷⁴ =NR⁷⁰, =NOR⁷⁰, -NR⁷⁴OR⁷⁶, -NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=NR⁷⁵) NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=S)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S) NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹, -NR⁷⁴S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -NR⁷⁴P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -NR⁷⁴P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -NR⁷⁴P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -OR⁷⁰ =O, -OCN, -OC(=O)R⁷⁰, -OC(=O)NR⁷²R⁷³, -OC(=O)OR⁷⁰, -OC(=NR⁷⁵) NR⁷²R⁷³, -OS(=O)R⁷⁰, -OS(=O)₂R⁷⁰, -OS(=O)₂OR⁷⁰, -OS(=O)₂NR⁷²R⁷³, -OP(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -OP(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -OP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -OP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -Si(R⁷⁴)₃, -SCN, =S, -S(=O)NR⁷⁰, -S(=O)₂OR⁷⁰, -SO₃R⁷⁷, -S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -S(=O)NR⁷²R⁷³, -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -SP(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -SP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -SP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), y -P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰).
- Realización 394. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 392, en que R^{39} , R^{49} , R^{59} y R^{69} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , C_{2-6} alquenoilino opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-6 R^{79} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , halógeno, -CN, -C(=O)R⁷⁰, -C(=O)OR⁷⁰, -C(=O)NR⁷²R⁷³, -C(=O)C(=O)R⁷⁰, -C(=NR⁷⁵)R⁷⁰, -C(=NR⁷⁵) NR⁷²R⁷³, -C(=NOH) NR⁷²R⁷³, -C(=NOR⁷⁶)R⁷⁰, -C(=NNR⁷²R⁷³)R⁷⁰, -C(=NNR⁷⁴C(=O)R⁷¹)R⁷⁰, -C(=NNR⁷⁴C(=O)OR⁷¹)R⁷⁰, -C(=S) NR⁷²R⁷³, -NC, -NO₂, -NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴NR⁷²R⁷³, -N =NR⁷⁴ =NR⁷⁰, =NOR⁷⁰, -NR⁷⁴OR⁷⁶, -NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=NR⁷⁵) NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=S)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S) NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹, -NR⁷⁴S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -NR⁷⁴P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -NR⁷⁴P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -NR⁷⁴P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -OR⁷⁰ =O, -OCN, -OC(=O)R⁷⁰, -OC(=O)NR⁷²R⁷³, -OC(=O)OR⁷⁰, -OC(=NR⁷⁵) NR⁷²R⁷³, -OS(=O)R⁷⁰, -OS(=O)₂R⁷⁰, -OS(=O)₂OR⁷⁰, -OS(=O)₂NR⁷²R⁷³, -OP(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -OP(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -OP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -OP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -Si(R⁷⁴)₃, -SCN, =S, -S(=O)NR⁷⁰, -S(=O)₂OR⁷⁰, -SO₃R⁷⁷, -S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -S(=O)NR⁷²R⁷³, -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -SP(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -SP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -SP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), y -P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰).
- Realización 395. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 392, en que R^{39} , R^{49} , R^{59} y R^{69} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , C_{2-6} alquenoilino opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} , halógeno, -CN, -C(=O)R⁷⁰, -C(=O)OR⁷⁰, -C(=O)NR⁷²R⁷³, -C(=O)C(=O)R⁷⁰, -NC, -NO₂, -NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴NR⁷²R⁷³, -N =NR⁷⁴ =NR⁷⁰, =NOR⁷⁰, =NOR⁷⁰NR⁷⁴OR⁷⁶, -NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=NR⁷⁵) NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=S)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S) NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹, -NR⁷⁴S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -NR⁷⁴P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -NR⁷⁴P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -NR⁷⁴P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -OR⁷⁰ =O, -OCN, -OC(=O)R⁷⁰, -OC(=O)NR⁷²R⁷³, -OC(=O)OR⁷⁰, -OC(=NR⁷⁵) NR⁷²R⁷³, -OS(=O)R⁷⁰, -OS(=O)₂R⁷⁰, -OS(=O)₂OR⁷⁰, -OS(=O)₂NR⁷²R⁷³, -OP(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -OP(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -OP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -OP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -Si(R⁷⁴)₃, -SCN, =S, -S(=O)NR⁷⁰, -S(=O)₂OR⁷⁰, -SO₃R⁷⁷, -S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -S(=O)NR⁷²R⁷³, -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -SP(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -SP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -SP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), y -P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰).

- Realización 405. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 392, en que R^{39} , R^{49} , R^{59} y R^{69} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, fenilo, heterocicloalquilo de 5-6, 5-9 heteroarilo miembros, $-CN$, y $-C(=O)R^{70}$.
- 5 Realización 406. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 392, en que R^{39} , R^{49} , R^{59} y R^{69} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo, fenilo, heterocicloalquilo de 5-6, y 5-9 heteroarilo miembros. Realización 407. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 392, en que R^{39} , R^{49} , R^{59} y R^{69} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{79} .
- 10 Realización 408. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 392, en que R^{39} , R^{49} , R^{59} y R^{69} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{79} .
- Realización 409. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 392, en que R^{39} , R^{49} , R^{59} y R^{69} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{79} .
- Realización 410. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 392, en que R^{39} , R^{49} , R^{59} y R^{69} en cada aparición es independientemente C_{1-6} alquilo.
- 15 Realización 411. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{89} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sustituido por 1-11 R^{89} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R^{89} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{89} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{89} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{89} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R^{89} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{89} , 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{89} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{89} , y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{89} .
- 20 Realización 412. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{89} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sub- sustituido por 1-6 R^{89} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{89} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{89} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{89} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{89} , 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{89} , y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{89} .
- 25 Realización 413. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sub - sustituido con 1-3 R^{89} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{89} , 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} .
- 30 Realización 414. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido por 1-3 R^{89} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sub - sustituido con 1-3 R^{89} .
- 35 Realización 415. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{6-10} arilo, C_{7-11} ariloalquilo, C_{3-10} cicloalquilo, 3 - 10 heterocicloalquilo de y heteroarilo de 5-10 miembros.
- 40 Realización 416. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , fenilo opcionalmente sustituido con 1- 3 R^{89} , bencilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , C_{5-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , 5-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} .
- 45 Realización 417. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, fenilo, bencilo, C_{5-6} cicloalquilo, 5-6 heterocicloalquilo miembros - cicloalquilo, y heteroarilo de 5-6 miembros.
- 50 Realización 418. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, fenilo, bencilo, C_{5-6} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5-6 opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} , y heteroarilo de 5-6 miembros.
- Realización 419. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, fenilo, bencilo, C_{5-6} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 5-6 opcionalmente sustituido con 1 R^{89} , y heteroarilo de 5-6 miembros.
- 55 Realización 420. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada ocurrencia se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, y 5-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} .
- Realización 421. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, y 5-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquilo.
- 60 Realización 422. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, y 5-6 heterocicloalquilo miembros.
- Realización 423. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en la que R^{70} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, y 5-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{89} ; R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada caso es H.
- 65

Realización 424. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en la que R^{70} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, y 5-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquilo; R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada caso es H.

Realización 425. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en la que R^{70} en cada aparición se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, y de 5-6 miembros heterocicloalquilo; R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada caso es H.

Realización 426. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} at cada aparición se selecciona independientemente de H y C_{1-6} alquilo.

Realización 427. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 410, en que R^{70} , R^{71} , R^{74} , R^{75} , R^{76} y R^{77} en cada caso es H.

Realización 428. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R^{72} y R^{73} en cada caso es independientemente elegidos entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{99} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{99} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R^{99} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{99} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{99} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{99} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-32 R^{99} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{99} , 4-21 lalquilo heterocycloalky- miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{99} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{99} , y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{99} ; Alternativamente, cualquier R^{72} y R^{73} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{109} o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{109} .

Realización 429. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R^{72} y R^{73} en cada caso es independientemente elegidos entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{99} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sustituido con 1-6 R^{99} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{99} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{99} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{99} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{99} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-6 R^{99} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{99} , 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{99} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R^{99} , y 6-21 miembros heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{99} ; Alternativamente, cualquier R^{72} y R^{73} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1-6 R^{109} o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1-6 R^{109} .

Realización 430. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R^{72} y R^{73} en cada caso es independientemente elegidos entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido por 1-3 R^{99} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , 4-21 heterocicloalquilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , y 6-21 miembros heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} ; Alternativamente, cualquier R^{72} y R^{73} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{109} o un heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{109} .

Realización 431. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R^{72} y R^{73} en cada caso es independientemente elegidos entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} ; Alternativamente, cualquier R^{72} y R^{73} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{109} o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{109} .

Realización 432. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R^{72} y R^{73} en cada caso es independientemente elegidos entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} ; Alternativamente, cualquier R^{72} y R^{73} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un 3-10 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{109} o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{109} .

Realización 433. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R^{72} y R^{73} en cada caso es independientemente elegidos entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , bencilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{5-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , 5-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} ; Alternativamente, cualquier R^{72} y R^{73} pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{109} o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{109} .

Realización 434. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R^{72} y R^{73} en cada caso es independientemente elegidos entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , bencilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{99} , C_{5-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-

3 R⁹⁹, 5-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹, y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹.

Realización 435. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R⁷² y R⁷³ en cada caso es independientemente elegidos entre H, C₁₋₆alquilo, fenilo, bencilo, C₅₋₆cicloalquilo, 5-6 heterocicloalquilo de 5-6 y bro contados heteroarilo; Alternativamente, cualquier R⁷² y R⁷³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros.

Realización 436. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R⁷² y R⁷³ en cada caso es independientemente elegidos entre H, C₁₋₆alquilo, fenilo, bencilo, C₅₋₆cicloalquilo, 5-6 heterocicloalquilo miembros y 5-6 heteroarilo miembros.

Realización 437. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R⁷² y R⁷³ en cada caso es independientemente elegidos entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹, y bencilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹.

Realización 438. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R⁷² y R⁷³ en cada caso es independientemente seleccionados entre H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹.

Realización 439. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R⁷² y R⁷³ en cada caso es independientemente elegidos entre H, C₁₋₆alquilo, fenilo, y bencilo.

Realización 440. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R⁷² y R⁷³ en cada caso es independientemente elegidos entre H y C₁₋₆alquilo.

Realización 441. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 427, en que R⁷² y R⁷³ en cada caso es H.

Realización 442. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 441, en la que R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido por 1-13 R⁸⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁸⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁸⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁸⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁸⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 21 R⁸⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁸⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R⁸⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁸⁹, 5-15 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁸⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R⁸⁹.

Realización 443. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 441, en la que R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido por 1-3 R⁸⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R⁸⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹.

Realización 444. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 441, en la que R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₂₋₆alquenoil opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido por 1-3 R⁸⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹.

Realización 445. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 441, en la que R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido por 1-3 R⁸⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹.

Realización 446. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 441, en la que R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, bencilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹.

Realización 447. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 441, en la que R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, fenilo, bencilo, C₃₋₆cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6, y heteroarilo de 5-6 miembros.

Realización 448. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 441, en la que R⁷⁸ en cada aparición es independientemente elegido entre C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, y bencilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹.

Realización 449. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 441, en la que R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, fenilo, y bencilo.

Realización 450. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 441, en la que R⁷⁸ en cada caso es C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹.

Realización 451. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 441, en la que R⁷⁸ en cada caso es C₁₋₆alquilo.

Realización 452. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógeno, C₂₋₆alquenoil, C₂₋₆alquinilo, C₆₋₁₁arilo, C₇₋₁₆ariloalquilo, C₃₋₁₁cicloalquilo, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo, 3-15 de

- heterocicloalquilo de 4 a 21 miembros que cicloalquiloalquilo heterocicloalquilo, heteroarilo de 5-15 miembros, 6-21 heteroarilalquilo miembros, halógeno, -CN, -C(=O)R¹¹⁰, -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=O)C(=O)R¹¹⁰, -C(=NR¹¹⁰)R¹¹⁰, -C(=NR¹¹⁰)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=NOH)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=NOR¹¹⁰)R¹¹⁰, -C(=NNR¹¹⁰)R¹¹⁰, -C(=NNR¹¹⁰)C(=O)R¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=NNR¹¹⁰)C(=O)OR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=S)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NC, -NO₂, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=S)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=S)OR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰P(=O)R¹¹¹, -NR¹¹⁰P(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -NR¹¹⁰P(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -NR¹¹⁰P(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰), -OR¹¹⁰, =O, -OCN, -OC(=O)R¹¹⁰, -OC(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OC(=O)OR¹¹⁰, -OC(=NR¹¹⁰)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OS(=O)R¹¹⁰, -OS(=O)₂R¹¹⁰, -OS(=O)₂OR¹¹⁰, -OS(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OP(=O)R¹¹¹R¹¹¹, -OP(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -OP(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -OP(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰), -Si(R¹¹⁰)₃, -SCN, =S, -S(=O)NR¹¹⁰, -S(=O)₂OR¹¹⁰, -SO₃R¹¹⁰, -S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -S(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -P(=O)R¹¹¹R¹¹¹, -SP(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -SP(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -SP(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰), -P(=O)R¹¹¹R¹¹¹, -P(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -P(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), y P(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰).
- Realización 453. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-6 halógeno, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquinilo, C₆₋₁₁arilo, C₇₋₁₆arilalquilo, C₃₋₁₁cicloalquilo, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo, 3-15 de heterocicloalquilo de 4 a 15 miembros que cicloalquiloalquilo heterocicloalquilo, heteroarilo de 5-15 miembros, 6-15 heteroarilalquilo miembros, halógeno, -CN, -C(=O)R¹¹⁰, -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=O)C(=O)R¹¹⁰, -NC, -NO₂, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=S)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=S)OR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰P(=O)R¹¹¹, -NR¹¹⁰P(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -NR¹¹⁰P(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -OR¹¹⁰, =O, -OCN, -OC(=O)R¹¹⁰, -OC(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OC(=O)OR¹¹⁰, -OC(=NR¹¹⁰)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OS(=O)R¹¹⁰, -OS(=O)₂R¹¹⁰, -OS(=O)₂OR¹¹⁰, -OS(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OP(=O)R¹¹¹R¹¹¹, -OP(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -OP(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -OP(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰), -Si(R¹¹⁰)₃, -SCN, =S, -S(=O)NR¹¹⁰, -S(=O)₂OR¹¹⁰, -SO₃R¹¹⁰, -S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -S(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -P(=O)R¹¹¹R¹¹¹, -P(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), y -P(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰).
- Realización 454. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquinilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁arilalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo, 3-10 heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que cicloalquiloalquilo heterocicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, 6-10 heteroarilalquilo miembros, halógeno, -CN, -C(=O)R¹¹⁰, -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NC, -NO₂, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=S)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=S)OR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰P(=O)R¹¹¹, -NR¹¹⁰P(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -NR¹¹⁰P(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -OR¹¹⁰, =O, -OCN, -OC(=O)R¹¹⁰, -OC(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OC(=O)OR¹¹⁰, -OC(=NR¹¹⁰)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OS(=O)R¹¹⁰, -OS(=O)₂R¹¹⁰, -OS(=O)₂OR¹¹⁰, -OS(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OP(=O)R¹¹¹R¹¹¹, -OP(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -OP(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -Si(R¹¹⁰)₃, -SCN, =S, -S(=O)NR¹¹⁰, -S(=O)₂OR¹¹⁰, -SO₃R¹¹⁰, -S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -S(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -P(=O)R¹¹¹R¹¹¹, y -P(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰).
- Realización 455. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquinilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁arilalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, 3-10 heterocicloalquilo de 5-10 miembros heteroarilo, halógeno, -CN, -C(=O)R¹¹⁰, -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NO₂, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OR¹¹⁰, =O, -OCN, -OC(=O)R¹¹⁰, -S(=O)NR¹¹⁰, y -S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰.
- Realización 456. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquinilo, fenilo, bencilo, C₃₋₆cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6, heteroarilo de 5-6 miembros, halógeno, -CN, -C(=O)R¹¹⁰, -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NO₂, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OR¹¹⁰, =O, -S(=O)NR¹¹⁰, y -S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰.
- Realización 457. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquinilo, fenilo, bencilo, C₃₋₆cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6, heteroarilo de 5-6 miembros, halógeno, -CN, -C(=O)R¹¹⁰, -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂R¹¹⁰, -OR¹¹⁰, =O, -S(=O)NR¹¹⁰, y -S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰.
- Realización 458. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno, fenilo, bencilo, C₃₋₆cicloalquilo, 3-6 heterocicloalquilo de heteroarilo de 5-6 miembros, halógeno, -CN, -C(=O)R¹¹⁰, -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OR¹¹⁰, =O, -S(=O)NR¹¹⁰, y -S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰.
- Realización 459. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno, halógeno, y -NR¹¹⁰R¹¹⁰.
- Realización 460. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada caso se seleccionan independientemente de entre C₁₋₆alquilo, halógeno, y -NR¹¹⁰R¹¹⁰.
- Realización 461. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada caso se seleccionan independientemente de entre C₁₋₆alquilo y -NR¹¹⁰R¹¹⁰.
- Realización 462. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada caso se -NR¹¹⁰R¹¹⁰.
- Realización 463. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada caso es C₁₋₆alquilo.
- Realización 464. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en la que R⁷⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo y -NR¹¹⁰R¹¹⁰; R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada caso es C₁₋₆alquilo.

Realización 465. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en la que R^{79} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo y $-NR^{110}R^{110}$, R^{89} , R^{99} y R^{109} en cada aparición es $-NR^{110}R^{110}$.

Realización 466. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 451, en la que R^{79} en cada caso es $-NR^{110}R^{110}$; R^{89} , R^{99} y R^{109} en cada caso es C_{1-6} alquilo.

5 Realización 467. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 466, en que R^{110} en cada caso se selecciona independientemente de entre H, C_{1-6} alquilo y C^{1-6} -haloalquilo.

Realización 468. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 466, en que R^{110} en cada caso se selecciona independientemente de entre H y C_{1-6} alquilo.

Realización 469. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 466, en que R^{110} en cada caso es C_{1-6} alquilo.

10 Realización 470. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 466, en que R^{110} en cada caso es H.

Realización 471. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 470, en que R^{111} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo y C^{1-6} haloalquilo.

Realización 472. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 470, en que R^{111} en cada caso es C_{1-6} alquilo.

15 Realización 473. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 470, en que R^{111} en cada caso es C^{1-6} -haloalquilo.

Realización 474. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 473, en donde n en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, y 2.

Realización 475. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 473, en donde n en cada caso se selecciona independientemente de entre 0 y 2.

20 Realización 476. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 473, en donde n en cada caso se selecciona independientemente de entre 1 y 2.

Realización 477. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 473, en donde n en cada caso se selecciona independientemente de entre 0 y 1.

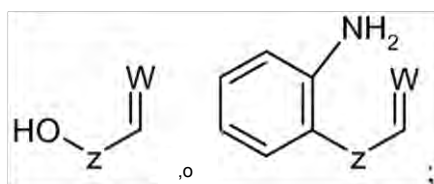
Realización 478. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 473, en donde n en cada caso es 0.

25 Realización 479. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 473, en donde n en cada caso es 1.

Realización 480. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 473, en donde n en cada caso es 2.

Realización 481. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 480, en que ni R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} ni R^{28} contienen ninguno de los siguientes restos químicos,

30



35

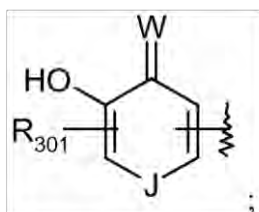
donde W es O o S, y Z es N o C.

40

Realización 482. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 481, en que ni R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} ni R^{28} es:

(a)

45

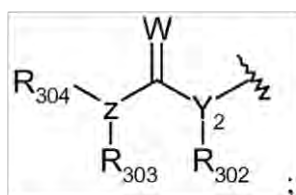


50

55 donde W es O o S; J es O, NH o NCH_3 ; y R^{301} es hidrógeno o alquilo;

(b)

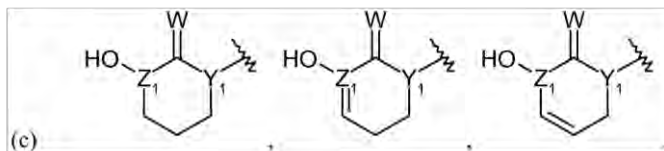
60



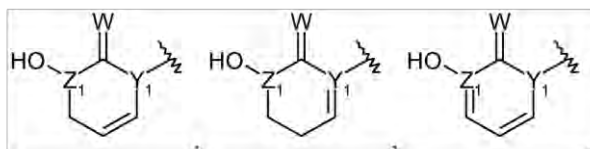
65

donde W es O o S; Y2 está ausente, N, o CH; Z es N o CH; R³⁰² y R³⁰⁴ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, o un grupo alifático; a condición de que si R³⁰² y R³⁰⁴ están presentes, uno de R³⁰² o R³⁰⁴ debe ser hidroxilo y si Y2 está ausente, R³⁰⁴ debe ser hidroxilo; y R³⁰³ es hidrógeno o un grupo alifático;

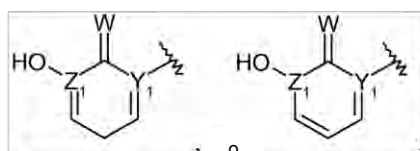
5



10



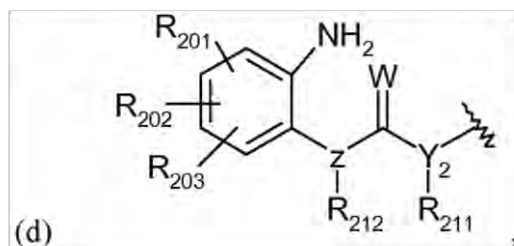
15



20

25 donde W es O o S; Y1 y Z1 son independientemente N, C o CH; o

30



35

donde Z es N o CH; Y2 está ausente, N, o CH; W es O o S; R²¹¹ y R²¹² se seleccionan independientemente de hidrógeno o un grupo alifático; R²⁰¹, R²⁰² y R²⁰³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, amino, halógeno, alcoxi, alquilamino, dialquilamino, CF₃, CN, NO₂, sulfonilo, acilo, grupo alifático, sustituido con un grupo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido alifático, heterocíclico y heterocíclico sustituido;

40

en que para el propósito de esta realización, se aplican las siguientes definiciones:

45

un grupo alifático es un resto no aromático que puede estar saturado (por ejemplo enlace sencillo) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, enlaces dobles y/o triples; un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico, contiene carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o no sustituido; "Acilo" se refiere a hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, parcialmente saturado o heterociclo totalmente saturado, arilo y grupos carbonilo heteroarilo sustituido;

50

"Alcoxi" abarca radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados que tienen cada uno porciones alquilo que tienen de uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, uno a aproximadamente doce átomos de carbono; y

55

"Heterocíclico" se refiere a cicloalquilo saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contienen heteroátomos en forma de anillo, donde los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno;

Realización 483. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 482, en que A no es S.

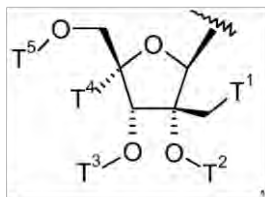
Realización 484. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 483, en que R¹ no es -OR²⁰.

60

Realización 485. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 484, en que R⁸ no es tetrahydrofurano sustituido por 4 o 5 R¹⁹.

Realización 486. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 484, en que R⁸ no es

65



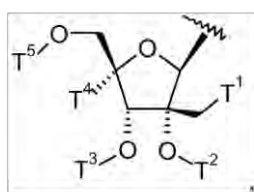
5

10

en donde T1 es R^{39} , T2, T3, T5 y se eligen independientemente de R^{30} , $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-S(=O)R^{30}$, $-S(=O)_2R^{30}$, $-S(=O)_2OR^{30}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-P(=O)R^{38}R^{38}$, $-P(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$, $-P(=O)(OR^{30})(OR^{30})$, y $-P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$; y T4 es R^{19} .

15

Realización 487. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 484, en que R^8 no es



20

25

en donde T1 es hidrógeno, flúor, azido, amino, hidroxilo, C1-3alkoxi, mercapto, o C1-3alquilotio; T2, T3, T5 y se eligen independientemente de R^{30} , $-C(=O)R^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-S(=O)R^{30}$, $-S(=O)_2R^{30}$, $-S(=O)_2OR^{30}$, $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$, $-P(=O)R^{38}R^{38}$, $-P(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$, $-P(=O)(OR^{30})(OR^{30})$, y $-P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$; y T4 es hidrógeno, azido, metilo, hidroximetilo, o fluorometilo.

30

Realización 488. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 487, en que R^{10} no es -CN.
Realización 489. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 488, en la que ninguno de R^1 y R^2 , R^1 y R^3 , R^1 y R^5 , o R^1 y R^{11} , junto con los átomos enlaza, formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} o un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} .

35

Realización 490. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 488, en la que R^1 y R^{11} , junto con los átomos que los enlaza, no forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} o un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} .

Realización 491. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 490, en que ni R^7 ni R^{10} es H, o ninguno R^8 ni R^9 es H.

Realización 492. El compuesto de la realización 491, en que ni R^7 ni R^{10} es H.

Realización 493. El compuesto de la realización 491, en que ni R^8 ni R^9 es H.

40

Realización 494. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 493, en que ni R^3 y R^4 ni R^5 y R^6 forman =O, =NR²⁰, =NOR²⁰, o =S.

Realización 495. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 494, en que ni R^3 y R^4 ni R^5 y R^6 juntos forman =O.

45

Realización 496. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 495, en la que

(a) cuando R^1 es H, R^2 no es ni arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ni heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ,

(b) cuando R^2 es H, R^1 es ni opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ni heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ,

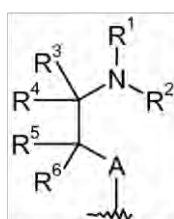
50

(c) R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 no son -NHR²², -NHR²³, -SO₂NHR²², -SO₂NHR²³, -C(=O)NHR²², o -C(=O)NHR²³, en que R^{22} y R^{23} son o bien arilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{59} o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más R^{59} , y

(d) R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 no contienen un grupo de fórmula -NHR, -SO₂NHR, o -C(=O)NHR, en donde R es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

55

Realización 497. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 496, en que el grupo de la fórmula

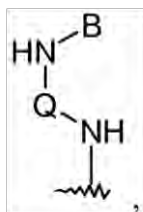


60

65

no forman juntos un grupo de la fórmula

5



10

donde

15

B es un arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Q es una cadena C1-4alquilidene en que cada unidad de metileno de dicho Q está sustituido con R^2 y R^2 , y hasta dos unidades de metileno no adyacentes de dicho Q se reemplazan opcionalmente e independientemente por $-SO_2$ o $-C(=O)$;

20

cada R^2 se selecciona independientemente de H, $-OH$, alquilo C1-10, C1-10 alifático, (C1-10 alifático) $-NH-$ (C1-10 alifático); $-O-$ (C1-10 alifático); $-NH_2$, $-NH$ (C1-10 alifático), $-N$ (C1-10 alifático) $_2$, $-C(=O)R$, arilo, o heteroarilo, en que dicho alifático, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido;

cada R^2 se selecciona independientemente de H y un grupo opcionalmente sustituido C1-10 alifático; y

R se selecciona de un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C1-10, arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo;

25

en que para el propósito de esta realización, se aplican las siguientes definiciones:

"Cadena de alquilidene" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificado que puede estar completamente saturado o tener una o más unidades de saturación de las Naciones Unidas y tiene dos puntos de unión al resto de la molécula;

30

"Grupo alifático" o "alifático" significa una cadena de hidrocarburo C1-C8 no sustituido de cadena lineal o ramificada, sustituida o que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico C3-C8 o bicíclico C8-C12 hidrocarbonado que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros.

35

Realización 498. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 497, en que R^8 ni es arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} ni heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} .

Realización 499. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 498, en donde:

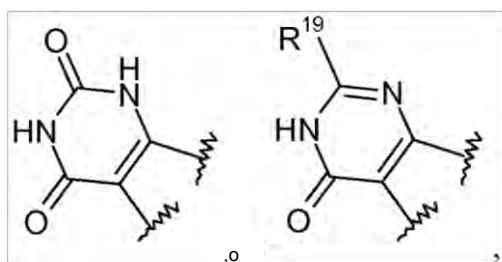
40

(A) cuando R^9 es $-NH_2$, R^{10} no es $-C(=O)NH_2$;

(B) cuando R^9 es $-NHC(=S)NHCOPh$, R^{10} no es $-C(=O)OR^{20}$, en donde R^{20} es alquilo opcionalmente sustituido con R^{49} ; y

(c) R^9 y R^{10} , junto con los átomos enlaza, no forman un grupo de la fórmula

45



50

55

en que R^{19} es como se define en el presente documento.

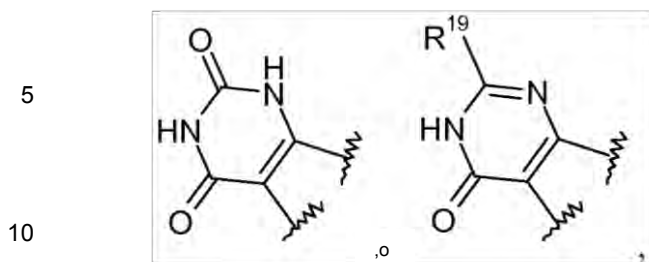
Realización 500. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 499, en donde:

60

(a) cuando R^9 es $-NH_2$, R^{10} no es $-C(=O)NH_2$; y

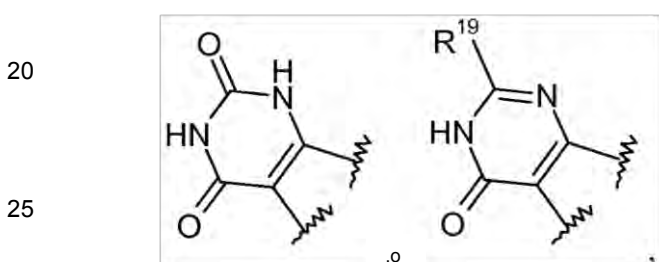
(b) R^9 y R^{10} , junto con los átomos enlaza, no forman un grupo de la fórmula

65



en que R^{19} es como se define en el presente documento.

15 Realización 501. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 500, en que R^9 y R^{10} , junto con los átomos enlaza, no forman un grupo de la fórmula



en que R^{19} es como se define en el presente documento.

30 Realización 502. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 501, en que ni R^1 y R^2 ni R^1 y R^3 , junto con los átomos a los que enlaza, formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} o un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} , en que R^{19} es como se define en el presente documento.

Realización 503. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 502, en que R^{10} no es $-CN$, arilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} , heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} , o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R^{19} , en que R^{19} es como se define en el presente documento.

35 Realización 504. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 503, en que R^9 es ni $-NH_2$ ni $-OH$ cuando R^{10} es $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, o $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, en que R^{20} , R^{22} , y R^{23} son como se definen en el presente documento.

Realización 505. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 504, en que cuando
 40 (a) R^9 se elige entre H, alquilo C1-C₆, cicloalquilo C3-C7 y $-(CH_2)_{n1}-R^{411}$ en que el subíndice n1 es un número entero de 0 a 3 y R^{411} se selecciona de alcoxi C1-C₆, alquilo C1-C₆alquilotio, mono- o di-(C1-C₆alquilo)amino, amino, fenilo, piridilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, y tienilo, en que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, N3, NO₂, CN, alquilo C1-C₆, OR⁴¹², N (R⁴¹²)₂, CO₂R⁴¹² y CON (R⁴¹²)₂, en que cada R⁴¹² es independientemente H o C1-C₆alquilo; y

45 (b) R^{10} se selecciona de entre $-R^{401}$, $-OR^{401}$, $-SR^{401}$, $-N(R^{410})R^{401}$, $-C(=O)R^{401}$, y $-CH(OH)R^{401}$, en que R^{410} se selecciona de H, alquilo C1-C₆ y $C(=O)$ alquilo C1-C₆; y R^{401} se selecciona de entre H, halo, CN, NO₂, N3, alquilo C1-C₆, cicloalquilo C3-C7, $-C(R^{413})=C(R^{413})-2-C\equiv CR^{413}$ o $-(CH_2)_{n2}-R^{414}$; en que cada R⁴¹³ se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo C1-C₆, cicloalquilo C3-C7, $(CH_2)_{n2}-R^{414}$ y $C(O)-(CH_2)_{n2}-R^{414}$; y en donde cada n2 subíndice es independientemente un número entero de 0 a 3 y cada R⁴¹⁴ se selecciona independientemente entre alcoxi C1-C₆, alquilo C1-C₆alquilotio, mono- o di-(C1-C₆)amino, amino, fenilo, piridilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, y tienilo, en que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo NO₂, N3, CN, alquilo (C1-C₆), OR⁴¹⁵, N (R⁴¹⁵)₂, CO₂R⁴¹⁵ y CON(R⁴¹⁵)₂, en que cada R⁴¹⁵ es independientemente H o alquilo C1-C₆; y en que cualquier porción de alquilo o cicloalquilo de R⁴⁰¹ están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes de F;

R^1 y R^{11} , junto con los átomos que los unen, no forman un heterocicloalquilo de 6-7 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más R^{19} , en que R^{19} es como se define en el presente documento.

Realización 506. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 504, en que cuando

60 (a) R^9 se elige entre H, alquilo C1-C₆, cicloalquilo C3-C7 y $-(CH_2)_{n1}-R^{411}$ en que el subíndice n1 es un número entero de 0 a 3 y R^{411} se selecciona de alcoxi C1-C₆, alquilo C1-C₆alquilotio, mono- o di-(alquilo C1-C₆)amino, amino, fenilo, piridilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, y tienilo, en que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, N3, NO₂, CN, alquilo C1-C₆, OR⁴¹², N (R⁴¹²)₂, CO₂R⁴¹² y CON (R⁴¹²)₂, en que cada R⁴¹² es independientemente H o alquilo C1-C₆; y

(b)R¹⁰ se selecciona de entre -R⁴01, -OR⁴01, -SR⁴01, -N (R⁴10)R⁴01, -C(=O)R⁴01, y-CH (OH)R⁴01, en que R⁴10 se selecciona de H, alquilo C1-C₆ y C(=O)alquilo C1-C₆; y R⁴01 se selecciona de entre H, halo, CN, NO₂, N₃, alquilo C1-C₆, cicloalquilo C3-C₇, -C(R⁴13) = C(R⁴13) 2, -C≡CR⁴13 o - (CH₂) n₂-R⁴14; en que cada R⁴13 se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo C1-C₆, cicloalquilo C3-C₇, (CH₂) n₂-R⁴14 y C(O) - (CH₂) n₂-R⁴14; y en donde cada n₂ subíndice es independientemente un número entero de 0 a 3 y cada R⁴14 se selecciona independientemente entre alcoxi C1-C₆, alquilo C1-C₆alquilothio, mono- o di- (C1-C₆) amino, amino, fenilo, piridilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, y tienilo, en que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo NO₂, N₃, CN, alquilo (C1-C₆), OR⁴15, N (R⁴15) 2, CO₂R⁴15 y CON (R⁴15) 2, en que cada R⁴15 es independientemente H o alquilo C1-C₆; y en que cualquier porción alquilo o cicloalquilo de R⁴01 están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes de F;

R¹ y R¹¹, junto con los átomos a los que enlaza, no forman un heterocicloalquilo de 6-7 miembros opcionalmente sustituido por 1-4 R⁴03, en que cada R⁴03 se selecciona independientemente de alquilo C1-C₆, cicloalquilo C3-C₇, - (CH₂) n₄-R⁴19 y -C(O) - (CH₂) n₄-R⁴19; en que el subíndice n₄ es un número entero de 0 a 4 y cada R⁴19 se selecciona independientemente entre alcoxi C1-C₆, alquilo C1-C₆alquilothio, mono- o di- (C1-C₆)amino, amino, fenilo, piridilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, y tienilo, en que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, N₃, NO₂, CN, alquilo C1-C₆, -OR⁴20, -N (R⁴20) 2, CO₂R⁴20 y CON (R⁴20) 2, en que cada R⁴20 es independientemente H o alquilo C1-C₆; y en que cualquier porción alquilo o cicloalquilo de R⁴03 están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes F.

Realización 507. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 504, en la que R¹ y R¹¹, junto con los átomos a los que enlaza, no forman un heterocicloalquilo de 6-7 miembros opcionalmente sustituido por 1-4 R⁴03, en que cada R⁴03 es independientemente elegido de C1-C₆, cicloalquilo C3-C₇, - (CH₂) n₄-R⁴19 y -C(O) - (CH₂) n₄-R⁴19; en que el subíndice n₄ es un número entero de 0 a 4 y cada R⁴19 se selecciona independientemente entre alcoxi C1-C₆, alquilo C1-C₆alquilothio, mono- o di- (C1-C₆) amino, amino, fenilo, piridilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, y tienilo, en que cada uno de los anillos está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, N₃, NO₂, CN, alquilo C1-C₆, -OR⁴20, -N (R⁴20) 2, CO₂R⁴20 y CON (R⁴20) 2, en que cada R⁴20 es independientemente H o alquilo C1-C₆; y en que cualquier porción alquilo o cicloalquilo de R⁴03 están opcionalmente sustituidos con de uno a cinco sustituyentes F.

Realización 508. El compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1 a 504, en la que R¹ y R¹¹, junto con los átomos a los que enlaza, no forman un heterocicloalquilo de 6-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁹, en que R¹⁹ es como se define en el presente documento.

[0017] Las Realizaciones anteriores incluyen las sales de los compuestos ácidos y básicos de fórmula (I). Preferiblemente, las sales sean farmacéuticamente aceptables. Farmacéuticamente sales de adición ácida aceptables de compuestos básicos de fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico y fósforo, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxí alcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, y ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Por tanto, tales sales incluyen, pero no se limitan a, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, nesulfonato toluenosulfónico, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, y metanosulfonato. Véase, por ejemplo, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66: 1-19.

[0018] Las sales de adición de ácido se pueden preparar poniendo en contacto un compuesto de fórmula (I) con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de manera convencional. La forma de base libre del compuesto de fórmula (I) se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de la manera convencional.

[0019] Las sales de bases farmacéuticamente aceptables de compuestos ácidos de fórmula (I) se forman con metales o aminas, tales como hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, o de aminas orgánicas. Ejemplos de metales usados como cationes incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, magnesio, y calcio. Ejemplos de aminas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina (etano-1,2-diamina), N-metilglucamina, y procaína. Véase, por ejemplo, Berge et al, "Pharmaceutical Salts", J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66: 1-19.

[0020] Las sales de base se pueden preparar poniendo en contacto un compuesto de fórmula (I) con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera convencional. La forma de ácido del compuesto de fórmula (I) se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido de manera convencional.

[0021] Algunos compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, e isómeros geométricos. Los isómeros geométricos incluyen compuestos de la presente invención que tienen grupos de alqueno, que pueden existir como conformaciones entgegen o zusammen,

en cuyo caso todas las formas geométricas de los mismos, tanto entgegen y zusammen, cis y trans, y sus mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención tienen grupos cicloalquilo, que pueden estar sustituidos en más de un átomo de carbono, en cuyo caso todas las formas geométricas de los mismos, tanto cis como trans, y sus mezclas, están dentro del alcance de la presente invención.

5 Todas estas formas, incluyendo (R), (S), epímeros, diastereómeros, cis, trans, syn, anti, (E), (Z), tautómeros, y sus mezclas, están incluidos en los compuestos de la presente invención.

[0022] Los compuestos de la presente invención pueden estar en cualquier forma física, incluyendo los sólidos amorfos o cristalinos en cualquier forma polimórfica, en cualquier estado de pureza. formas polimórficas cristalinas incluyen formas no solvatadas así como en formas solvatadas, tales como las formas hidratadas.

10

III. Composiciones farmacéuticas

[0023] Se describe en el presente documento son composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera de las Realizaciones anteriores (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)O una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), junto con un vehículo excipiente farmacéuticamente aceptable. Para la preparación de una composición farmacéutica de un compuesto de la presente invención, excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Un excipiente puede ser una o más sustancias que pueden actuar como, por ejemplo, un vehículo, diluyente, agente aromatizante, aglutinante, conservante, agente de desintegración de la tableta, o un material encapsulante. La composición farmacéutica puede contener dos o más compuestos de la presente invención (por ejemplo, dos formas de sales diferentes de un compuesto de fórmula (I), se pueden utilizar juntos en la misma composición farmacéutica). Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)O una forma farmacéuticamente aceptable de sus sales. En una realización, la composición contiene una cantidad de un compuesto de fórmula (I)O una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo eficaz para tratar una atípica la proteína quinasa C(aPKC) trastorno pendiente-DE-o condición. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención causará una disminución en los síntomas o indicios de enfermedad asociada con un trastorno aPKC dependiente como se mide cuantitativamente o cualitativamente. La composición también puede contener, además de un compuesto de fórmula (I)O una forma farmacéuticamente aceptable sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, otro compuesto terapéutico, tal como un compuesto útil en el tratamiento del cáncer.

15

20

25

30

[0024] Un compuesto de la presente invención se pueden formular como una composición farmacéutica en cualquier forma de suministro, tal como un jarabe, un elixir, una suspensión, un polvo, un gránulo, un comprimido, una cápsula, una pastilla, un trocisco, una solución acuosa, una crema, una pomada, una loción, un gel, una emulsión, etc. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Preferiblemente, la composición farmacéutica es un comprimido o cápsula. En una realización, la composición farmacéutica es un comprimido. En otra realización, la composición farmacéutica es una cápsula.

35

[0025] En los polvos, el excipiente puede ser un sólido fiNombrente dividido en una mezcla con un componente activo fiNombrente dividido (es decir, compuesto de la presente invención). En los comprimidos, el componente activo se puede mezclar con un excipiente que tiene las propiedades aglutinantes necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los excipientes adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina,

40

45

[0026] Almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares.

[0027] La composición farmacéutica contiene preferiblemente de 1% a 95% (w / w) del compuesto activo (es decir, compuesto de la presente invención). Más preferiblemente, la composición farmacéutica contiene de 5% a 70% (w / w) del compuesto activo.

50

[0028] Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se puede fundir y el componente activo dispersa homogéneamente en ella, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se puede entonces verter en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y de ese modo se solidifica.

55

[0029] Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral, tales como, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, intradérmica y subcutánea, incluyen, soluciones acuosas y no acuosas isotónicas estériles de inyección, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. En la práctica de esta invención, las composiciones se pueden administrar, por ejemplo, por infusión intravenosa, por vía oral, tópica, intraperitoneal, intravesical o intratecal. Las formulaciones de compuestos pueden presentarse en dosis unitarias o recipientes cerrados de dosis múltiples, tales como ampollas y viales. Las soluciones inyectables y suspensiones se pueden

60

65

preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

[0030] Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede hacer en formulaciones en aerosol (por ejemplo, pueden ser "nebulizado") para administrarse por inhalación. Las formulaciones en aerosol se pueden colocar en propelentes presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares.

[0031] Los excipientes farmacéuticamente aceptables se determinan en parte por la composición particular que se administra, así como por el método particular usado para administrar la composición. En consecuencia, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas de la presente invención (véase, por ejemplo, Remington: La Ciencia y Práctica de Farmacia, 20^a ed, Gennaro et al. Eds., Lippincott Williams y Wilkins, 2000).

[0032] La cantidad de componente activo en una composición farmacéutica puede ser variada o ajustada a partir de, por ejemplo, 1 mg a 1000 mg, 5 mg a 500 mg, 10 mg a 300 mg, o 25 mg a 250 mg, de acuerdo a lo particular la aplicación y el tamaño deseado de la forma de dosificación.

[0033] La dosis administrada a un sujeto es preferiblemente suficiente para inducir una respuesta terapéutica beneficiosa en el sujeto con el tiempo. La dosis beneficiosa puede variar de un sujeto a otro dependiendo de, por ejemplo, la condición del sujeto, el peso corporal, área de superficie, y la susceptibilidad efecto secundario. La administración se puede lograr a través de dosis únicas o divididas.

IV. Método de tratamiento

[0034] Se describe aquí un método de tratamiento de un trastorno o afección aPKC dependiente en un sujeto que comprende: administración al sujeto de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las Realizaciones anteriores o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto descrito en este documento es un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las Realizaciones anteriores o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de un trastorno o afección aPKC dependiente en un sujeto. En otro aspecto, se da a conocer en el presente documento es un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las Realizaciones anteriores o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección aPKC dependiente en un sujeto. Preferiblemente, el compuesto se administra al sujeto como una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el compuesto es la administración al sujeto de una cantidad farmacéuticamente aceptable. En una realización, la condición aPKC dependiente o trastorno es cáncer. En otra realización, la afección aPKC dependiente se selecciona del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma de células escamosas (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de esófago), leucemia, cáncer de próstata, linfoma no de Hodgkin (por ejemplo, linfoma folicular), cáncer endometrial, cáncer de pulmón y cáncer de mama.

[0035] El trastorno o afección dependiente de aPKC se pueden tratar profilácticamente, usando de forma aguda o crónica compuestos de la presente invención, dependiendo de la naturaleza del trastorno o condición. Típicamente, el sujeto en cada uno de estos métodos es humano, aunque otros mamíferos también pueden beneficiarse de la administración de un compuesto de la presente invención.

[0036] También se describe aquí un método para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las Realizaciones anteriores o una forma farmacéuticamente aceptable de sus sales. En otro aspecto, se describe aquí un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las Realizaciones anteriores o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo en un sujeto. En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las Realizaciones anteriores o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto. Preferiblemente, el compuesto se administra al sujeto en una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el compuesto se administra al sujeto en una cantidad farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo es aPKC-dependiente. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer. En ciertas realizaciones, el trastorno proliferativo se selecciona de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma de células escamosas (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de esófago), leucemia, cáncer de próstata, linfoma no Hodgkin de (por ejemplo, linfoma folicular), cáncer endometrial, cáncer de pulmón y cáncer de mama.

[0037] El trastorno proliferativo puede ser tratado profilácticamente, de forma aguda o crónica utilizando un compuesto de la presente invención, dependiendo de la naturaleza del trastorno o condición. Típicamente, el sujeto en cada uno de estos métodos es humano, aunque otros mamíferos también pueden beneficiarse de la administración de un compuesto de la presente invención.

[0038] En las aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la presente invención se pueden preparar y administrar en una amplia variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal, o intraperitonea. También, los compuestos descritos en este documento pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía transdérmica. En otra realización, los compuestos de la presente invención se suministran por vía oral. Los compuestos también se pueden administrar por vía rectal, bucal o por insuflación.

[0039] La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia del practicante. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día, si se desea. Una dosis típica es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día, tal como de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg por día. En ciertas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg por día, tal como aproximadamente 25 mg a aproximadamente 250 mg por día.

V. Química

20 Abreviaturas

[0040] Por conveniencia, las siguientes abreviaturas comunes se utilizan en este documento: LCMS para Cromatografía Líquida - Espectrometría de Masas.

- 25 HPLC para Cromatografía Líquida de Alta Presión.
NMR para Resonancia Magnética Nuclear.
RT para Tiempo de Retención.
MI Ion Molecular
h para hora
30 min para minutos
AlCl₃ para cloruro de aluminio
BBR³ para tribromuro de boro
Boc para terc-butoxicarbonilo
cataCXium C para trans-Bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil] dipaladio(II).
35 Cs₂CO₃ para carbonato de cesio
CuI para yoduro de cobre (I)
DAST por trifluoruro de dietilaminoazufre
DBU para 1,8-diazabicyclo (5,4,0) undec-7-eno
DMAP para 4- (dimetilamino) piridina
40 DCE para el 1,1-dicloroetano o cloruro de etilideno
DCM para diclorometano o cloruro de metileno
DEA de dietanolamina
DIPEA para N, N, -di-isopropietilamina, base de Hunig
DMA para N, N-dimetilacetamida
45 DMF para N, N-dimetilformamida
DMSO para dimetilsulfóxido.
Et₃N de trietilamina
EtOH para el alcohol etílico, etanol
HCl para ácido clorhídrico
50 H₂SO₄ ácido sulfúrico
KOH para hidróxido de potasio
MW para microondas
mCPBA de ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH para el alcohol de metilo, metanol
55 Mo (CO) 6 para hexacarbonilo de molibdeno
MP-BH₄ para trietilamonio macroporoso borohidruro metil poliestireno
NaOH para hidróxido de sodio
Na₂CO₃ para el carbonato de sodio
Na₂SO₄ para sulfato de sodio
60 NaOAc para el acetato de sodio
NaOtBu de t-butóxido sódico
NMP para 1-metil-2-pirolidinaona
NMM para N-metilmorfolina
Pd (dba) 2 para Bis paladio (dibencilidenacetona)
65 Pd (OAc) 2 para diacetato de paladio
Pd (Ph₃) 4 de tetraquis (trifenilfosfina) paladio

Pd (PPh₃)₂Cl₂ para Bis dicloruro de paladio (trifenilfosfina)(II)

POCl₃ para oxiclورو de fósforo

PPh₃ de trifenilfosfina

PS-TsCl para el cloruro de sulfonilo de poliestireno

5 PS-PPh₃-Pd para el poliestireno trifenilfosfina-Pd (0)

SCX-2 de un sorbente a base de sílice con un grupo funcional ácido propilsulfónico unido químicamente TBAF para fluoruro de tetra-n-butilamonio

TBDMS para terc-butildimetilsililo

TCA para el ácido tricloroacético

10 TFA para ácido trifluoroacético

THF para tetrahidrofurano

TMS azida para azida trimetilsilil

Xantphos por 4,5-bis (difenilfosfina) -9,9-dimetilxanteno

XPhos de 2-diciclohexilfosfina-2', 4', 6'-triiopropil-bifenilo

15

NMR

20 **[0041]** Los espectros de NMR de protón se registran usando una máquina de Bruker AMX-300 NMR a 300 MHz o una máquina de Bruker Avance NMR a 400 MHz. Los cambios se indican en valores de ppm con relación a un patrón interno de tetrametilsilano (TMS)O disolvente prótico residual. Las siguientes abreviaturas se usan para describir los patrones de división: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), dd (doble doblete), dt (doble triplete), br (amplio).

Métodos LCMS

25

[0042] Las muestras analizadas por Cromatografía Líquida de Alta-espectrometría de masas emplean las siguientes condiciones.

Método 1

30

[0043] Método 1 empleó bombas Gilson 306, mezclador Gilson 811C, módulo manométrico Gilson 806, y Gilson UV / VIS 152 a detector de longitud de onda 254 nm. El espectrómetro de masas fue un Finnigan AQA y la columna utilizada fue un SunFire Waters, tamaño de poro de 5 µm, C18 de dimensiones de 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl. La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%. La tasa de flujo de eluyente era 1,5 mL / min, utilizando 95% de agua: 5% de acetonitrilo, se cambió linealmente a 5% de agua: 95% de acetonitrilo durante 5,5 minutos y luego se mantuvo a esta mezcla durante 2 minutos.

35

Método 2

40

[0044] Método 2 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2525 y un detector de red de diodos Waters 2996. La detección se llevó a cabo entre 210 nm y 650 nm. El espectrómetro de masas fue un Waters Micromass ZQ y la columna utilizada fue una SunFire Waters, 5 mm de tamaño de poro, C18 dimensiones de 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl. La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%. La tasa de flujo de eluyente era 1,5 mL / min, utilizando 95% de agua: 5% de acetonitrilo, se cambió linealmente a 5% de agua: 95% de acetonitrilo durante 5,5 minutos y luego se mantuvo a esta mezcla durante 2 minutos.

45

Método 3

50

[0045] Método 3 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2525 y un detector Waters 2487 UV (sola longitud de onda de 254 nm). El espectrómetro de masas fue un Waters Micromass ZQ y la columna utilizada fue una SunFire Waters, tamaño de poro 5 µm, C18 de dimensiones de 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue de 10 l.

55

La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%. La tasa de flujo de eluyente era 1,5 ml / min, utilizando 95% de agua: 5% de acetonitrilo, se cambió linealmente a 5% de agua: 95% de acetonitrilo durante 5,5 minutos y luego se mantuvo a esta mezcla durante 2 minutos.

Método 4

60

[0046] Método 4 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2545 con válvulas que dirigen a las diferentes columnas y un detector de red de diodos Waters 2996. La detección se llevó a cabo entre 210 nm y 650 nm. El espectrómetro de masa utilizado fue un Waters 3100 que detectó masas entre 100 y 700 g / mol. La columna utilizada fue un XBridge, 5 tamaño de poro micra, C18, 50x4.60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl de una solución (alrededor de 1 mg / ml). El caudal fue de 1,5 ml / min y las fases móviles de pH del agua de 0,03% de hidróxido de amonio 10)(3 ml / 101) y acetonitrilo hidróxido de amonio 0,03% (3 ml / 101). La elución se inició a 95%

65

de agua: 5 % de acetonitrilo aumento gradual hasta 5% de agua: 95% de acetonitrilo durante 5,50 minutos. El nivel de eluyente fue devuelto a las condiciones de partida de 95% de agua: 5% de acetonitrilo durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de que se inyecta la muestra siguiente. La carrera duró 7 minutos en total.

5

Método 5

[0047] Método 5 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2525 con válvulas que dirigen a las diferentes columnas y un detector UV Waters 2487. La detección se realiza entre a 254 nm. El espectrómetro de masas utilizado fue un Waters Micromass ZQ que detectó masas entre 100 y 700 g / mol. La columna utilizada fue una micra de tamaño de poro SunFire, 5, columna C18 de dimensiones se utilizó 50x4.60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl de una solución (alrededor de 1 mg / ml). El caudal fue de 1,5 ml / min y las fases móviles de agua y metanol contenía ácido fórmico al 0,1%. La elución se inició a 85% de agua: 15% de metanol de aumento gradual hasta 15% de agua: 85% de metanol durante 4,5 minutos, se llevaron a cabo estas condiciones durante 1 minuto antes de que el nivel de eluyente se volvió a las condiciones de partida de 85% de agua: 15% metanol más de 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de que se inyecta la muestra siguiente. La carrera duró 7 minutos en total.

10

15

Método 6

[0048] Método 6 empleados Waters 515 bombas, un mezclador Waters 2545 con válvulas que dirigen a las diferentes columnas y un detector de red de diodos Waters 2996. La detección se realiza entre 210 nm y 650 nm. El espectrómetro de masas utilizado fue un Waters 3100 que detectó masas entre 100 y 700 g / mol. La columna utilizada fue una micra de tamaño XBridge, 5 poro, C18, 50x4.60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl de una solución (alrededor de 1 mg / ml). El caudal fue de 1,5 ml / min y las fases móviles de pH del agua de 0,03% de hidróxido de amonio 10)(3 ml / 101) y methanol0.03% de hidróxido de amonio (3 ml / 101) .La elución se inició a 85% de agua: 15% de metanol aumento gradual hasta 15% de agua: 85% de metanol durante 4,5 minutos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1 minuto antes de que el nivel de eluyente fue devuelto a las condiciones iniciales de 85% de agua: metanol al 15% durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de que se inyecta la muestra siguiente. La carrera duró 7 minutos en total.

20

25

30

Método 7

[0049] Método 7 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2545 con válvulas que dirigen a las diferentes columnas y un detector UV Waters 2487. La detección se realizó a 254 nm. El espectrómetro de masas utilizado fue un Waters Micromass ZQ que detectó masas entre 100 y 700 g / mol. La columna utilizada fue una micra de tamaño de poro SunFire, 5, columna C18 de dimensiones se utilizó 50x4.60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl de una solución (alrededor de 1 mg / ml). El caudal fue de 1,5 ml / min y las fases móviles de agua y metanol contenía ácido fórmico al 0,1%. La elución se inició a 85% de agua: 15% de metanol aumento gradual hasta 15% de agua: 85% de metanol durante 4,5 minutos, se llevaron a cabo estas condiciones durante 1 minuto antes de que el nivel de eluyente se volvió a las condiciones de partida de 85% de agua: 15 % de metanol durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de que se inyecta la muestra siguiente. La carrera duró 7 minutos en total.

35

40

45

Método 8

[0050] Método 8 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2525 con válvulas que dirigen a las diferentes columnas y un detector UV Waters 2487. La detección se realizó a 254 nm. El espectrómetro de masas utilizado fue un Waters Micromass ZQ que detectó masas entre 100 y 700 g / mol. La columna utilizada fue una micra de tamaño de poro SunFire, 5, columna C18 de dimensiones se utilizó 50x4.60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl de una solución (alrededor de 1 mg / ml). El caudal fue de 1,5 ml / min y las fases móviles de agua y metanol contenía ácido fórmico al 0,1%. La elución se inició a 85% de agua: 15% de metanol aumento gradual hasta 15% de agua: 85% de metanol durante 3 minutos, se llevaron a cabo estas condiciones durante 2,5 minutos antes de que el nivel de eluyente se volvió a las condiciones de partida de 85% de agua: 15 % de metanol durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de la siguiente muestra fue injected. La carrera duró 7 minutos en total.

50

55

Método 9

[0051] Método 9 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2545 con válvulas que dirigen a las diferentes columnas y un detector UV Waters 2487. La detección se realizó a 254 nm entre. El espectrómetro de masas utilizado fue un Waters Micromass ZQ que detectó masas entre 100 y 700 g / mol. La columna utilizada fue una micra de tamaño XBridge, 5 poro, C18, 50x4.60 mm. El volumen de inyección fue de 10 µl de una solución (alrededor de 1 mg / ml). El caudal fue de 1,5 ml / min y las fases móviles de pH del agua de 0,03% de hidróxido de amonio 10)(3 ml / 101) y metanol 0.03% de hidróxido de amonio (3 ml / 101). La elución se inició a 85% de agua:

60

65

15% de metanol de aumento gradual hasta 15% de agua: 85% de metanol durante 4,5 minutos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1 minuto antes de que el nivel de eluyente fue devuelto a las condiciones iniciales de 85% de agua: metanol al 15% durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de la siguiente muestra se inyectó. La carrera duró 7 minutos en total.

5

Método 10

[0052] Los resultados de LCMS se obtuvieron en uno de los dos instrumentos. El análisis LCMS se realizó en un Waters Aquity Ultra Performance LC con una columna de 2,1 mm x 50 mm Waters Aquity UPLC BEH C18 1.7 μm . La temperatura de la columna de destino era 45 ° C, con un tiempo de ejecución de dos (2) minutos, con un caudal de 0.600 ml / min, y una mezcla de disolvente de 5% (0,1% ácido fórmico / agua): 95% (acetonitrilo / 0,1% de ácido fórmico). Los datos de espectrometría de masas se adquirió en un Micromass LC-ZQ 2000 cuadrupolo espectrómetro de masas. Alternativamente, el análisis de LCMS se realizó en una trampa de iones 200 Bruker Esquire.

10

15

Métodos de HPLC preparativo

[0053] Las muestras purificadas mediante Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento dirigidas por espectrometría de masas emplearon las siguientes condiciones.

20

Método A

[0054] El método A empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2525 y un detector UV Waters 2487 (sola longitud de onda de 254 nm). El espectrómetro de masas fue un Waters Micromass ZQ y la columna utilizada fue una SunFire Waters, 5 μm de tamaño de poro, C18 dimensiones de 50 x 19 mm. El volumen de inyección fue de hasta 500 μl de solución a una concentración máxima de 50 mg / mL. La fase móvil consistió en una mezcla de agua y acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,1%. La tasa de flujo de eluyente era 25 ml / min usando 95% de agua, 5% de acetonitrilo, cambiando linealmente durante 5.3 minutos a 95% de acetonitrilo, 5% de agua, y mantener durante 0,5 minutos.

25

30

Método B

[0055] El método B empleó Waters 515 bombea un mezclador Waters 2545 con válvulas que dirigen a las diferentes columnas y un detector de red de diodos Waters 2996. La detección se llevó a cabo entre 210 nm y 650 nm. El espectrómetro de masas utilizado fue un Waters 3100 que detectó masas entre 100 y 700 g / mol. La columna utilizada fue una micra de tamaño de poro XBridge, 5, C18, 50x19 mm. El volumen de inyección fue elegido por el usuario y puede ser de hasta 500 μl de la solución (50 mg max / ml). El caudal fue de 25 ml / min y las fases móviles de pH del agua de hidróxido de amonio 10 0,03% (3 ml / 101) y acetonitrilo hidróxido de amonio 0,03% (3 ml / 101). La elución se inició a 95% de agua: 5% de acetonitrilo el aumento gradual hasta 5% de agua: 95% de acetonitrilo durante 5,30 minutos. El nivel de eluyente fue devuelto a las condiciones de partida de 95% de agua: 5% de acetonitrilo durante 0,6 minutos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de que se inyecta la muestra siguiente. La carrera duró 7 minutos en total.

35

40

Métodos analíticos de HPLC

45

Método X

[0056] Método X emplea elución en gradiente (0 a 100%) de acetonitrilo (que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético): agua (conteniendo 0,1% de ácido trifluoroacético) durante cinco minutos en un 4,6 mm X 75 (2,5 micrómetros) Zorbax XDB-C8 la columna a 2,5 ml / min en una Agilent 1100 serie HPLC.

50

Síntesis

[0057] Varios métodos para la síntesis química de 4-sustituido-2- (piridina-4-il)-tieno [2,3-d] pirimidina ("compuestos 4PT23P") y 4-sustituido-2- (piridina-4-il)-tieno compuestos de pirimidina [3,2-d] ("compuestos 4PT32P") de la presente invención se describen en el presente documento. Estos y / u otros métodos bien conocidos se pueden modificar y/o adaptar de maneras conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, los compuestos son de origen comercial o fácilmente sintetizados por métodos estándar bien conocidos para un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

55

60

[0058] Se entiende que los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son sólo para fines ilustrativos y que varias modificaciones o cambios a la luz de los mismos se sugerirán a los expertos en la técnica y han de incluirse dentro del espíritu y alcance de esta invención. Transformaciones químicas específicas se indican en los esquemas siguientes y un experto en la técnica apreciará que una variedad de diferentes reactivos pueden ser usados en lugar de los enumerados. Reemplazos comunes para tales reactivos se pueden encontrar en textos tales

65

como "Enciclopedia de reactivos para la síntesis orgánica" Leo A. Paquette, John Wiley & Son Ltd (1995)O "Transformaciones orgánicas comprehensivas: Una guía a preparativos de grupo funcional" Richard C. Larock. Wiley-VCH y "Aplicaciones de reacciones nombradas estratégicas en Síntesis Orgánica" Kurti y Czako, Elsevier, 2005 y las referencias citadas en el mismo.

5

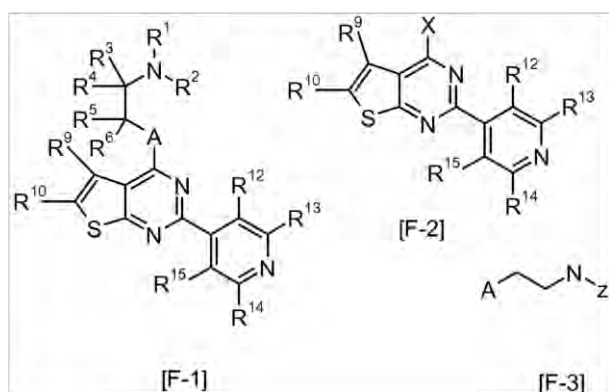
Compuestos 4PT23P

[0059] En un método, los compuestos de fórmula [F-1] (en la que A =NH o N alquilo) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [F-2] (donde X es un halógeno tal como cloro o sulfonato) con un compuesto de fórmula [F-3] (donde a es NH o NH₂ y Z en el nitrógeno terminal es H, alquilo o un grupo de nitrógeno adecuado protector, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc) en un disolvente adecuado tal como DMF en presencia de una base adecuada tal como trietilamina.

15

20

25

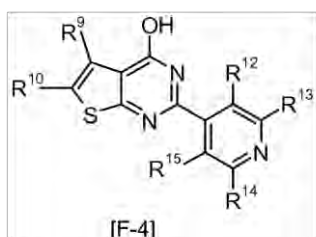


30 La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada, por ejemplo 40 ° C. Cuando Z es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc, los compuestos de fórmula [F-1] se preparan mediante una reacción de desprotección adecuado. Por ejemplo: en la que Z es una reacción de grupo protector Boc con un ácido tal como TFA en un disolvente adecuado tal como DCM. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente. En un enfoque, los compuestos de fórmula [F-1] (en la que A es O) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [F-2] (donde X es un halógeno tal como cloro o sulfonato) con un compuesto de la fórmula [F-2] (donde a =OH y Z en el nitrógeno terminal es H, alquilo o un grupo de nitrógeno adecuado protector, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc) en un disolvente adecuado tal como DMA en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente. Cuando Z es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc, los compuestos de fórmula [F-1] se preparan mediante una reacción de desprotección adecuado. Por ejemplo: en la que Z es una reacción de grupo protector Boc con un ácido tal como TFA en un disolvente adecuado tal como DCM. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente.

45 [0060] En un método, los compuestos de fórmula [F-2] (donde X es un halógeno tal como cloro) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [F-4] con un agente de halogenación adecuado tal como oxiclورو de fósforo. La reacción se realiza adecuadamente a temperatura elevada tal como 125 ° C. Los compuestos de fórmula [F-2] (donde X es un sulfonato) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [F-4] con un cloruro de sulfonilo adecuadamente sustituido tal como cloruro de 2,4,6-triisopropilbenzenosulfonyl en un disolvente adecuado tales como DMA en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente.

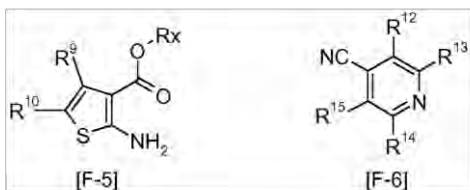
55

60



[0061] En un método, los compuestos de fórmula [F-4] se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [F-5] (donde Rx es un grupo alquilo tal como metilo o etilo) con un compuesto de fórmula [F-6] en un disolvente adecuado tal como dioxano con una base adecuada tal como potasio-terc-pentilato. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente.

65



5

10

[0062] En un método, los compuestos de fórmula [F-5] se preparan por reacción de un derivado de cetona de fórmula [F-7] (donde Rx1 y Rx2 son H, alquilo, arilo o forman un anillo saturado cíclico) con un derivado de ácido cianoacético de la fórmula [F-8] (donde Rx es un grupo alquilo tal como metilo o etilo) con azufre elemental en presencia de una base tal como morfolina en un disolvente adecuado tal como etanol. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada, por ejemplo 80 a 90 ° C.

15



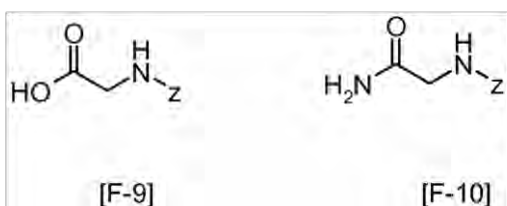
20

25

[0063] En un método, los compuestos de fórmula [F-3] (en la que A es OH) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [F-9] (en la que Z en el nitrógeno terminal es H, alquilo o un átomo de nitrógeno protectores adecuados grupo, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc) con un agente reductor tal como complejo de borano-THF en un disolvente adecuado tal como THF. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura baja, por ejemplo, 0 ° C. En un enfoque, los compuestos de fórmula [F-3] (donde A es NH₂) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [F-10] (en la que Z en el nitrógeno terminal es H, alquilo o un átomo de nitrógeno adecuado grupo protector, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc) con un agente reductor tal como complejo de borano-THF en un disolvente adecuado tal como THF. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura baja, por ejemplo, 0 ° C. En un enfoque, los compuestos de fórmula [F-10] se preparan haciendo reaccionar compuestos de la fórmula [F-9] con anhídrido Boc en presencia de una base adecuada tal como piridina, carbonato de amonio en un disolvente adecuado tal como dioxano. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente.

30

35



40

45

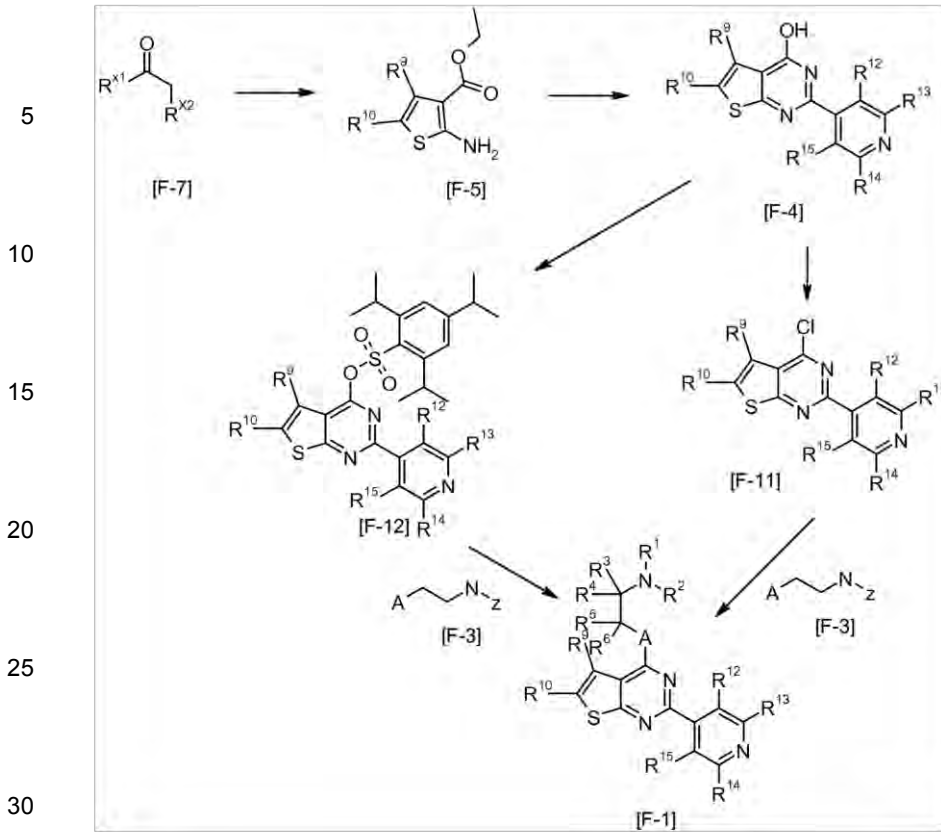
[0064] Un ejemplo de un método como el descrito anteriormente se ilustra en el siguiente esquema.

50

55

60

65

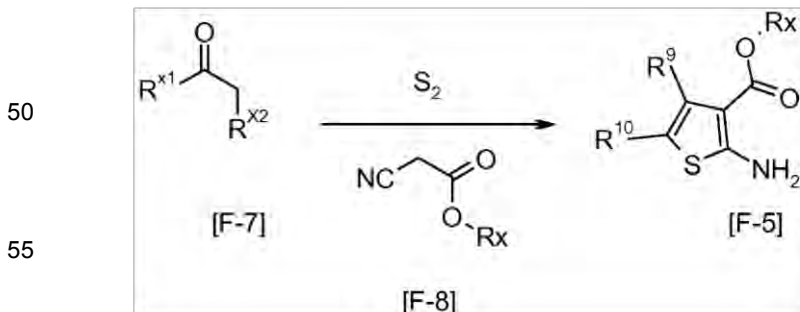


35 **Síntesis general de 2-amino-4,5-sustituidos-tiofeno-3-carboxílico ácidos ésteres etílicos de fórmula general [F-5] (Esquema A1)**

40 **[0065]** 2-amino-4,5-sustituidas-tiofeno-3-carboxílico ésteres etílicos de ácido de fórmula general [F-5] fueron sintetizados por una reacción de ciclación con éster etílico del ácido ciano-acético de fórmula general [F-8], una cetona sustituida de fórmula general [F-7] y azufre elemental en presencia de morfolina en un disolvente prótico polar tal como etanol a reflujo (esquema A1).

Esquema A1

45 **[0066]**



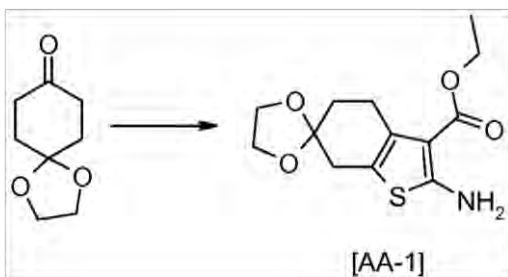
60 **Síntesis de 2-amino-1,4-dioxa-espiro [6,6] 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiefeno-3-carboxílico éster etílico del ácido [AA-1]**

[0067]

65

5

10



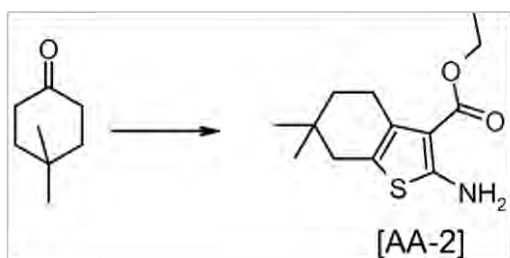
15 **[0068]** A una mezcla de 1,4-dioxa-espiro [4.5] decan-8-ona (1,56 g, 10 mmol), éster etílico del ácido ciano-acético (1,13 g, 10 mmol) y azufre elemental (320 mg, 10 mmol) en etanol (20 ml) se añadió morfolina (870 mg, 10 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y se formó un precipitado que se recuperó por filtración y se lavó con etanol frío (40 ml), después se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,1 g, 76%) que se usó sin purificación adicional. Método LCMS: 3, RT: 5,24 min, MI: 284 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 4,21 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,91 (m, 4H), 1,21 (t, 3H).

Síntesis de éster 2-amino-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahydro-benzo [b] tiofeno-3-carboxilato de etilo [AA-2]

25 **[0069]**

30

35



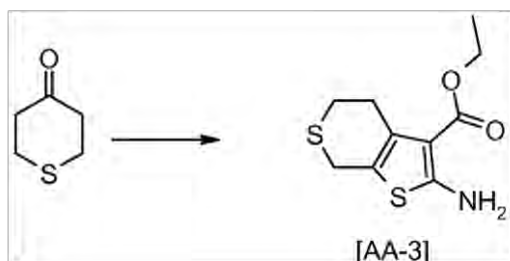
40 **[0070]** A una mezcla de morfolina 4,4-dimetil-ciclohexanona, se añadió éster etílico del ácido ciano-acético y azufre elemental en etanol. La reacción se reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y apareció un precipitado. El sólido se recuperó por filtración y se para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método LCMS: 3, RT: 5,64 min, MI: 254 [M + 1].

Síntesis de tieno 2-amino-4,7-dihidro-5H-éster [2,3-c] tiopiran-3-carboxilato de etilo [AA-3]

45 **[0071]**

50

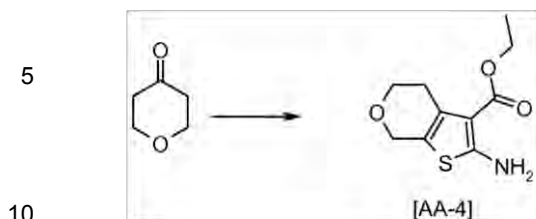
55



60 **[0072]** A una mezcla de tetrahidro-tiopiran-4-ona, éster etílico del ácido ciano-acético y azufre elemental en etanol se le añadió morfolina. La reacción se reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y apareció un precipitado. El sólido se recuperó por filtración y se para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. método LCMS: 3, RT: 5,78 min, MI: 244 [M + 1].

65 Síntesis de tieno 2-amino-4,7-dihidro-5H-éster [2,3-c] piran-3-carboxilato de etilo [AA-4]

[0073]



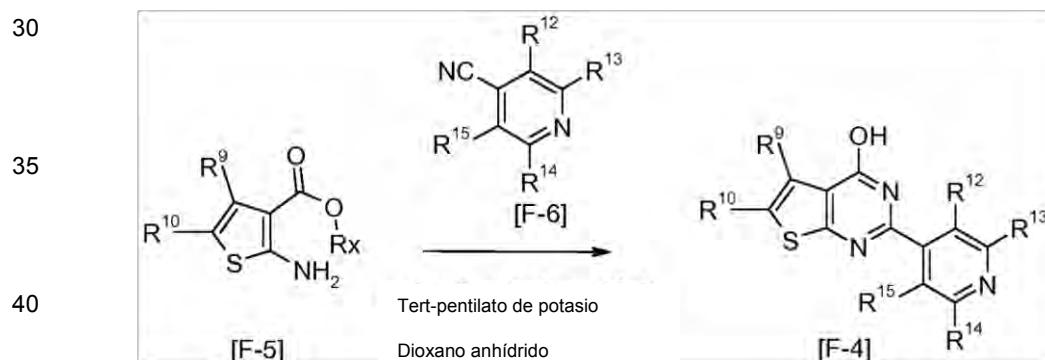
[0074] A una mezcla de tetrahidro-piran-4-ona, éster etílico del ácido ciano-acético y azufre elemental en etanol se le añadió morfolina. La reacción se refluxo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar y apareció un precipitado. El sólido se recuperó por filtración y para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método LCMS: 3, RT: 5,86 min, MI: 228 [M + 1].

Síntesis general de 5, 6-sustituido 2-piridina-4-il-tieno [2, 3-d] pirimidina-4-oles de fórmula general [F-4] (Esquema A2)

[0075] 4,5-sustituido-2-amino-tiemo-3-carboxílico ésteres de alquilo del ácido de la fórmula general [F-5] se sometieron a una reacción de ciclación con 4-cianopiridinaa de la fórmula general [F-6] en presencia de una base de alcóxido obstaculizada tal como 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno o potasio terc-butóxido de potasio en un disolvente no aprótico seco, tal como dioxano o THF a temperatura ambiente.

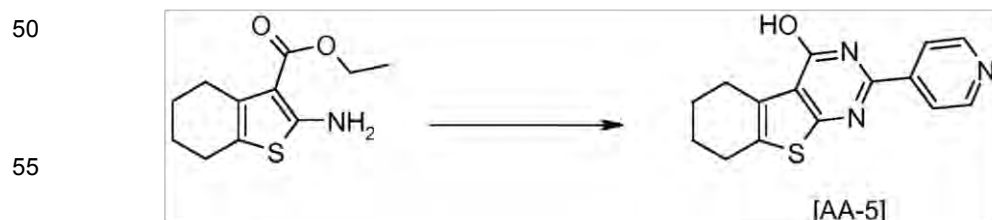
Esquema A2

[0076]



Síntesis de 2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-5]

[0077]

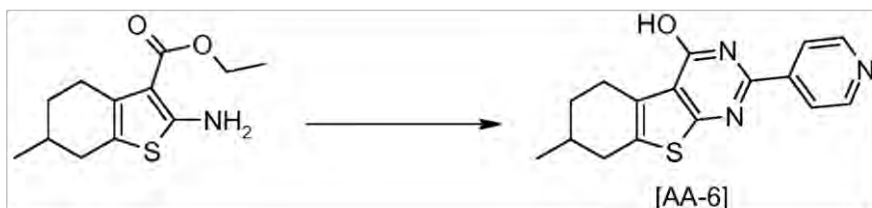


[0078] A una solución de 4-cianopiridinaa (1,25 g, 12 mmol) en dioxano seco (10 ml) se añadió 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiemo-3-carboxílico éster etílico del ácido (2,25 g, 10 mmol) seguido de 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno (12 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la terminación, el precipitado formado se filtró y se lavó con éter dietílico. El residuo se utilizó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa. Método de LCMS: 1, RT: 3,54 min, MI: 284 [M + 1]. 1H RMN 1 H (300 MHz, DMSO): 8,56 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,76 (m, 4H).

[0079] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema

A2:

5

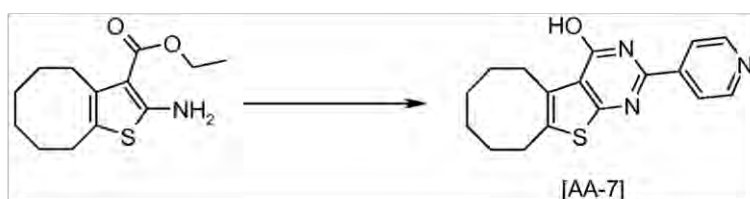


10

7-metil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-6] se preparó por reacción de 2-amino-6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo [b] tiofeno-3-carboxilato de etilo, 4-cianopiridinaa, 1,7 M pentilato de potasio-terc-en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. Método de LCMS: 1, RT: 3.68min, MI: 298 [M + 1].

15

20

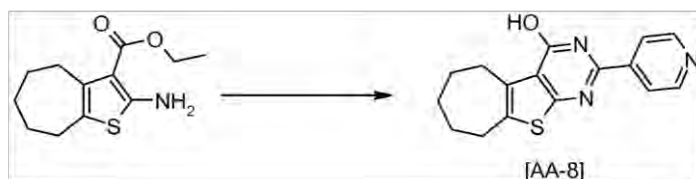


25

2-piridina-4-il-5,6,7,8,9,10-hexahidro-11-tia-1,3-diaza-cicloocta [a] inden-4-ol [AA-7] se preparó por reacción de 2-amino-4,5,6,7,8,9-hexahidro-cicloocta [b] tiofeno-3-carboxilato de etilo, 4-cianopiridinaa, 1,7 M pentilato de potasio-terc-en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. Método de LCMS: 1, RT: 3.72 min, MI: 312 [M + 1].

30

35

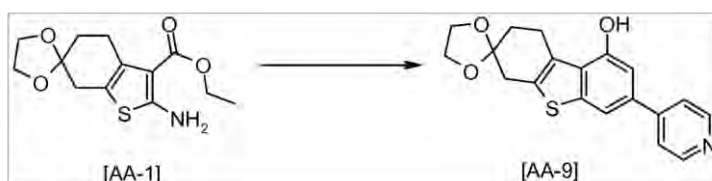


40

2-piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diaza-benzo [a] azulen-4-ol se preparó por reacción de 2 [AA-8] amino-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta [b] tiofeno-etil éster 3-carboxílico, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el título compuesto como un sólido amarillo. Método LCMS: 2, RT: 3.87 min, MI: 298 [M + 1].

45

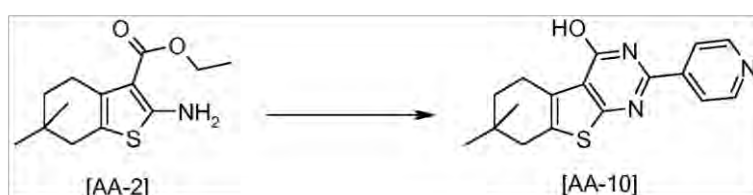
50



1,4-dioxa-espiro [7.7] -2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA -9] se preparó por la reacción de 2-Amino-1,4-dioxa-espiro [6.6] 4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b] éster etílico del ácido tiofeno-3-carboxílico [AA-1], 4-cianopiridina, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método LCMS: 3, RT: 2,80 min, MI: 342 [M + 1].

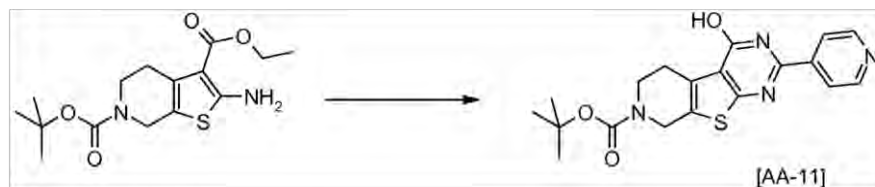
55

60



65

7,7-dimetil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] se preparó pirimidina-4-ol [AA-10] por reacción de [b] éster etílico del ácido 2-amino-6,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo tiofeno-3-carboxílico [AA-2], 4-cianopiridinaa, potasio-terc-pentilato 1,7 M en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. Método LCMS: 3, RT: 4,24 min, MI: 312 [M + 1].



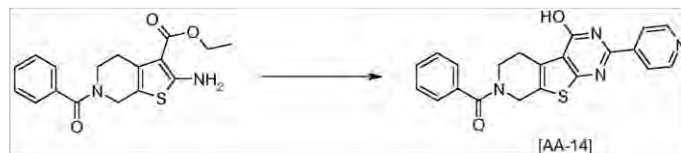
4-hidroxi-2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirido [4', 3': 4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-7-carboxílico éster terc-butílico del ácido [AA- 11] se preparó por reacción de tieno 2-amino-4,7-dihidro5H-[c 2,3-] 6-terc-butil éster de piridinaa-3,6-dicarboxílico éster 3- etilo, 4-cianopiridinaa , 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino. Método de LCMS: 1, RT: 3,50 min, MI: 384 [M + 1].



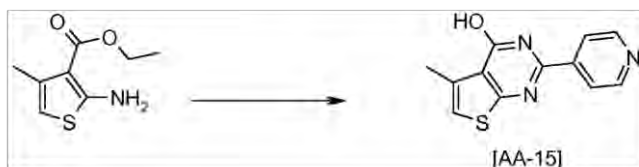
2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirano [4',3':4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-12] se preparó por reacción de 4,7-dihidro-5H-tieno éster 2-amino- [2,3-c] piran-3-carboxilato de etilo [AA-4], 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método de LCMS: 3, RT: 3,50 min, MI: 286 [M + 1].



2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-tiopirano [4', 3': 4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-13] se preparó por reacción de 2-amino-4,7-dihidro-tieno 5H-[c 2,3-] tiopiran-3-carboxílico éster etílico del ácido [AA-3], 4-cianopiridinaa, potasio-terc-pentilato 1,7 M en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método de LCMS: 2, RT: 3,14 min, MI: 302 [M + 1].



(4-Hidroxi-2-piridina-4-yl-5,8-dihidro-6H-pirido[4', 3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-7-yl)-fenil-methanona [AA-14] se preparó por reacción de 2-amino-6-benzoil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno [2,3-c] piridinaa-éster 3-carboxílico de etilo, anopiridina 4-ci- , 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método LCMS: 3, RT: 3,02 min, MI: 389 [M + 1].



5-metil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-15] se preparó por la reacción de acetato de 2-amino-4-metiltiofeno-3-carboxilato de etilo, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método LCMS: 3, RT: 2,56 min, MI: 244 [M + 1].

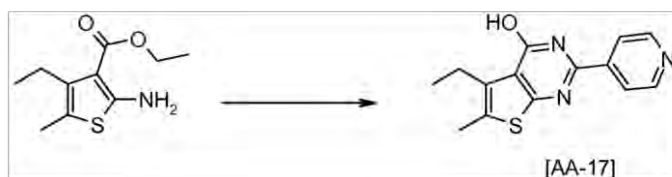
5



10

5-isobutil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-16] se preparó por reacción de 2-amino-4-isobutil-tiofeno etílico del ácido 3-carboxílico éster, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido marrón. Método LCMS: 2, RT: 3,14 min, MI: 286 [M + 1].

15

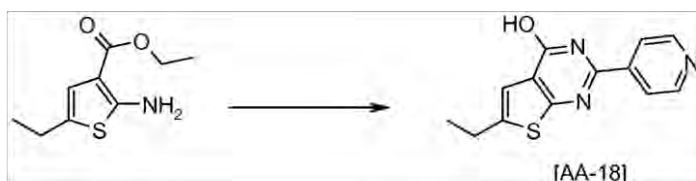


20

5-etil-6-metil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-17] se preparó por reacción de 2-amino-4-etil-5-metil-tiofeno-3-carboxílico éster etílico del ácido, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido marrón. Método LCMS: 2, RT: 3,26 min, MI: 272 [M + 1].

25

30



35

6-etil-2-piridina-4-il-tieno [2, 3-d] pirimidina-4-ol [AA-18] se preparó por reacción de 2-amino-5-etil-3- tiofeno-etílico del ácido carboxílico éster, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido marrón. Método LCMS: 2, RT: 3,15 min, MI: 258 [M + 1].

40

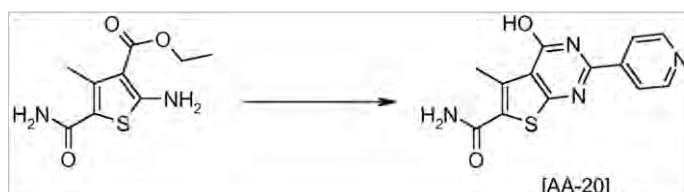
45



50

5,6-dimetil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-19] se preparó por reacción de ofeno 2-amino-4,5-dimetil-thi- -3-carboxilato de etilo, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método LCMS: 3, RT: 3,05 min, MI: 258 [M + 1].

55



60

4-hidroxi-5-metil-2-piridina-4-il-tieno [2, 3-d] pirimidina-6-carboxílico, amida del ácido [AA-20] se preparó por reacción de 2-amino-5-carbamoi-4 éster-metil-tiofeno-3-carboxilato de etilo, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido marrón. Método LCMS: 2, RT: 3,02 min, MI: 287 [M + 1].

65

5

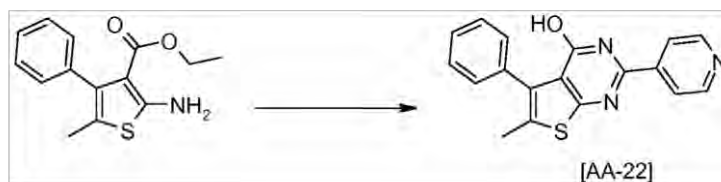


10

6-isopropil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-21] se preparó por reacción de 2-amino-5-isopropil-tiofeno-3-carboxílico éster etílico del ácido, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido marrón. Método LCMS: 2, RT: 3,29 min, MI: 272 [M + 1].

15

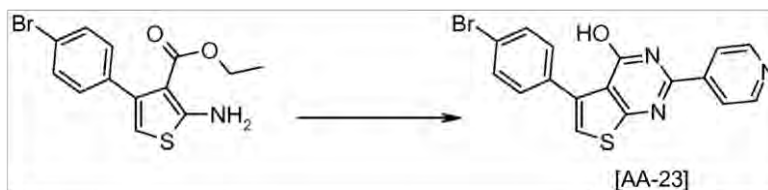
20



25

6-metil-5-fenil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-22] se preparó por reacción de 2-amino-5-metil-4-fenilo éster etílico del ácido tiofeno-3-carboxílico, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método LCMS: 2, RT: 3,79 min, MI: 320 [M + 1].

30



35

40

5-(4-bromo-fenil)-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-23] se preparó por reacción de 2-amino-4-(4-bromo-fenilo) éster etílico del ácido tiofeno-3-carboxílico, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido marrón. Método LCMS: 2, RT: 4,16 min, MI: 384-386 [M + 1].

45

Síntesis general de 5,6 sustituido 4-amino-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidinaas de la fórmula general [F-1] (Esquema A3)

50

[0080] 5,6-sustituido 2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] derivados de pirimidina-4-ol de fórmula general se hicieron reaccionar [F-4] en una etapa de activación usando un reactivo de cloración tal como oxicluro de fósforo o pentacloruro de fósforo para producir el 5,6-sustituido 4-cloro-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidinaa de fórmula general [F-11], que se reaccionaron con derivado de amina primaria o secundaria de fórmula general [F-13] a temperatura ambiente. Después de la reacción trabajar hasta, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, el producto de reacción bruto se purificó por Preparativo de fase inversa HPLC.

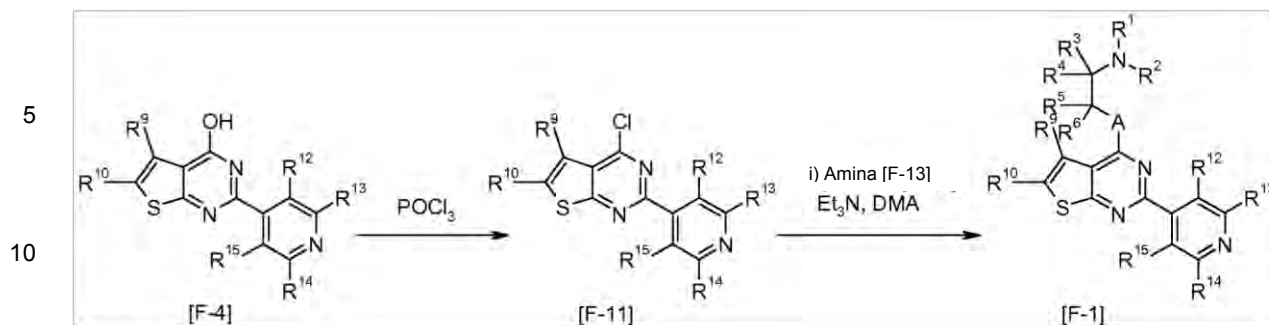
55

Esquema A3

60

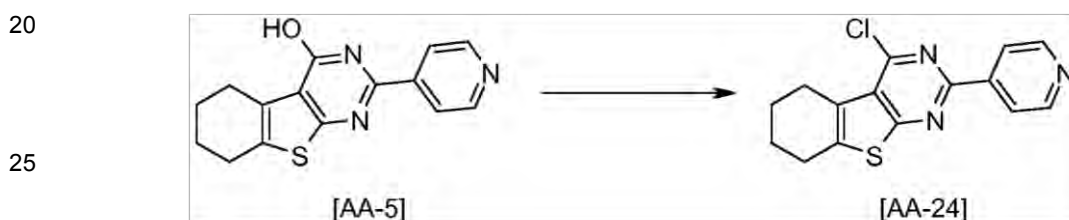
[0081]

65



15 Síntesis de 4-cloro-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina [AA-24]

[0082]

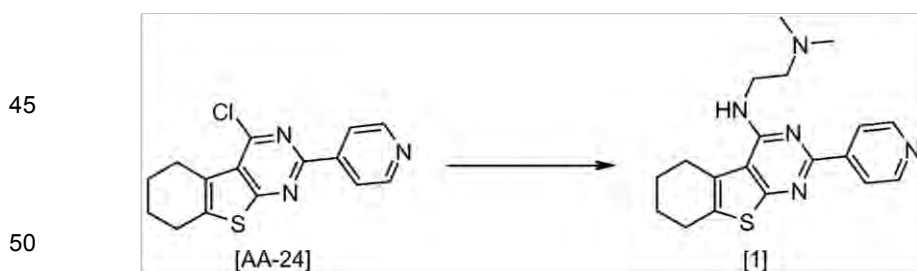


30 2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-5] (1 g, 3,6 mmol) fue agitada en POCl₃ (10 ml, 109 mmol) a reflujo a 125 ° C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el exceso de POCl₃ se eliminó a presión reducida. El residuo se vertió cuidadosamente en agua con hielo y la solución se basificó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio (50 ml) y el producto se extrajo en DCM (2x25 ml). Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo-naranja, que se usó sin purificación adicional. Método LCMS: 2, RT: 5,46 min, MI: 302 [M + 1].

35

Síntesis de N,N-dimetil-N'-(2-piridina-4-yl-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-yl)-etano-1,2-diamina [1]

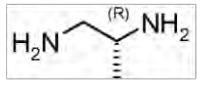

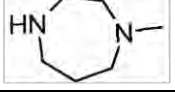
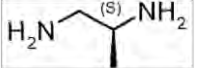
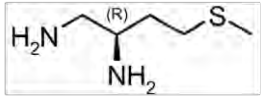
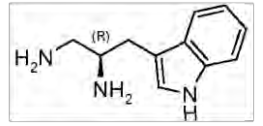
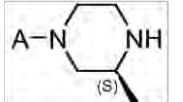
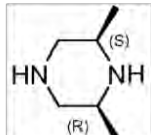
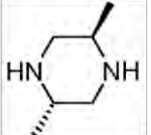
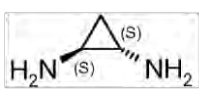
40 [0083]



55 [0084] A una solución de 4-cloro-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina (50 mg, 0,166 mmol) [AA-24] en DMA (1 ml) se añadió N, N-dimetelelendiamina (20 µl, 0,166 mmol) seguido de Et₃N (32 µl, 0,232 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX-2, y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por Preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 2, RT: 2.1min, MI: 354 [M + 1].

60 ¹H RMN (300 MHz, DMSO): 8,70 (d, 2H) 8,20 (d, 2H), 3,7 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (s, 6H), 1,8 (m, 4 H). [0085] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en esquema A3:

65

Ex	SM	Amina [F-13]	Caracterización	
5	2 [AA-24]		método: 2, RT: 2,05 min, MI: 340 [M+1]	
10	3 [AA-24]		método: 2, RT: 2,13 min, MI: 352 [M+1]	
10	4 [AA-24]		método: 2, RT: 2,15 min, MI: 380 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8,70 (d,2H) 8,20 (d,2H), 4 (m,2H), 3,8 (m,2H), 3,2 (m,2H), 3 (m, 2H), 2,9 (m,4H), 2,1 (m,2H), 1,9 (m,2H), 1,7 (m,2H), 0,8 (s,3H)
15	5 [AA-24]		método: 2, RT: 2,10 min, MI: 340 [M+1]	
20	6 [AA-24]		método: 2, RT: 2,33 min, MI: 400 [M+1]	
25	7 [AA-24]		método: 2, RT: 2,46 min, MI: 455 [M+1]	
30	8 [AA-24]		método: 2, RT: 2,20 min, MI: 366 [M+1]	
35	9 [AA-24]		método: 2, RT: 2,23 min, MI: 380[M+1]	
40	10 [AA-24]		método: 2, RT: 2,30 min, MI: 380 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8,8 (d,2H), 8,2 (d, 2H), 3,4 (m,2H), 3,2 (m,2H), 3,1 (m,2H), 2,90 (m,2H), 2,68 (m,2H), 1,9 (m,4H), 1,13 (d,6H)
45	11 [AA-24]		método: 2, RT: 2,10 min, MI: 338 [M+1]	

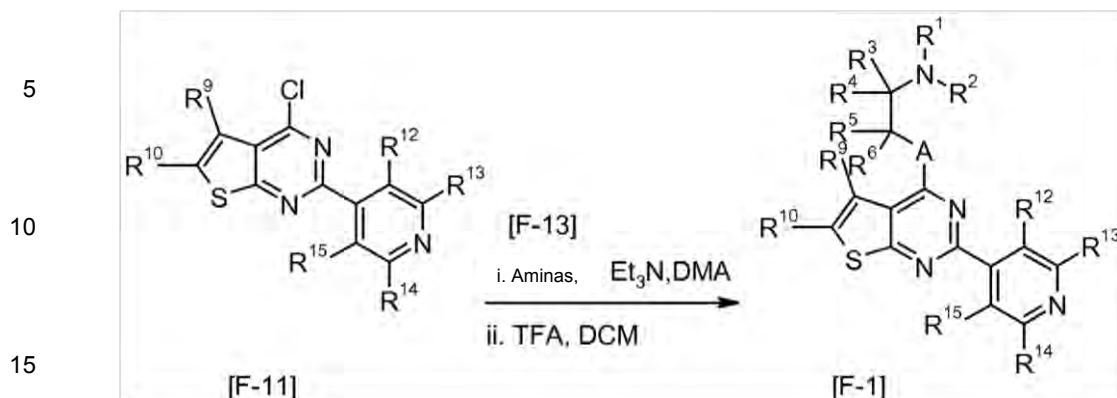
Síntesis General de 5,6 sustituido de 4-amino-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidinaa de fórmula general [F-1] (Esquema A4)

50 **[0086]** 5,6 sustituido 4-cloro-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidinaa de fórmula general [F-11] se hicieron reaccionar con derivados de diamina primaria o secundaria N-Boc protegida de fórmula general [F-13] a temperatura ambiente. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, los derivados de N- Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en una disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y, el producto de reacción bruta se purificó por preparativo de fase inversa HPLC

Esquema A4

60 **[0087]**

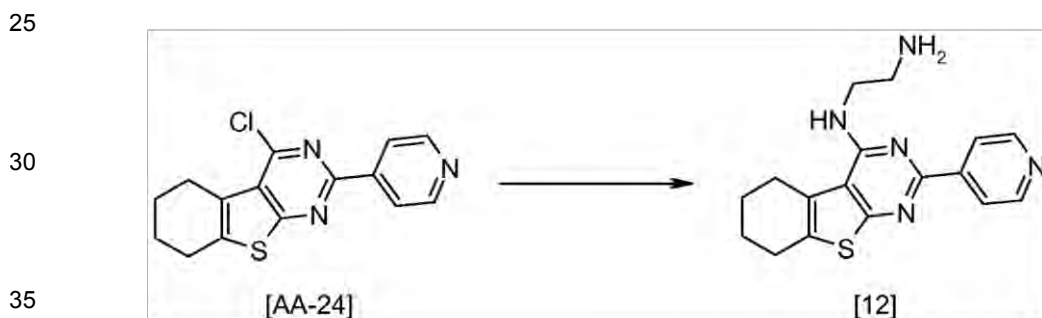
65



20

Synthesis de N¹*(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-il) -etano- 1,2-diamina [12]

[0088]



40

[0089] A una solución de 4-cloro-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidinaa (50 mg, 0,166 mmol) [AA-24] se añadió en DMA (1 ml)(2-amino-etil) éster de ácido carbámico terc-butilo (28 ml, 0,182 mmol) seguido de Et₃N (32 ml, 0,232 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se extrajo con DCM (1 ml) y se lavó con salmuera (2 ml). Se añadió a la fase orgánica TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. método LCMS: 2, RT: 2.07min, MI: 326 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO):. 8,70 (d, 2H), 8,28 (d, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,78 (m, 2H) , 1,84 (m, 4H).

45

[0090] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema A4:

50

55

60

65

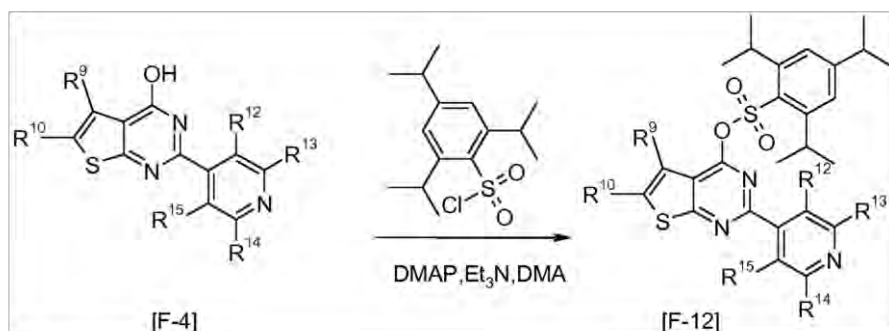
Ex	SM	Amina [F-13]	Caracterización
5	13	[AA-5]	método: 2, RT: 2,05 min, MI: 340 [M+1] 1H NMR (300MHz, DMSO): 8,7 (d,2H), 8,2 (d, 2H), 3,9 (m,2H), 3,1 (m,2H), 3 (m,2H), 2,8 (m, 2H), 2,45 (s,3H), 1,8 (m,4H)
	14	[AA-5]	método: 2, RT: 2,10 min, MI: 366 [M+1]
10	15	[AA-5]	método: 2, RT: 2,17 min, MI: 340 [M+1]
	16	[AA-5]	método: 2, RT: 2,35 min, MI: 382 [M+1]
15	17	[AA-5]	método: 2, RT: 2,18 min, MI: 354 [M+1]
	18	[AA-5]	método: 2, RT: 2,13 min, MI: 364 [M+1]

Síntesis general de 5,6-sustituido- (ácido 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico)-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] piridina-4-il derivados de éster de la fórmula general - [F-12] (Esquema A5)

[0091] Los compuestos se preparan mediante la reacción de 5,6-sustituidos 2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol derivados de fórmula general [F-4] (descrito en el esquema A2) con cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo en disolvente halogenado tal como DCM o un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP con una base de alquilamina terciaria, tal como Et₃N, DIPEA o NMM y una cantidad catalítica de DMAP.

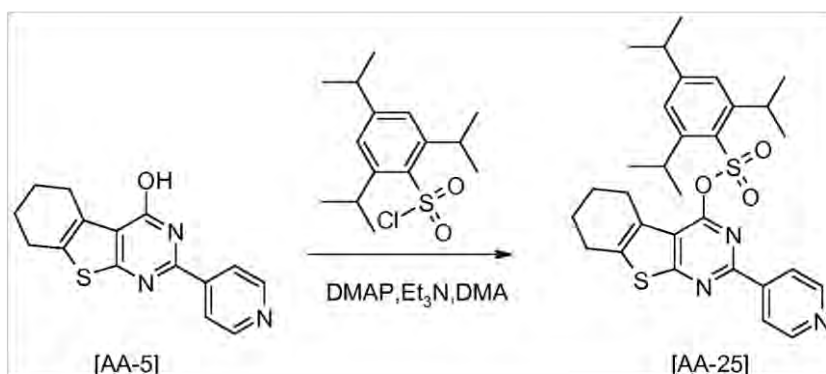
Esquema A5

[0092]



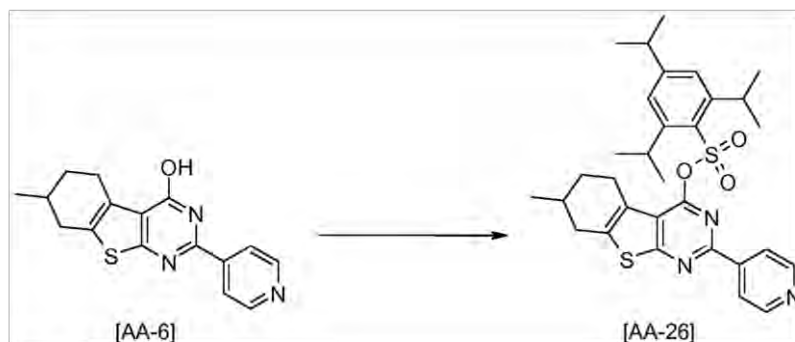
Síntesis de ácido 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico 2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-il éster [AA-25].

[0093]

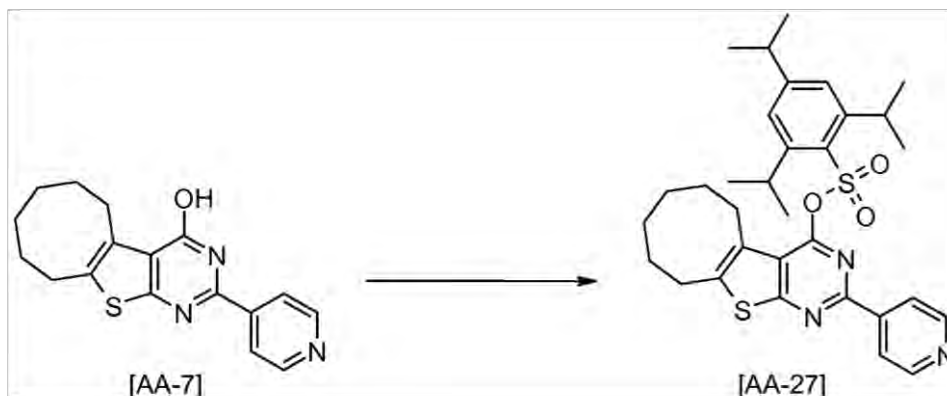


[0094] A una solución de 2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol (1 g, 3,5 mmol) se añadió [AA-5] en DCM (10 ml) de cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (1,3 g, 4,2 mmol), Et3N (1,5 ml, 10,5 mmol) y DMAP (6 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó durante la temperatura ambiente durante una hora. Después de la terminación, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo en DCM (2x2 ml). Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido marrón, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Método LCMS: 3, RT: 6,23 min, MI: 550 [M + 1].

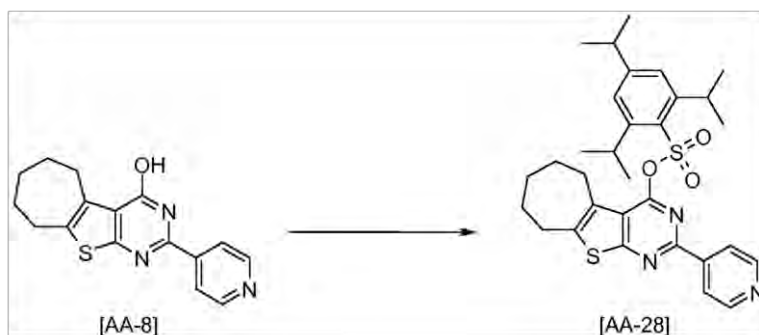
[0095] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el esquema A5:



2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 7-metil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol éster [AA-26] se preparó por reacción de 7-metil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-6], 2,4,6-triisopropil cloruro de benceno sulfonilo, Et3N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. Método LCMS: 3, RT: 6,34 min, MI: 564 [M + 1].

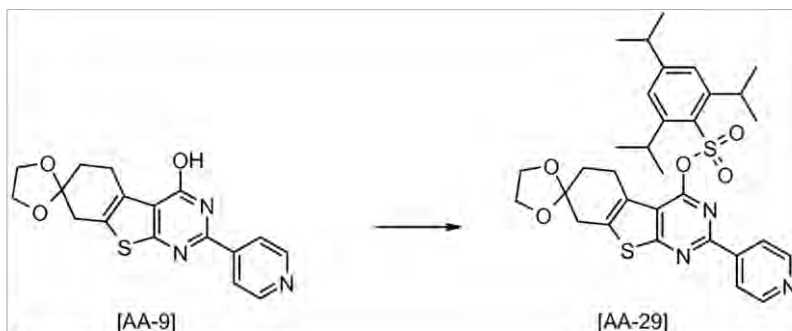


2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 2-piridina-4-il-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1H-tia-1,3-diaza-cicloocta [a] inden-4-éster [AA-27] se preparó por reacción de 2-piridina-4-il-5,6,7,8,9,10-hexahidro-1H-tia-1,3-diaza-cicloocta [a] inden-4-ol [AA-7], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo, Et3N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. método LCMS: 3, RT: 6,47 min, MI: 578 [M + 1].



2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 2-piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diaza-benzo [a] éster azulén-4-il [AA-28] se preparó por reacción de 2-piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diaza-benzo [a] azulén-4-ol [AA-8], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo, Et3N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido marrón. Método LCMS: 3, RT: 6,39 min, MI: 564 [M + 1].

5



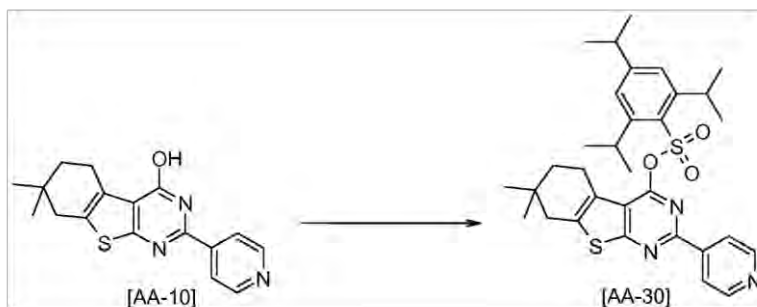
10

15

20

2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 1,4-Dioxa-espiro[7,7]-2-piridina-4-il-5,6,7,8,9-tetrahidro-benzo[4,5]tieno-2,3-[d]pirimidina-4-ol éster [AA-29] se preparó por reacción de 1,4-dioxa-espiro [7,7] -2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4 , 5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-9], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo, Et3N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido de color pardo. Método LCMS: 3, RT: 6,56 min, MI: 608 [M + 1].

25



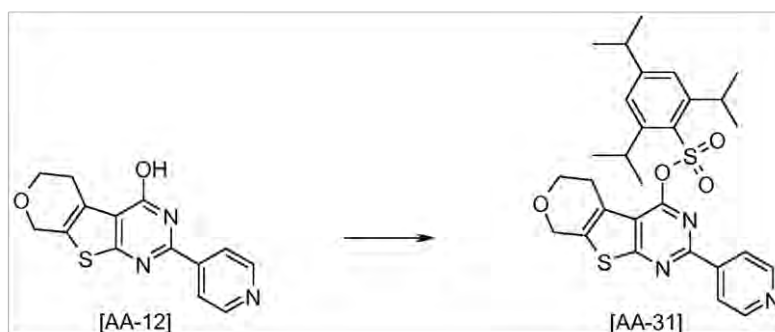
30

35

40

2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 7,7-dimetil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina 4-il éster [AA-30] se preparó por reacción de 7,7-dimetil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3 d] pirimidina-4-ol [AA-10], cloruro de bencenosulfonilo 2,4,6-triisopropil, Et3N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. método LCMS: 3, RT: 6,37 min, MI: 578 [M + 1].

45



50

55

2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirano [4',3':4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-éster il [AA-31] se preparó por reacción de 2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirano [4 ' , 3': 4,5] tieno [2,3-d] pirimidina 4-ol [AA-12], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo, Et3N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. método LCMS: 3, RT: 6,29 min, MI: 552 [M + 1].

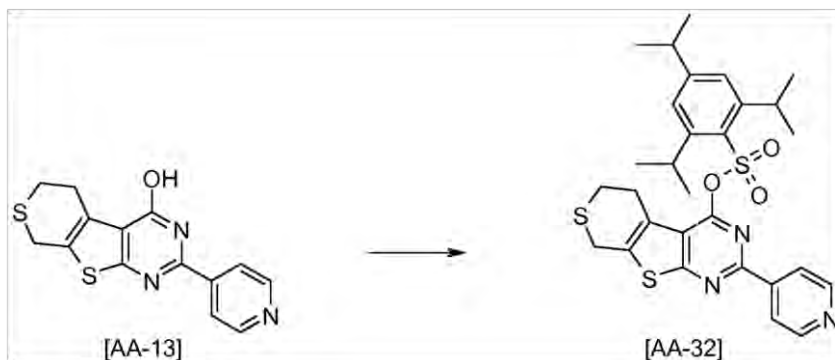
60

65

5

10

15



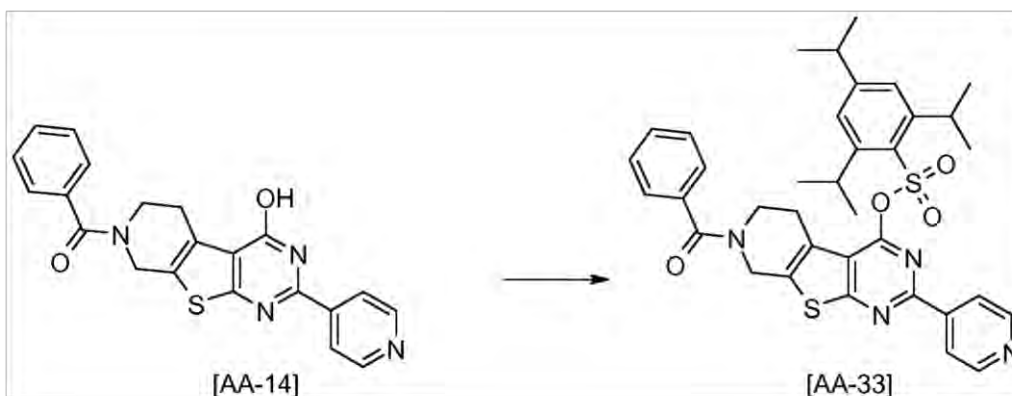
20

2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-tiopirano [4',3':4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-il éster [AA-32] se preparó por reacción de 2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-tiopirano [4',3':4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-13], 2,4,6-triisopropil cloruro de benceno sulfonilo, Et3N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. método LCMS: 3, RT: 6,58 min, MI: 568 [M + 1].

25

30

35



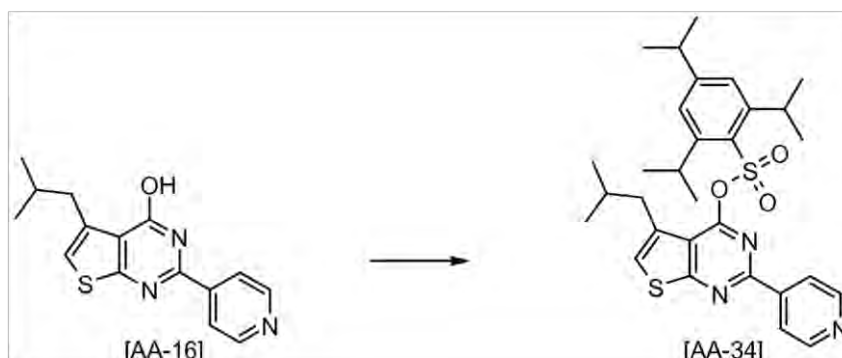
40

2,4,6-triisopropilo-bencenosulfónico ácido 7-benzoil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [4',3':4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-il éster [AA-33] se preparó por reacción de (4-hidroxi-2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirido [4',3':4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-7-il) -fenil-metanona [AA-14], 2,4,6-triisopropil cloruro de benceno sulfonilo, Et3N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado en forma de un sólido marrón. método LCMS: 3, RT: 6,67 min, MI: 655 [M + 1].

45

50

55



60

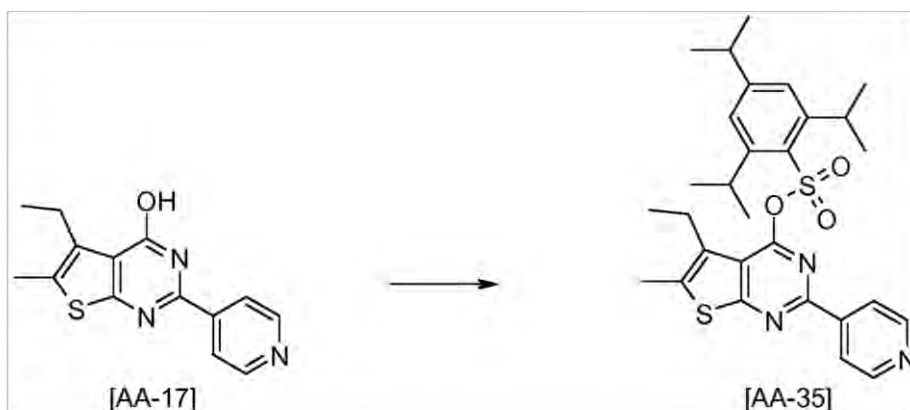
2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 5-isobutil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina éster-4-il [AA-34] se preparó por reacción de 5-isobutil 2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-16], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo, Et3N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado en forma de un sólido marrón. método LCMS: 3, RT: 6,36 min, MI: 552 [M + 1].

65

5

10

15



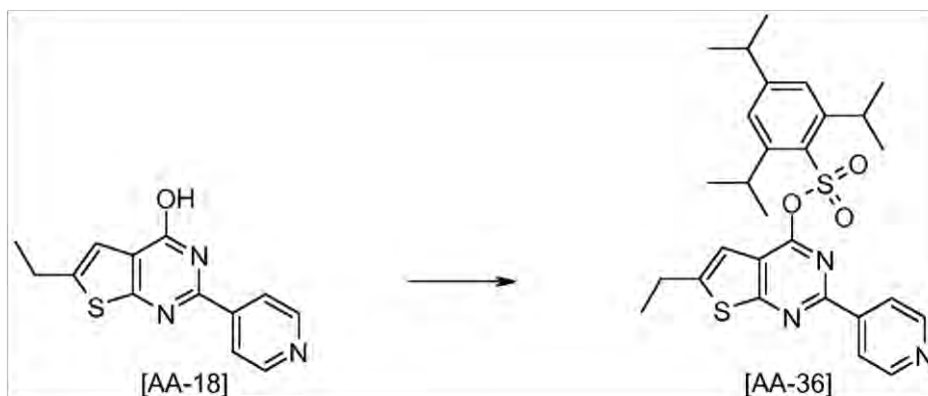
20

2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 5-etil-6-metil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina éster-4-il [AA-35] se preparó por reacción de 5-etil-6-metil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-17], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfo-, Et₃N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. Método LCMS: 3, RT: 6,29 min, MI: 538 [M + 1].

25

30

35



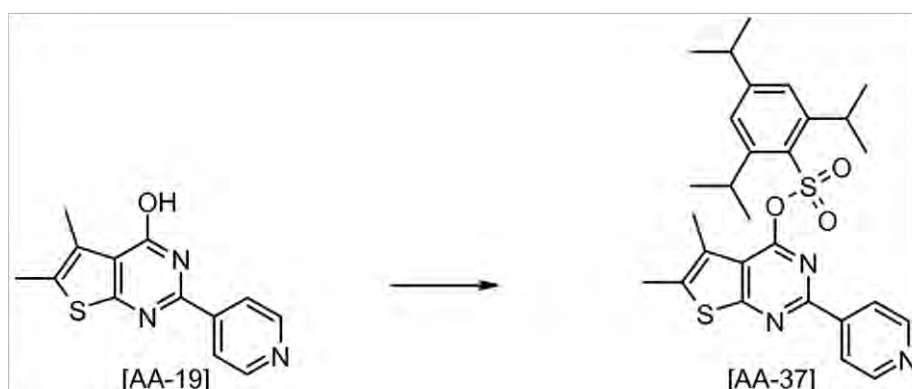
40

2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 6-etil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina éster-4-il [AA-36] se preparó por reacción de 6-etil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-18], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfo-, Et₃N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado en forma de un sólido marrón. Método LCMS: 3, RT: 6,22 min, MI: 524 [M + 1].

45

50

55



60

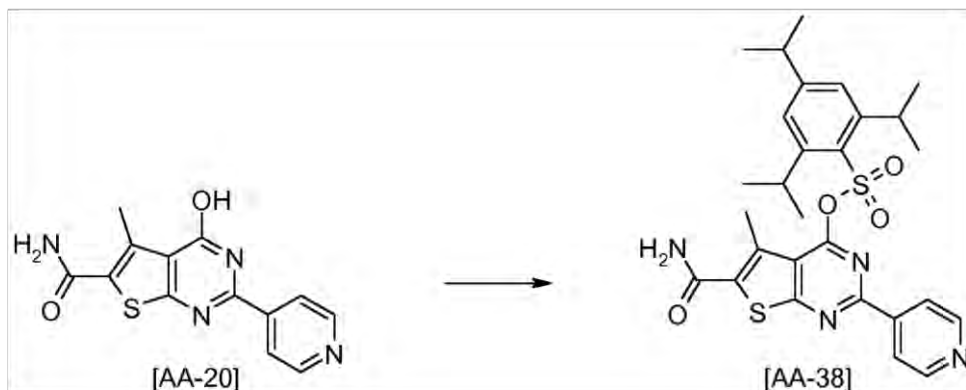
2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 5,6-dimetil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina éster-4-il [AA-37] se preparó por reacción de 5,6-dimetil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-19], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfo-, Et₃N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. Método LCMS: 3, RT: 6,18 min, MI: 524 [M + 1].

65

5

10

15



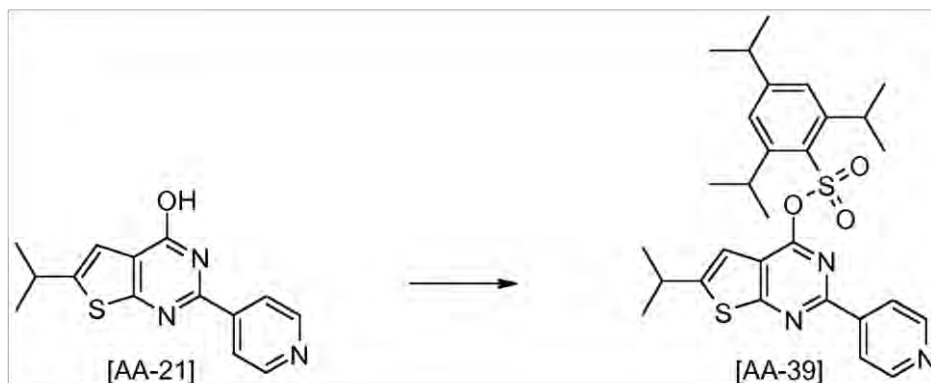
20

2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 6-carbamoil-5-metil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina éster-4-il [AA-38] se preparó por reacción de 4-hidroxi-5-metil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-6-carboxílico, amida del ácido [AA-20], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo, Et₃N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. método LCMS: 3, RT: 6,12 min, MI: 553 [M + 1].

25

30

35



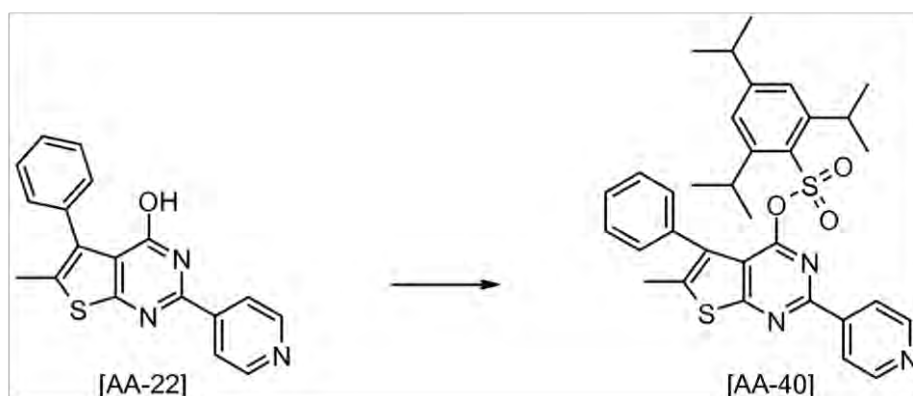
40

2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 6-isopropil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina éster-4-il [AA-39] se preparó por reacción de 6-isopropil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-21], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo, Et₃N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado en forma de un sólido marrón. método LCMS: 3, RT: 6,24 min, MI: 538 [M + 1].

45

50

55

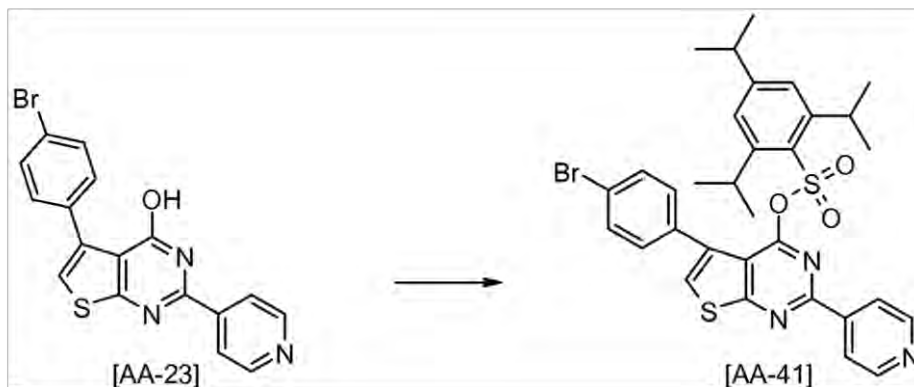


60

2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 6-metil-5-fenil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina éster-4-il [AA-40] se preparó por reacción de 6-metil-5-fenil-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-22], 2,4,6-triisopropilbenzenocloruro nesulfonilo, Et₃N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. método LCMS: 3, RT: 6,55 min, MI: 586 [M + 1].

65

5
10
15



20

2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 5- (4-bromo-fenil) -2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-il éster [AA-41] se preparó por reacción de la 5- (4-bromo-fenil) -2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-ol [AA-23], cloruro de 2,4,6-triisopropilbenzonesulfonil, Et₃N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. método LCMS: 3, RT: 6,66 min, MI: 651 [M + 1].

25

Síntesis general de 5,6 sustituido 4-amino-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]-pirimidina derivados de fórmula general [F-1] (Esquema A6)

30

[0096] 5,6-sustituido- (2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido)- 2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina-4-il éster derivados de fórmula general [F-12] [preparado en esquema A5] se hace reaccionar con un derivado de amino primario o secundario de la fórmula general [F-13] en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria tal como Et₃N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por Preparativo de fase inversa HPLC

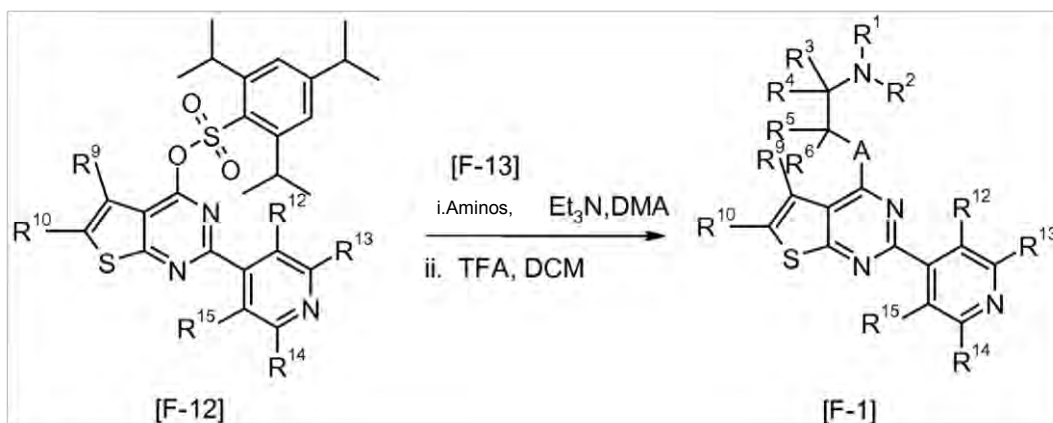
35

Esquema A6

40

[0097]

45



55

(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-il) - (R) pirolidina-3-il- amina [19]

60

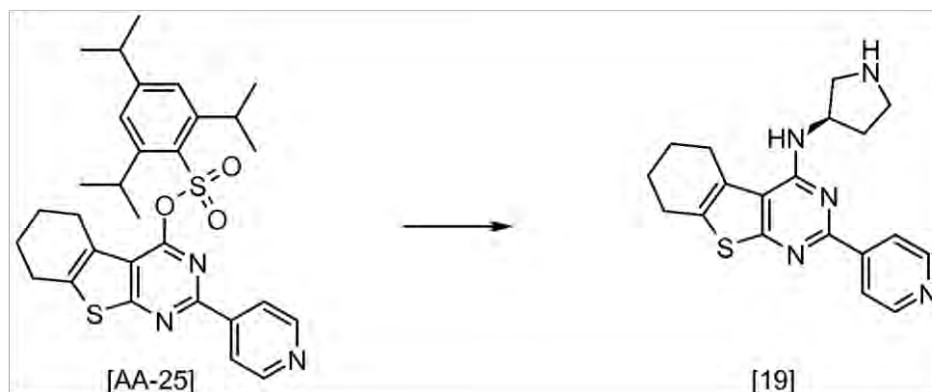
[0098]

65

5

10

15



20

25

30

[0099] A una solución de ácido 4-5,6,7,8-benzo 2-piridina il-tetrahidro [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-2,4,6-triisopropil bencenosulfónico se añadió éster -4-ilo (60 mg, 0,110 mmol) [AA-25] en DMA (1 ml)(R) - (+) - 1-Boc-3-aminopirrolidinaa (23 mg, 0,121 mmol) seguido de Et₃N se agitó (30 ml, 0,220 mmol) y la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2 x ml), los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera (2 ml). Se añadió a la fase orgánica TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniac 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniac se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por Preparativo HPLC(método B) para producir el compuesto deseado. Método LCMS: 4, RT: 4,43 min, MI: 352 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,70 (d, 2H), 8,24 (d, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,33 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,83 (m, 4H).

35

40

45

50

55

60

65

[0100] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en A6 esquema:

ES 2 575 143 T3

Ex	SM	Amina	Caracterización
5	20		método: 4, RT: 4.14 min, MI: 352 [M+1]
	21		método: 2, RT: 2.32 min, MI: 340 [M+1]
10	22		método: 2, RT: 2.73 min, MI: 354 [M+1]
15	23		método: 2, RT: 2.66 min, MI: 354 [M+1]
20	24		método: 2, RT: 2.36 min, MI: 354 [M+1]
25	25		método: 2, RT: 2.68 min, MI: 368 [M+1]
25	26		método: 2, RT: 2.57 min, MI: 368 [M+1]
30	27		método: 3, RT: 2.16 min, MI: 431 [M+1]
35	28		método: 2, RT: 2.37 min, MI: 328 [M+1]
40	29		método: 2, RT: 2.41min, MI: 342 [M+1]
40	30		método: 2, RT: 2.51 min, MI: 342 [M+1]
45	31		método: 2, RT: 2.30 min, MI: 328 [M+1]
50	32		método: 2, RT: 2.32 min, MI: 328 [M+1]
55	33		método: 2, RT: 2.01 min, MI: 300 [M+1]
	34		método: 2, RT: 2.12 min, MI: 314 [M+1]

60

65

5	35	[AA-36]		método: 2, RT: 2.12 min, MI: 314 [M+1]	
	36	[AA-37]		método: 2, RT: 1.92 min, MI: 300 [M+1]	
10	37	[AA-37]		método: 2, RT: 2.08 min, MI: 314 [M+1]	
15	38	[AA-37]		método: 2, RT: 2.52 min, MI: 314 [M+1]	
20	39	[A-38]		método: 2, RT: 1.60 min, MI: 329 [M+1]	
	40	[AA-39]		método: 2, RT: 2.07 min, MI: 314 [M+1]	
25	41	[AA-39]		método: 2, RT: 2.16 min, MI: 328 [M+1]	
30	42	[AA-29]		método: 3, RT: 1.48 min, MI: 384 [M+1]	¹ H NMR (300MHz, DMSO): 8.7 (d, 2H) 8.42 (s, HCOOH, 1H) 8.26 (d, 2H), 3.94(bs,2H), 3.86 (bm, 4H), 3.86(bm, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.22 (m, 4H),
35	43	[AA-30]		método: 3, RT: 2.33 min, MI: 354 [M+1]	
	44	[AA-32]		método: 3, RT: 2.07 min, MI: 344 [M+1]	
40	45	[AA-31]		método: 3, RT: 1.81 min, MI: 328 [M+1]	

Síntesis general de 5,6 sustituido 4-amino-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina derivados de fórmula general [F-1] (Esquema A7)

45 **[0101]** Los compuestos se sintetizaron a partir de una N-Boc protegida derivada de aminoácido de fórmula general [F- 14], que se convierte en un derivado de carboxamida primaria de fórmula general [F-15] por reacción con dicarbonato de di-terc-butilo en la presencia de una base tal como piridina o 2,6-lutidina y carbonato de amonio en un disolvente anhidro tal como dioxano, THF o éter dietílico. El derivado de carboxamida primaria resultante se reduce al derivado de amino de fórmula general [F-16] con un agente reductor tal como borano o BH₃.THF BH₃.SMe₂ en un disolvente anhidro tal como THF, dioxano o éter dietílico. A continuación, el derivado de amino resultante se hizo reaccionar con un 5,6-sustituido- (2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido) - 2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina éster-4-il [F-12] [preparado en el esquema A5] en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et₃N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por la liberación de intercambio iónico ácida captación-liberación, los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

60 **Esquema A7**

[0102]

65

5

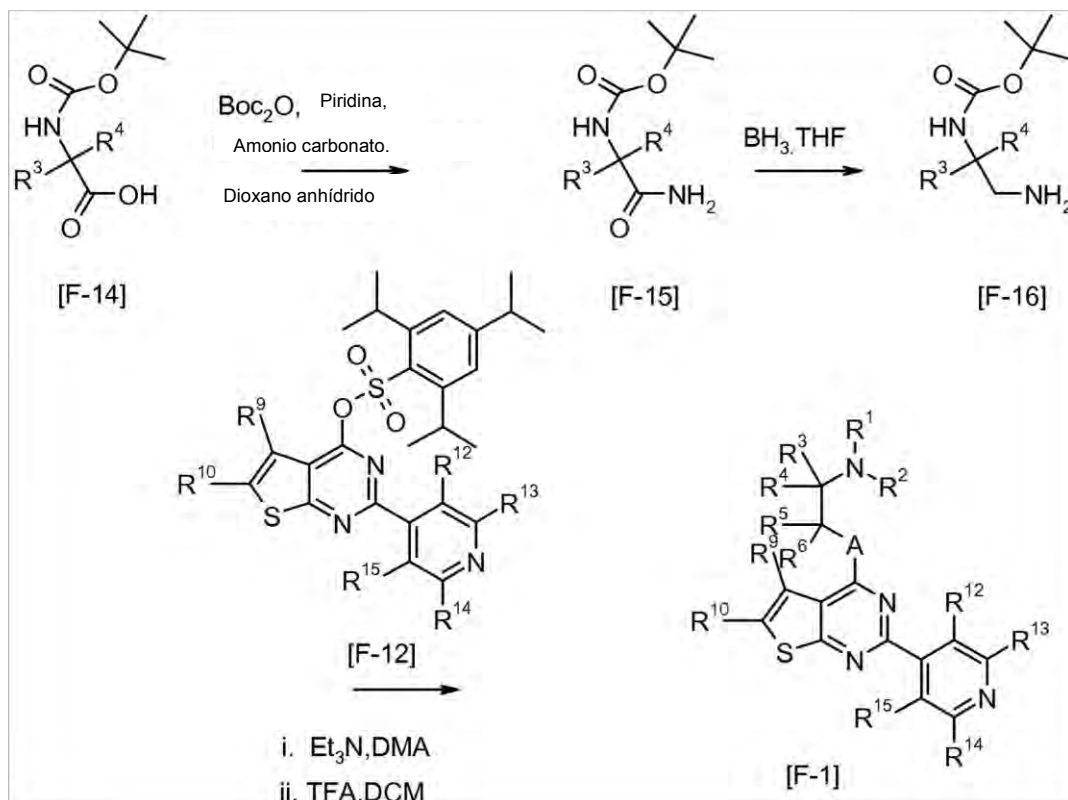
10

15

20

25

30



((S) -1-carbamoyl-2-p-tolil-etil) éster terc-butílico del ácido [AA-42].

35

40

45

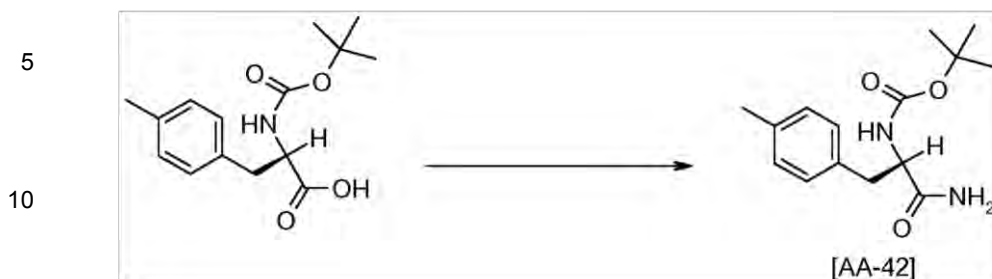
50

55

60

65

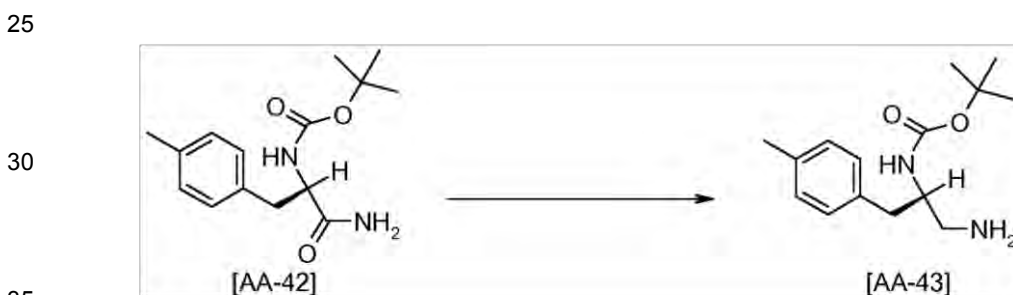
[0103]



15 [0104] A una solución agitada de (S)-2-tertbutoxicarbonilamino-3-p-tolil-propiónico ácido (560 mg, 2 mmol), piridina (100 μ l, 1,2 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (568 mg, 2,6 mmol) en dioxano seco (4 ml) se añadió carbonato de amonio (240 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y una solución de 5% H₂S04. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Método LCMS: 2, RT: 3,69 min, MI: 279 [M + 1].

20 [(S) -2-amino-1- (4-metil-bencil) etil] carbamato de terc-butilo [AA-43]

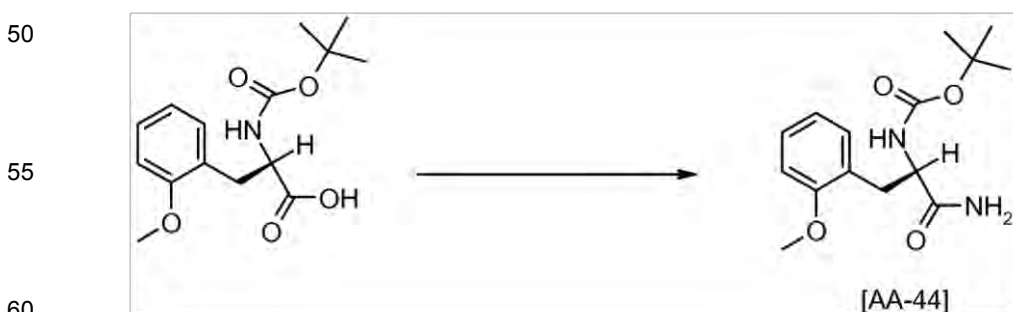
[0105]



40 [0106] Una solución 1M de BH₃ en THF (15 ml, 15 mmol) se añadió gota a gota a ((S) -1-carbamoil-2-p-tolil-etil)-carbámico éster terc-butílico de ácido [AA-42] (560 mg, 2 mmol), la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se hidroliza posteriormente por la adición lenta de exceso de ácido acético 10% / MeOH (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol y se pasó a través de un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Método LCMS: 2, RT: 2,42 min, MI: 265 [M + 1].

45 [(S) -1-carbamoil-2- (2-metoxi-fenil) -etil] éster de ácido terc-butil éster [AA-44]

[0107]

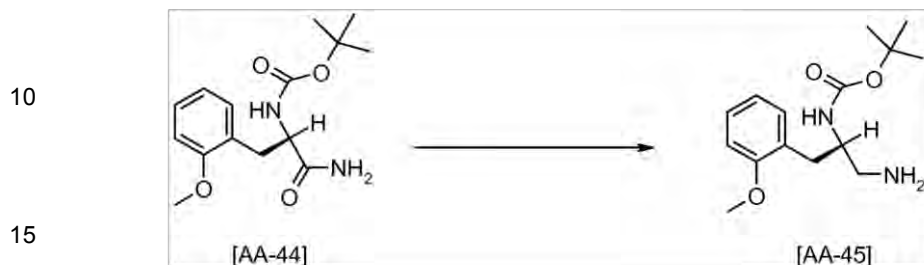


65 [0108] A una solución agitada de (S)-tert-butoxicarbonilamino-3-(2-metoxi-fenil) ácido propiónico (998 mg, 3,3 mmol), piridina (300 ml, 3,6 mmol) y di-terc-butilo dicarbonato (1,16 g, 5,32 mmol) en dioxano seco (10 ml) se añadió carbonato de amonio (512 mg, 5,32 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y después de lavados con agua y una solución de 5% H₂S04. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un

sólido blanco. Método LCMS: 4, RT: 3,09 min, MI: 295 [M + 1].

[(S) -2-amino-1-(2-metoxi-bencil) etil] éster de carbamato de terc-butilo [AA-45]

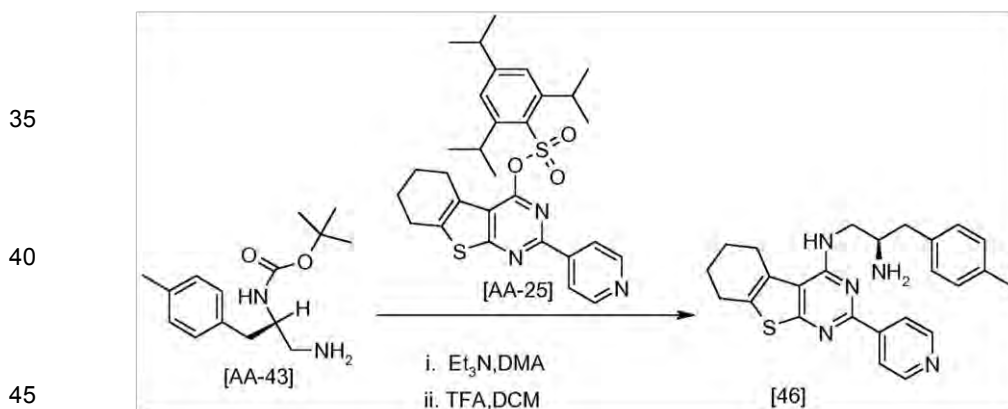
5 **[0109]**



20 **[0110]** Una solución de BH₃ en THF (15 ml, 15 mmol) 1 M se añadió gota a gota a [(S) -1-carbamoil-2-(2-metoxi-
fenilo)-etil] carbamato de terc-butilo éster [AA-44] (980 mg, 3,32 mmol), la solución se agitó durante la noche a
temperatura ambiente, posteriormente hidrolizado por la adición lenta de más de 10% de ácido acético / MeOH (30
ml) y se agitó a la habitación temperatura durante otras 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el
residuo se disolvió en metanol y se pasó a través de un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue
25 lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El disolvente se evaporó para proporcionar
el compuesto del título como un sólido blanco. Método LCMS: 2, RT: 2.40min, MI: 281 [M + 1].

(S)-1-(4-metil-benzyl)-3-(2-piridina-4-yl-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-yl)-propylAmina [46]

30 **[0111]**

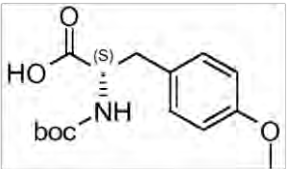
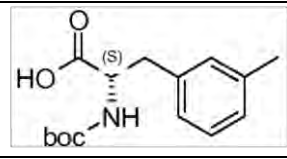
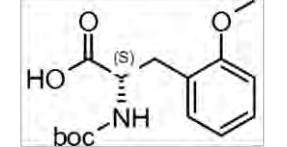


50 **[0112]** A una solución de ácido 4-5,6,7,8-benzo 2-piridina il-tetrahidro [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-2,4,6-trisopropil
bencenosulfónico se añadió éster -4-ilo (100 mg, 0,182 mmol) [AA-25] en DMA (2 ml) [(S) -2-amino-1-(Zyl 4-metil-
ben-) -etil] -carbámico de terc-butilo [AA-43] (58 mg, 0,218 mmol) seguido de Et₃N (76 ml, 0,546 mmol), la mezcla se
agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, el producto se extrajo con DCM (2 ml) y se lavó con
salmuera (3 ml). Se añadió a la fase orgánica TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1
hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue
55 lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se
concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por Preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto
del título. método LCMS: 4, RT: 4,85 min, MI: 430 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,64 (d, 2H), 7,99 (d, 2H),
7,18 (m, 4H), 3,89 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,83 (m, 4H).

60 **[0113]** Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema
A7:

60

65

Ex	SM	Aminoácido [F-14]	Caracterización
5 47	[AA-25]		método: 3, RT: 2.47 min, MI: 446 [M+1]
10 48	[AA-25]		método: 3, RT: 2.64 min, MI: 430 [M+1]
15 49	[AA-25]		método: 3, RT: 2.66 min, MI: 446 [M+1]

25

30

35

40

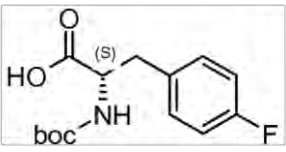
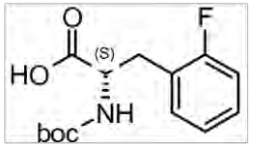
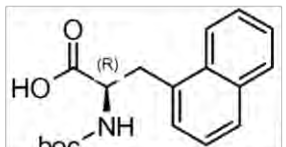
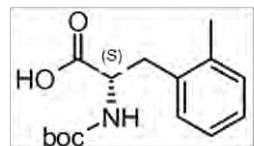
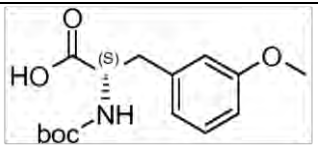
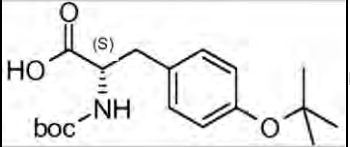
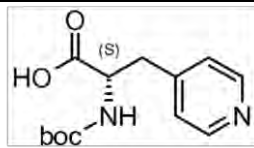
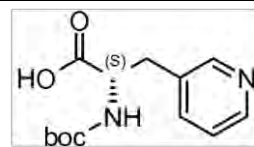
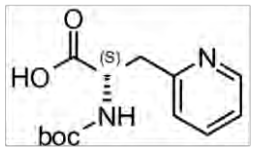
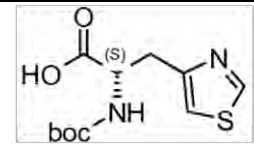
45

50

55

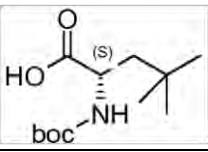
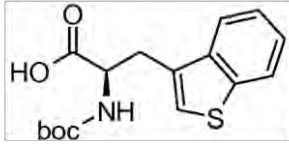
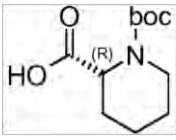
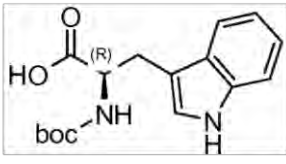
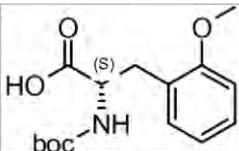
60

65

Ex	SM	Aminoácido [F-14]	Caracterización
5	50 [AA-25]		método: 3, RT: 2.76 min, MI: 434 [M+1]
10	51 [AA-25]		método: 3, RT: 2.56 min, MI: 434 [M+1]
15	52 [AA-25]		método: 3, RT: 2.87 min, MI: 466 [M+1]
20	53 [AA-25]		método: 3, RT: 2.65 min, MI: 430 [M+1]
25	54 [AA-25]		método: 3, RT: 2.53 min, MI: 446 [M+1]
30	55 [AA-25]		método: 3, RT: 2.23 min, MI: 432 [M+1]
35	56 [AA-25]		método: 3, RT: 1.87 min, MI: 417 [M+1]
40	57 [AA-25]		método: 3, RT: 1.98 min, MI: 417 [M+1]
45	58 [AA-25]		método: 3, RT: 2.18 min, MI: 417 [M+1]
50	59 [AA-25]		método: 3, RT: 2.26 min, MI: 423 [M+1]

60

65

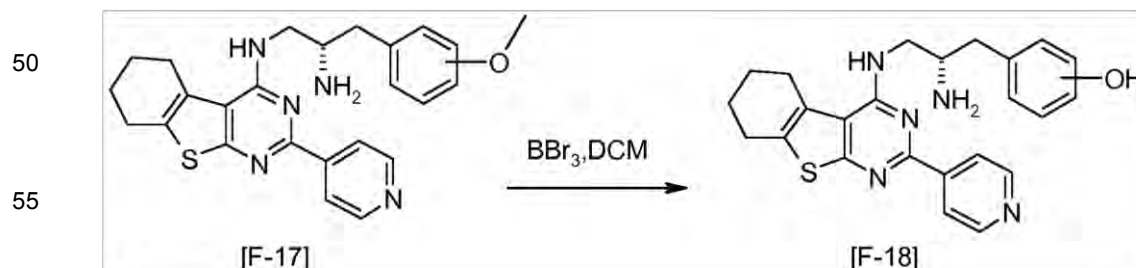
Ex	SM	Aminoácido [F-14]	Caracterización
5	60 [AA-25]		método: 3, RT: 2.44 min, MI: 396 [M+1]
10	61 [AA-25]		método: 3, RT: 2.59 min, MI: 472 [M+1]
15	62 [AA-25]		método: 3, RT: 2.21 min, MI: 380 [M+1]
20	63 [AA-25]		método: 4, RT: 4.60 min, MI: 455 [M+1]
25	64 [AA-32]		método: 4, RT: 4.55 min, MI: 464 [M+1]

35 **Síntesis general de (S) -3- (2 o 3-hidroxi-fenil) -N*1*- (2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetra hidro-benzo [4,5] tieno [2, 3-d] pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina derivados de fórmula general [F-18] (Esquema A8)**

40 **[0114]** Los compuestos se sintetizaron a partir de (S) -3- (2 o 3-metoxi-fenil)-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-il) derivados de propano-1,2-diamina de fórmula general [F-17] (descrito en el esquema A7) por una reacción de-metilación con un ácido de Lewis tal como BBr³ o AlCl₃ en un disolvente clorado tal como DCM o DCE a baja temperatura de reacción. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, el producto de reacción bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

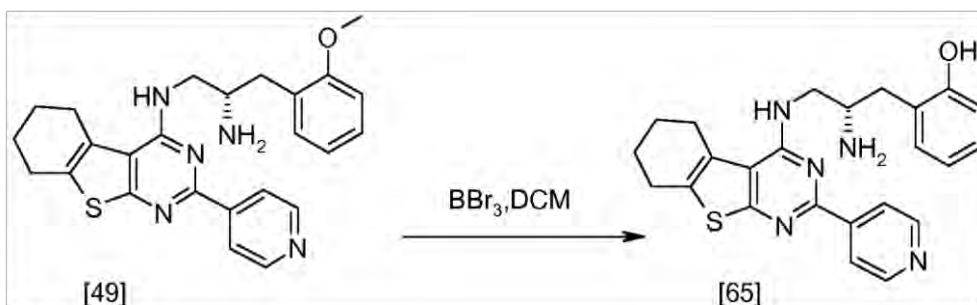
45 **Esquema A8**

45 **[0115]**



60 Síntesis de 2 - [(S) -2-amino-3- (2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina 4-il) -propilo]-fenol [65]

65 **[0116]**



[0117] A una solución de (S) -3- (2-metoxi-fenil) -N * 1 * - (2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-il) -propano-1,2-diamina [49] (30 mg, 0,06 mmol) en DCM (1 ml) a -30 ° C se añadió gota a gota una solución de 1 M BBr₃ en DCM (180 ml, 0,180 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 30 ° C durante 1 hora y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se concentró a presión reducida y después se purificó por preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 3, RT: 2,28 min, MI: 432 [M + 1].

[0118] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema A8:

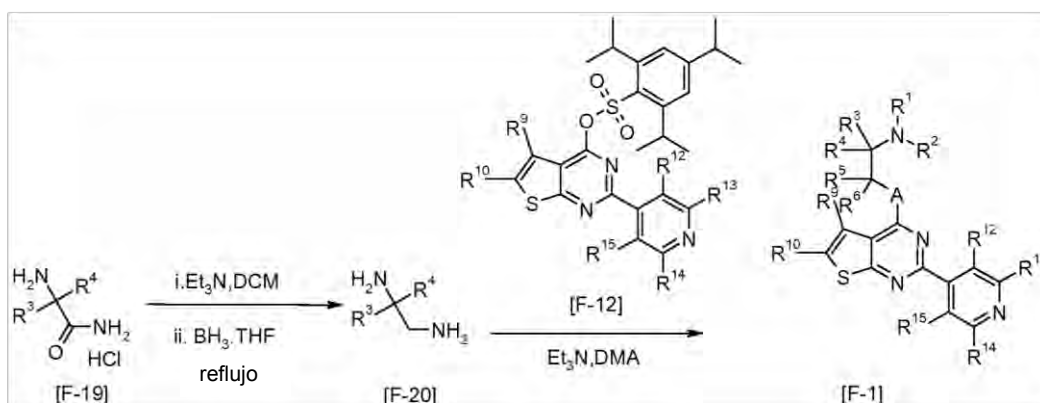
Ejemplo	SM	Caracterización
66	[54]	método: 3, RT: 2.34 min, MI: 432 [M+1]

Síntesis general de 5,6 sustituido 4-amino-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina de Fórmula general [F-1] (Esquema A9)

[0119] Los compuestos se sintetizaron a partir de la sal de hidrocloreto o hidrobromuro de un derivado de ácido amida carboxilato de α-amino de fórmula general [F-19] que se convirtió en la base libre por reacción con una base tal como Et₃N o DIPEA en un disolvente clorado tal como DCM o DCE. A continuación, la base libre resultante se reduce a un derivado diamino de fórmula general [F-20] por reacción con un agente reductor tal como borano o BH₃.THF BH₃.SMe₂ en un disolvente anhidro tal como THF, dioxano o éter dietílico. El derivado de diamino resultante [F-20] a continuación, se hizo reaccionar con un 5,6- sustituido- (ácido 2,4,6-trisopropil-bencenosulfónico) - 2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina éster -4-il de fórmula general [F-12] [preparado en el esquema A5] en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et₃N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción o purificación líquido-líquido por intercambio iónico captación-liberación ácida del producto de reacción bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

Esquema A9

[0120]

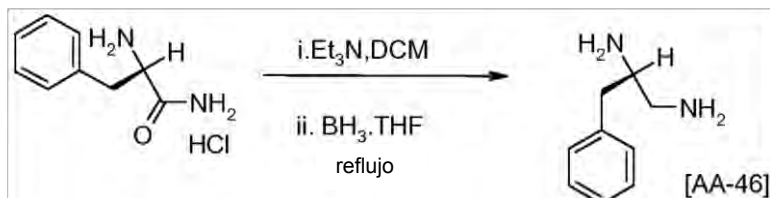


Síntesis de (S) -3-fenil-propano-1,2-diamina [AA-46]

[0121]

5

10



15 [0122] A una suspensión de se añadió -2-amino-3-fenil-propionamida hidrocloreuro (540 mg, 2,7 mmol) en DCM (5 ml)(S) Et3N (380 ml, 2,7 mmol). La suspensión se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, el sólido resultante se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar a un sólido al que se añadió gota a gota una solución 1 M de BH3 en THF blanco (20 ml, 20 mmol) la solución era agitó durante la noche a reflujo. Después de enfriar la solución se hidrolizó por adición lenta de más de 10% de ácido acético / MeOH (30 ml) y se calentó a reflujo durante 20 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en metanol y se pasó a través de un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Método de LCMS: 1, RT: 0.36min, MI: 151 [M + 1].

25 Síntesis de (S)-N*1*-(2-piridina-4-yl-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-butano-1,2-diamina [67]

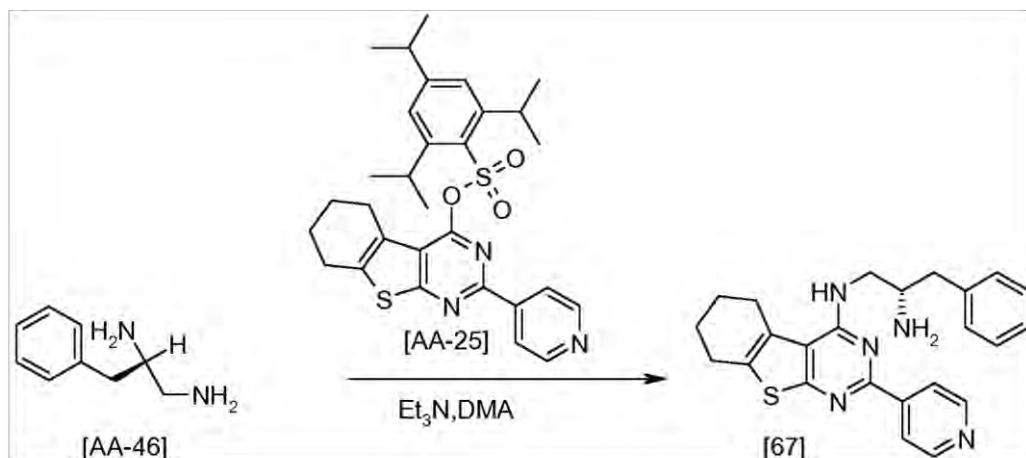
[0123]

30

35

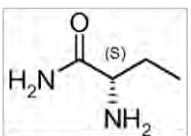
40

45

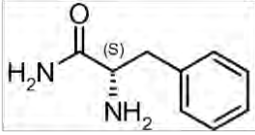
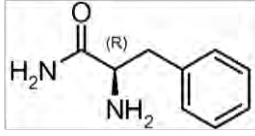
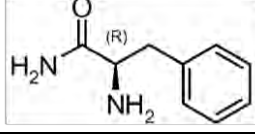
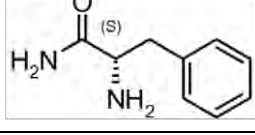
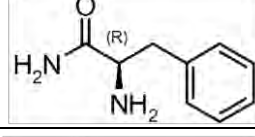
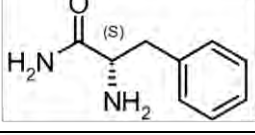
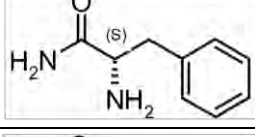
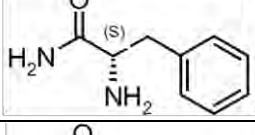
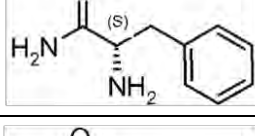
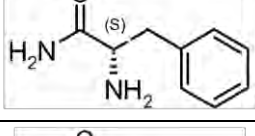
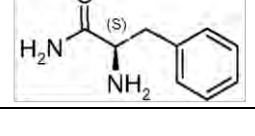


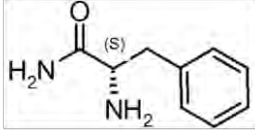
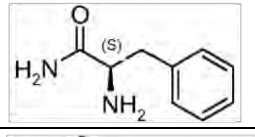
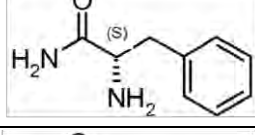
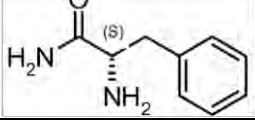
50 [0124] A una solución de 2,4,6-trisopropil-bencenosulfónico ácido 2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d éster pirimidina-4-il] [AA-25] (100 mg, 0,180 mmol) en DMA (2 ml) se añadió (S) -3-fenil-propano-1,2-diamina [46] AA- (30 mg , 0,180 mmol) seguido de Et3N (50 ml, 0,36 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por Preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. método LCMS: 4, RT: 2,51 min, MI: 416 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,64 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,36 (m, 5H), 3,92 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,83 (m, 4H).

55 [0125] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema A9:

Ex	SM [F-12]	Carboxamida [F-19]	Caracterización	
68	[AA-25]		método: 2, RT: 2.16 min, MI: 354 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.7(d,2H), 8.2 (d, 2H), 3.9 (m,1H), 3.6 (m,1H), 3.3 (m,1H), 1.8 (m, 4H), 1.6 (m,2H), 1 (t, 3H)

65

Ex	SM [F-12]	Carboxamida [F-19]	Caracterización	
5 69	[AA-26]		método: 2, RT: 2.94 min, MI: 430 [M+1]	
10 70	[AA-28]		método: 2, RT: 2.72 min, MI: 430 [M+1]	
15 71	[AA-25]		método: 3, RT: 2.54 min, MI: 416 [M+1]	$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO): 8.67 (d,2H), 7.9 (d, 2H), 7.3 (m,5H), 3.9 (m,2H), 3.53 (m,2H), 2.92 (m,1H), 2.91 (m,2H), 2.79 (m,2H), 1.83 (m,4H)
20 72	[AA-33]		método: 3, RT: 2.52 min, MI: 521 [M+1]	
25 73	[AA-33]		método: 3, RT: 2.53 min, MI: 521 [M+1]	
30 74	[AA-38]		método: 2, RT: 2.31 min, MI: 419 [M+1]	
35 75	[AA-39]		método: 2, RT: 2.56 min, MI: 404 [M+1]	
40 76	[AA-27]		método: 2, RT: 2.95 min, MI: 444 [M+1]	
45 77	[AA-30]		método: 3, RT: 2.77 min, MI: 444 [M+1]	
50 78	[AA-29]		método: 3, RT: 2.37 min, MI: 474 [M+1]	
55 79	[AA-29]		método: 3, RT: 2.37 min, MI: 474 [M+1]	

Ex	SM [F-12]	Carboxamida [F-19]	Caracterización	
5 80	[AA-32]		método: 3, RT: 2.59 min, MI: 434 [M+1]	
10 81	[AA-32]		método: 3, RT: 2.60 min, MI: 434 [M+1]	
15 82	[AA-31]		método: 3, RT: 2.23 min, MI: 418 [M+1]	
20 83	[AA-31]		método: 3, RT: 2.27 min, MI: 418 [M+1]	

Síntesis general de 5,6 sustituido 4-amino-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidinaa de fórmula general [F-1] (Esquema A10)

30 **[0126]** 5, 6-sustituido 2-piridina-4-il-tieno [2, 3-d] pirimidina-4-ol derivados de fórmula general [F-4] [preparado en el Esquema A2] se somete a una reacción de activación por reacción con un derivado de cloruro de sulfonilo de soporte sólido tal como cloruro de bencenosulfonilo en resina de poliestireno en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et3N, DIPEA o NMM con una cantidad catalítica de DMAP a temperatura ambiente. El exceso de reactivos se retiraron por filtración y el lavado de la resina de poliestireno con disolventes tales como DCM, DMF, THF. El reactivo soportado de polímero de fórmula general [F-21] se hace reaccionar luego con una N-Boc protegida derivada de diamino de fórmula general [F-13] en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una amina terciaria base tal como Et3N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente. La resina se filtró a través de una frita de PTFE y se lavó con un disolvente tal como DCM o acetato de etilo, el filtrado se combinó y después de la reacción, típicamente mediante una extracción líquido líquido o purificación por intercambio iónico ácida captación-liberación, la N-Boc derivada se desprotegió en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

45 **Esquema A10**

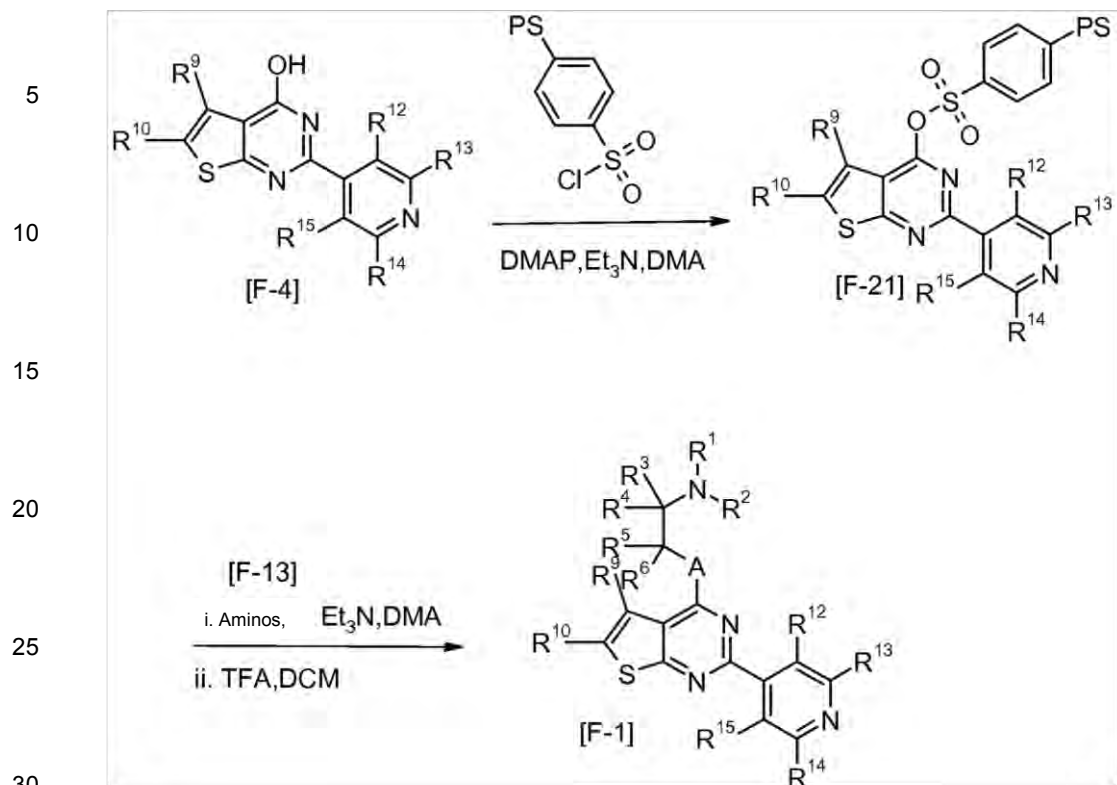
[0127]

50

55

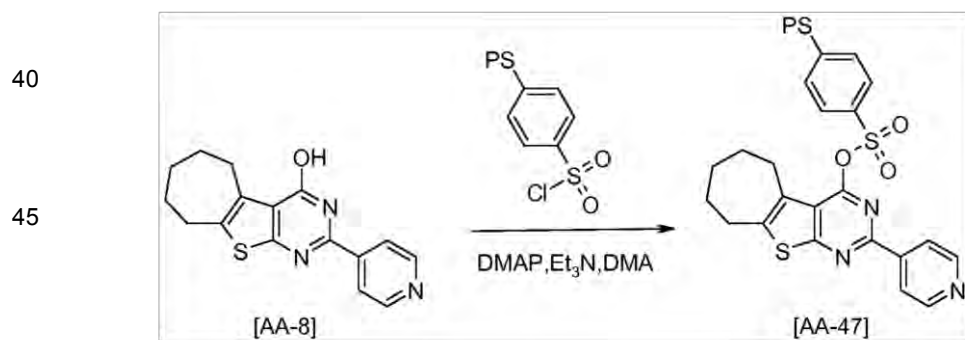
60

65



Síntesis de ácido benenosulfónico de poliestireno compatible 2-piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diaza-benzo [a] azulen-4-il éster [AA -47]

35 **[0128]**

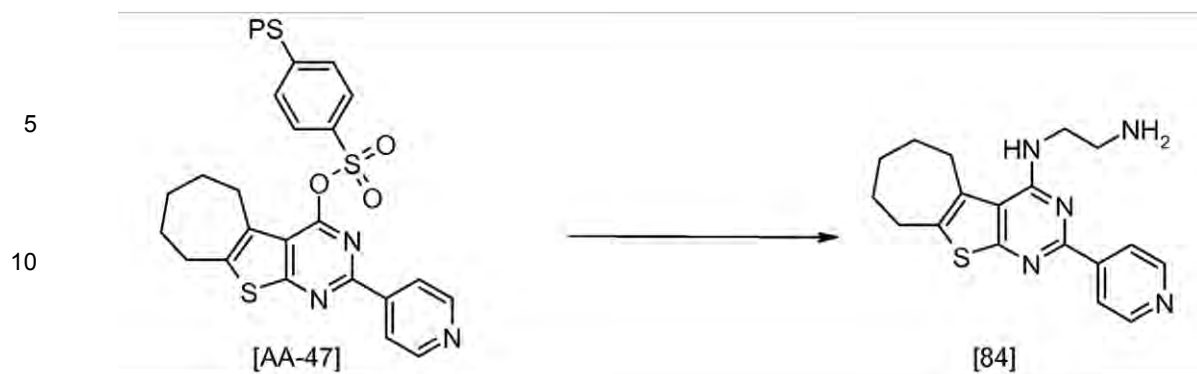


55 **[0129]** 2-piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diaza-benzo [a] azulen-4-ol [AA-8] (70 mg, 0,241 mmol) y PS-TsCl (70 mg, 0,241 mmol) se colocaron en el cartucho de filtro de sellado. DMA se añadió (2 ml), seguido de Et₃N (100 µl, 0,723 mmol) y DMAP (1,5 mg, 0,001 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se filtró la resina, a través de una frita de PTFE. La resina se lavó con DCM para producir el poliestireno apoyado ácido benenosulfónico 2-piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diaza-benzo [a] azulen-4-il éster [AA-77] que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de N*1*(2-piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diazabeno [a] azulen-4-il) etano-1 , 2-diamina [84]

60 **[0130]**

65



20

25

[0131] El ácido bencenosulfónico de poliestireno apoyado 2-piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diaza-benzo[a]azulen-4-il éster [AA-47] (70 mg, 0,24 mmol) se colocó en un cartucho de filtro y DMA (2 ml) seguido por Boc-etilendiamina (39 mg, 0,241 mmol) y Et3N (67 ml, 0,482 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La resina se filtró a través de una frita de PTFE y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 2, RT: 3,22 min, MI: 340 [M + 1].

30

35

40

45

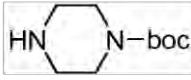
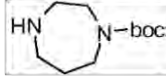
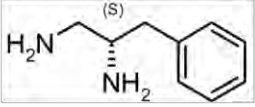
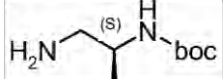
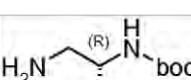
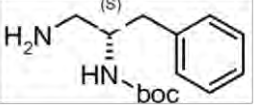
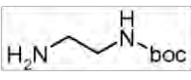
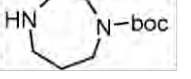
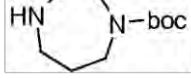
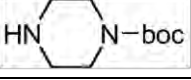
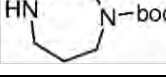
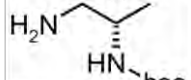
50

55

60

65

[0132] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general mostrada en el Esquema A10:

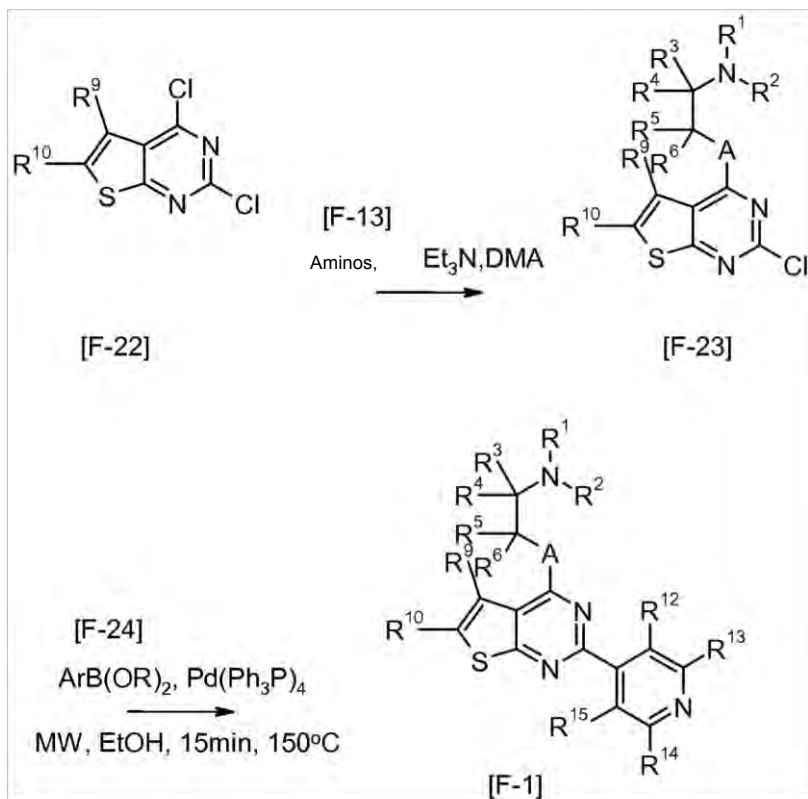
Ex	SM	Amina [F-13]	Caracterización	
5	85	[AA-8] 	método: 2, RT: 2.26 min, MI: 366 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.72 (d,2H), 8.25 (d, 2H), 3.62 (m,2H), 3.44 (m,4H), 3.06 (m,2H), 3.03 (m,4H), 1.88 (m,2H), 1.64 (m,4H)
10	86	[AA-8] 	método: 2, RT: 2.27 min, MI: 380 [M+1]	
15	87	[AA-8] 	método: 2, RT: 2.77 min, MI: 430 [M+1]	
20	88	[AA-8] 	método: 2, RT: 2.25 min, MI: 354 [M+1]	
25	89	[AA-8] 	método: 2, RT: 2.26 min, MI: 354 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.71 (d,2H), 8.26 (d, 2H), 3.83 (m,1H), 3.75 (m,1H), 3.62 (m,1H), 3.09 (m,2H), 2.98 (m,2H), 1.89 (m,2H), 1.66 (m,4H), 1.21 (d,3H)
30	90	[AA-11] 	método: 2, RT: 2.63 min, MI: 517 [M+1]	
35	91	[AA-22] 	método: 2, RT: 2.41 min, MI: 362 [M+1]	
40	92	[AA-22] 	método: 2, RT: 2.41 min, MI: 402 [M+1]	
45	93	[AA-23] 	método: 2, RT: 2.48 min, MI: 467 [M+1]	
50	94	[AA-15] 	método: 2, RT: 1.90 min, MI: 312 [M+1]	
55	95	[AA-15] 	método: 2, RT: 1.91 min, MI: 326 [M+1]	
60	96	[AA-11] 	método: 2, RT: 2.32 min, MI: 441 [M+1]	

Síntesis general de piridilo sustituido 4-amino-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina de fórmula general [F-1] (Esquema A11)

[0133] A 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-enzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina de fórmula general [F-21] se hizo reaccionar con derivado amino primario y secundario de fórmula general [F-13] en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et₃N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio de captación-liberación de iones ácido, el derivado amino de fórmula general [F-23] se hizo reaccionar con ácidos borónicos de piridilo o ésteres de boronato de fórmula general [F-24] en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd (PPh₃)₄ o Pd (PPh₃)₂Cl₂ una base tal como Et₃N, KOH, Na₂CO₃ o NaOH en un disolvente polar tal como EtOH, THF, DMA o dioxano a una temperatura elevada, ya sea por calentamiento térmicamente o usando un reactor de microondas. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción o purificación líquido-líquido por intercambio iónico captación-liberación ácida del producto de reacción bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

Esquema A11

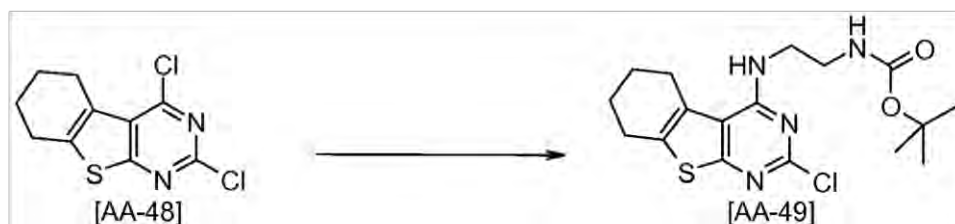
[0134]



5

Síntesis de 2- (2-cloro-5,6,7,8-tetrahydro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-yla mino) etil] carbamato de terc-butilo éster [AA-49]

10 [0135]

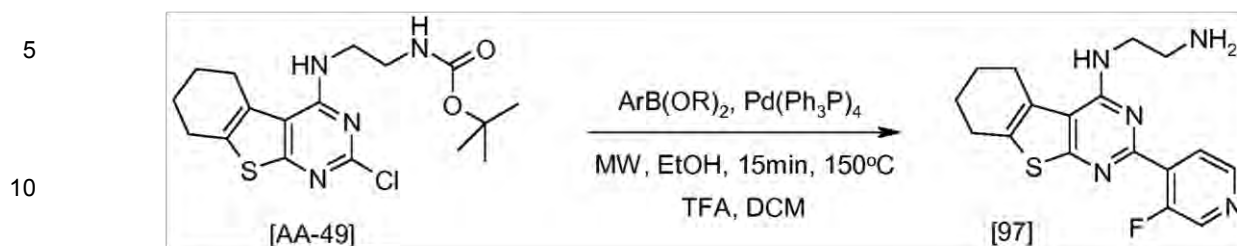


[0136] A una solución de 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahydro-benzo tieno pirimidina [4,5] [2,3-d] [AA-48] (100 mg, 0,387 mmol) en DMA (5 ml) se añadió Boc-etilendiamina (62 mg, 0,387 mmol) seguido de Et₃N (110 ml, 0,774 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, el producto se extrajo con DCM (2x10 ml) y se lavó con salmuera (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un sólido marrón. El residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. método de LCMS: 1, RT: 6,26 min, MI: 383 [M + 1].

Síntesis de N*1*-[2-(3-fluoro-piridina-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-yl]-etano-1,2-di- amina [97]

25

[0137]



15 [0138] Un vial de microondas se cargó con ácido [2- (2-cloro-5,6,7,8-tetrahidrobenzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ilamino) etil] éster de ácido carbámico tert-butilo [AA-49] (80 mg, 0,210 mmol), 3-fluoropiridinaa-4-borónico hidrato de ácido (38 mg, 0,24 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (12 mg, 0,01 mmol), Na₂CO₃ (2 M en agua, 300 ml, 0,6 mmol) y EtOH (1 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se filtró a través de un tapón de sílice, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. A

20 una solución del producto bruto en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por Preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 2, RT: 2,41 min, MI: 344 [M + 1].

25 [0139] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general muestra en el Esquema A11:

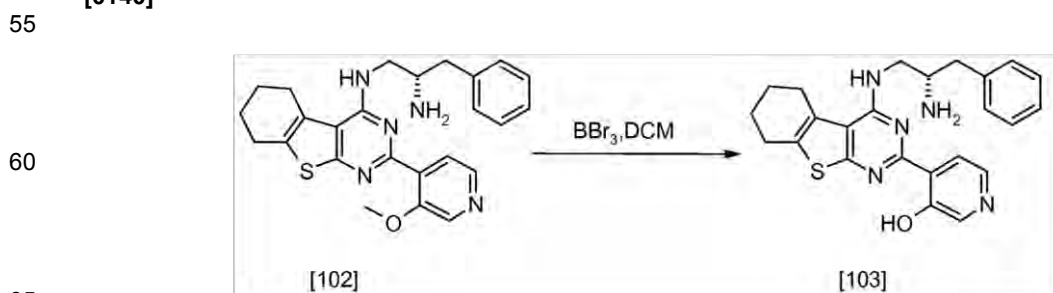
30

Ex	SM	Ácido borónico [F ₂ 4]	Amina [F-13]	Caracterización	
98	[AA-49]			método: 2, RT: 2.64 min, MI: 344 [M+1]	
35	99	[AA-49]		método: 2, RT: 2.56 min, MI: 358 [M+1]	¹ H NMR (300MHz, DMSO): 8.677 (d,1H), 8.26 (d,1H), 8.34 (s,1H), 3.83 (m,1H), 3.75 (m,1H), 3.62 (m,1H), 2.91 (m, 2H), 2.79 (m,2H), 1.66 (m, 4H), 1.21 (d,3H)
40	100	[AA-49]		método: 2, RT: 2.52 min, MI: 358 [M+1]	
45	101	[AA-49]		método: 2, RT: 2.79 min, MI: 434 [M+1]	¹ H NMR (300MHz, DMSO): 8.64 (d,1H), 8.53 (d,1H), 7.83 (m,1H), 7.26 (m,5H), 3.92 (m, 2H), 3.46 (m,2H), 2.92 (m, 1H), 2.91 (m,2H), 2.79 (m, 2H), 1.83 (m,4H)
	102	[AA-49]		método: 4, RT: 4.22 min, MI: 446 [M+1]	

50 **Síntesis de 4- [4 - ((S) -2-amino-3-fenil-propilamino) 5,6,7,8-tetrahidrobenzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-2-il] piridina-3-ol [103] (Esquema A12)**

Esquema A12

[0140]



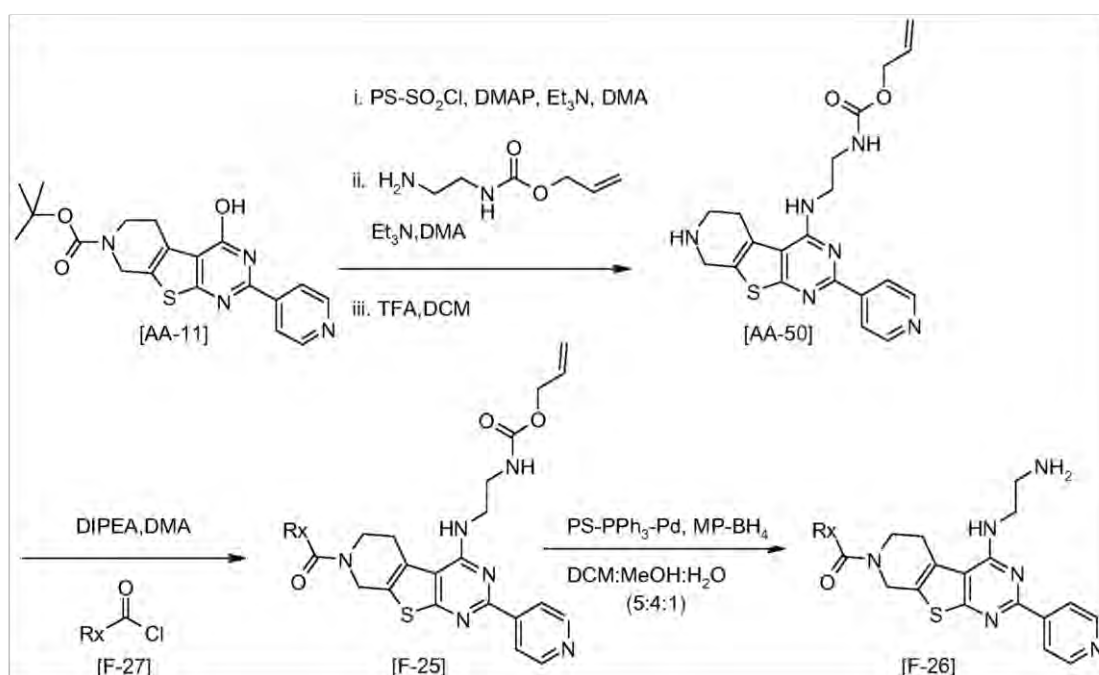
[0141] A una solución de (S)-N* 1*-[2- (3-metoxi-piridina-4-il) -5,6,7,8-tetrahidrobenzo [4,5] tieno [2,3 -d] pirimidina-4-il] - 3-fenil-propano-1,2-diamina (preparado de acuerdo con la síntesis general mostrada en el esquema A11) [102] (30 mg, 0,06 mmol) en DCM (1 ml) enfriado se añadió a -30 ° C gota a gota una solución de 1 M BBR³ en DCM (180 ml, 0,180 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -30 ° C durante 1 hora y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El residuo se concentró a presión reducida y después se disolvió en DMSO y se purificó por preparativo HPLC (método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 4, RT: 4,43 min, MI: 432 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,81 d, 1H), 7,28 (m, 5H), 3,46 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 1,83 (m, 4H).

10 **Síntesis general de 1- [4- (2-amino-etilamino) -2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirido [4', 3': 4,5] tieno [2,3 d] pirimidina-7-il]-alquilanona derivados de fórmula general [F-26] (Esquema A13)**

[0142] 4-benzenosulfoniloxi-2-piridina-4-yl-5,8-dihidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-7-carboxílico éster terc-butílico del ácido [AA-11] (descrito en el esquema A2) se sometió a una activación por reacción con un derivado de cloruro de sulfonilo de soporte sólido tal como cloruro de benzenosulfonilo en poliestireno en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP en el presencia de una base de amina terciaria, tal como Et₃N, DIPEA o NMM con una cantidad catalítica de DMAP a temperatura ambiente. El exceso de reactivos y reactivos se retiraron por filtración y el lavado de la resina de poliestireno con un disolvente tal como DCM, DMF, THF. A continuación, el reactivo soportado sobre polímero se hizo reaccionar con el éster de alilo (2-amino-etil) -carbámico en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et₃N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente. La resina se filtró a través de una fritta de PTFE y se lavó con un disolvente tal como DCM o acetato de etilo, los extractos se combinaron y después de la reacción trabajar hasta, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por ácido de intercambio iónico captación-liberación, la N-Boc derivada se desprotegió en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH para dar [2-(2-piridina-4-yl-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-ilamino)-etil]-carbamic Identificación del éster de alilo acción [AA-50]. La reacción de piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido [4', 3': 4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ilamino) etil] - éster alílico del ácido carbámico [AA-50] con un derivado de cloruro de acilo de fórmula general [F-27] en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et₃N, DIPEA o NMM dio la N- acilado [F-25] derivado que se sometió a una reacción de desprotección N-alilo con paladio soportado sobre polímero, borohidruro soportado polímero en DCM, MeOH y agua para dar los derivados de amino correspondientes [F-26]. Después de la reacción trabajar hasta, por lo general mediante una extracción o purificación líquido-líquido por intercambio iónico captación-liberación ácida del producto de reacción bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

35 **Esquema A13**

40 **[0143]**



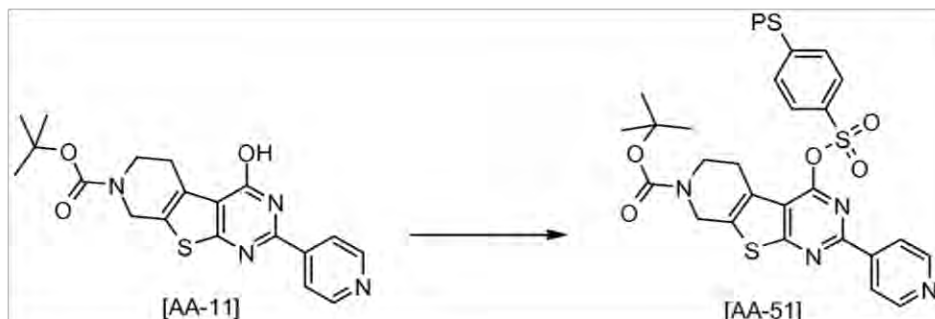
Síntesis de poliestireno compatible 4-bencenosulfoniloxi-2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirido [4', 3': 4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-7-carboxílico éster terc-butílico [AA-51]

[0144]

5

10

15



20

[0145] 2-piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diaza-benzo [a] azulen-4-ol [AA-11] (700 mg, 1,83 mmol) y PS-TsCl (1,2 g, 2,92 mmol) se colocaron en el cartucho de filtro cerrado con un tapón. DMA (10 ml) seguido por Et3N (510 µl, 3,66 mmol) y DMAP (11 mg, 0,09 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después la resina se filtró a través de una frita de PTFE. La resina se lavó con DCM (6 ml) para dar a la poliestireno apoyó 4-bencenosulfoniloxi-2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirido [4', 3': 4,5] tieno [2,3-d] éster terc-butílico acción

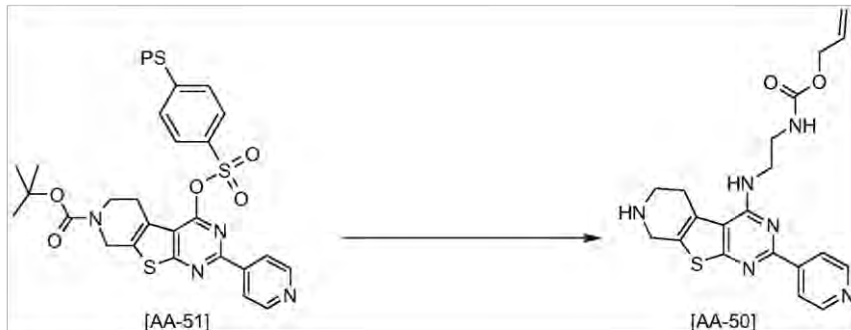
25

Síntesis de [2-(2-piridina-4-yl-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-ilamino)-etil]-carbámico éster alílico del ácido [AA-50]

[0146]

35

40



45

[0147] Para el poliestireno compatible 4-bencenosulfoniloxi-2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirido [4', 3': 4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-7 éster terc-butílico del ácido carboxílico [AA-51] se coloca en un cartucho de filtro se añadió DMA (2 ml) seguido de alil-N-(2-aminoetil) carbamato de metilo (397 mg, 2,2 mmol) y Et3N (510 ml, 3,66 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La resina se filtró a través de una frita de PTFE y se lavó con acetato de etilo (6 ml) seguido de DCM (6 ml). Los extractos se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El producto de reacción bruto se disolvió en DCM (25 ml) y se lavó con carbonato ácido de sodio (20 ml) y después con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido naranja. A una solución del producto bruto en DCM (5 ml) se le añadió TFA (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de amoníaco / metanol se concentró a presión reducida y se usó el producto bruto sin purificación adicional en la siguiente etapa. método de LCMS: 1, RT: 4,23 min, MI: 411 [M + 1].

50

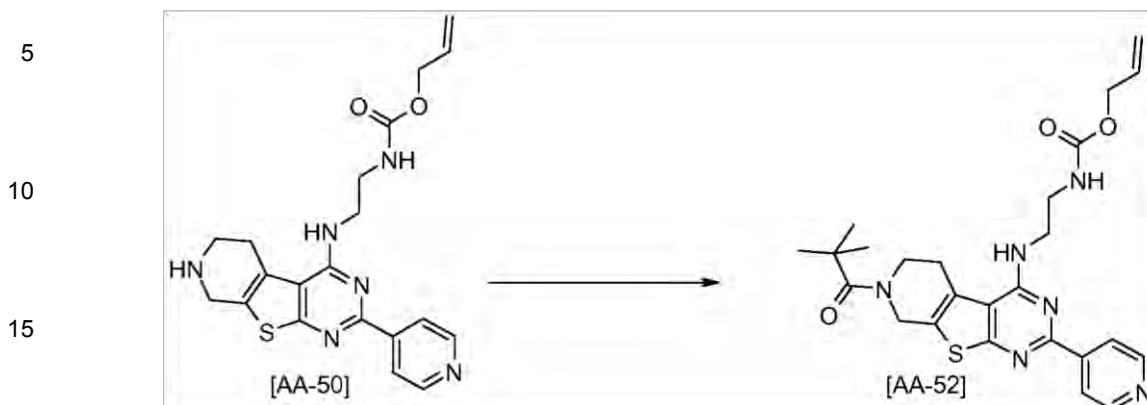
55

60

Síntesis de {2-[7-(2,2-dimetil-propionyl)-2-piridina-4-yl-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-ilamino] etil} carbámico [AA-52]

65

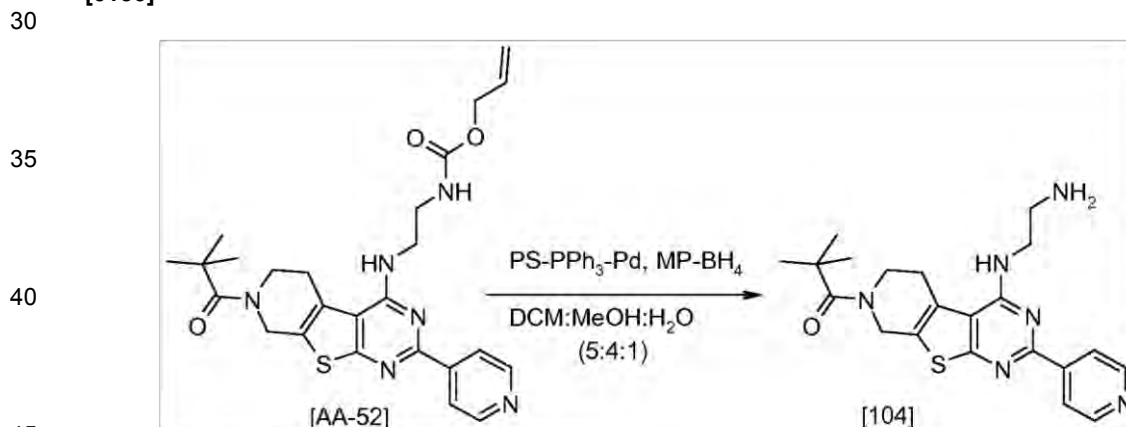
[0148]



20 [0149] A una solución de [2- (2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [4', 3': 4,5] tieno [2,3-d] pirimidina -4-ilamino) etil carbámico] [AA-50] (50 mg, 0,121 mmol) en DMA (1 ml) a -10°C se añadió cloruro de trimetilacetilo (16 ml, 0,133 mmol) y N, N, -di-isopropietilamina (60 ml, 0,363 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Después de la finalización la mezcla de reacción se trató con agua (2 ml) y salmuera (2 ml) y se extrajo con DCM (3 ml). Los orgánicos se evaporaron a vacío y se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25 Síntesis de 1-[4-(2-amino-etilamino)-2-piridina-4-yl-5,8-dihidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-7-yl]-2,2-dimetil-propan-1-ona [104]

[0150]

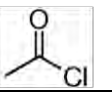
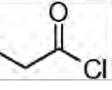
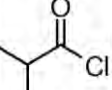
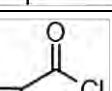
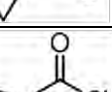
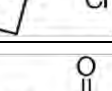
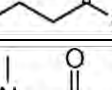


50 [0151] A una solución de {2- [7- (2,2-dimetil-propionil) -2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [4', 3': 4,5] tieno [2,3-d] pirimidina ilamino-4-] etil} carbámico [AA-52] (50 mg, 0,121 mmol) en DCM: MeOH: H₂O (5: 4: 1)(2 ml) en un cartucho de filtro se añadieron PS-PPh₃-Pd (18 mg, 0,002 mmol) y MP-BH₄ (116 mg, 0,363 mmol). La reacción se agitó durante 2 h después de entonces la solución se filtró a través de enchufe Na₂SO₄. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo bruto se purificó por Preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. método LCMS: 2, RT: 2,26 min, MI: 411 [M + 1].

55 [0152] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general mostrada en el Esquema A13:

60

65

Ex	SM	Cloruro ácido [F-27]	Catacterización
5	105 [AA-52]		método: 2, RT: 1.83 min, MI: 369 [M+1]
10	106 [AA-52]		método: 2, RT: 1.97 min, MI: 383 [M+1]
15	107 [AA-52]		método: 2, RT: 2.02 min, MI: 397 [M+1]
20	108 [AA-52]		método: 2, RT: 2.01 min, MI: 395 [M+1]
25	109 [AA-52]		método: 2, RT: 2.13 min, MI: 409 [M+1]
30	110 [AA-52]		método: 2, RT: 2.32 min, MI: 411 [M+1]
	111 [AA-52]		método: 2, RT: 1.66 min, MI: 412 [M+1]

Síntesis general de N¹-(7-alkilo-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [4', 3': 4,5] tieno [2,3-d] pirimidina 4-il) derivados de etano-1,2-diamina de fórmula general [F-28] (Esquema A14)

35 **[0153]** [2-(2-piridina-4-yl-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-ilamino)-etil]-ácido carbámico éster aliilo [AA-50] se hizo reaccionar en la reacción de aminación reductora con el derivado de aldehído de fórmula general [F-30] y un sólido reactivo de borohidruro soportado en ácido acético y un disolvente prótico polar tal como MeOH o EtOH. El derivado de N-alkilado de fórmula general [F-29] se somete a una reacción de desprotección N-
 40 alílico con paladio soportado sobre polímero, borohidruro soportado polímero en DCM, MeOH y agua para proporcionar el derivado amino [F-28]. Después de la reacción, típicamente filtración a través de una frita de PTFE seguido por una extracción líquido-líquido o de purificación por intercambio de iones ácidos de captación-liberación el producto de reacción bruta se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

Esquema A14

45 **[0154]**

50

55

60

65

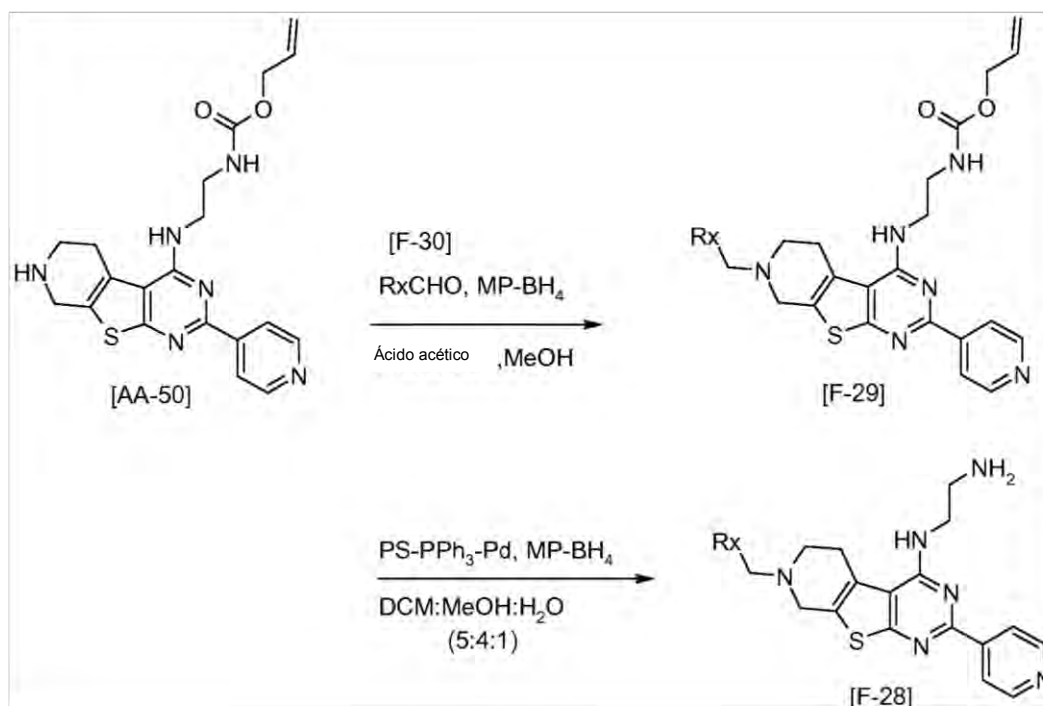
5

10

15

20

25



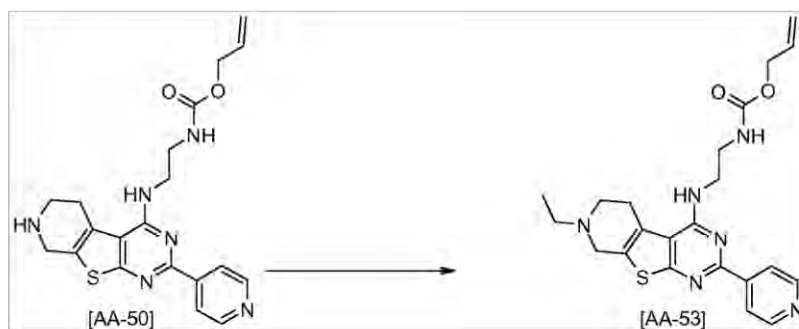
30 Síntesis de [2-(7-etil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-ilamino)-etil]-ácido carbámico éster alílico [AA-53]

35 **[0155]**

35

40

45



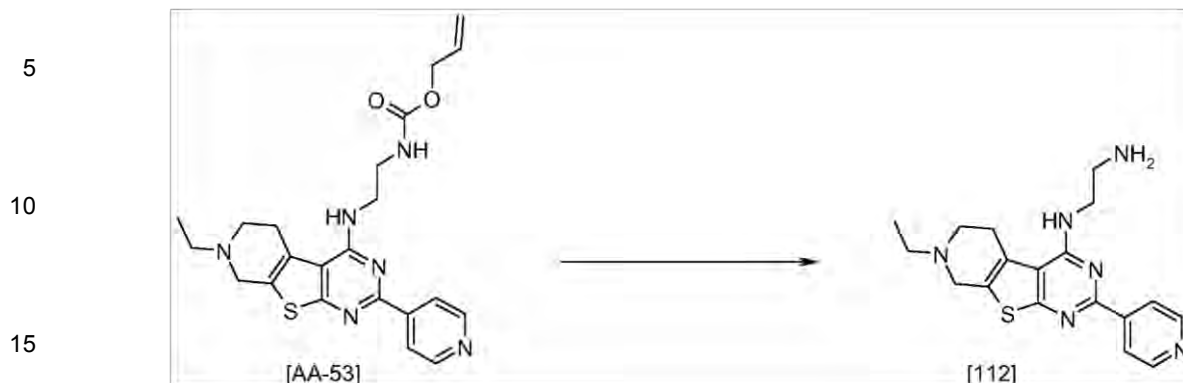
50 **[0156]** A una solución de [2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-ilamino)etil] ácido carbámico éster alílico [AA-50] (50 mg, 0,121 mmol) en MeOH (1 ml) en un cartucho de filtro se añadieron MP-BH₄ (144 mg, 0,290 mmol), seguido de acetaldehído (4 ml, 0,075 mmol) y ácido acético (7 ml, 0,121 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró a través de una frita de PTFE. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en metanol y la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. los eluyente de amoníaco / metanol se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

60 Síntesis de N * 1*-(7-etil-2-piridina-4-yl-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-yl)-etano-1,2-diamina [112]

60

65

[0157]



20 [0158] A una solución de [2- (7-etil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido [4', 3': 4,5] tieno [2,3 -d] pirimidina-4-ilamino) carbámico etil] [AA-53] (50 mg, 0,121 mmol) en DCM: MeOH: H₂O (5: 4: 1)(2 ml) en un filtro de cartucho se añadieron PS-PPh₃-Pd (18 mg, 0,002 mmol) y MP-BH₄ (116 mg, 0,363 mmol). La reacción se agitó durante 2 h después de la finalización, la solución se filtró a través de enchufe Na₂SO₄. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 2, RT: 1,89 min, MI: 355 [M + 1].

25 [0159] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general mostrada en el Esquema A14:

30

35

Ex	SM	Aldehído [F-30]	Caracterización
113	[AA-50]		método: 2, RT: 1.96 min, MI: 341 [M+1]
114	[AA-50]		método: 2, RT: 1.61 min, MI: 383 [M+1]

40 **Síntesis general de 4- (4-alkuil-Piperazinaa-1-il) -2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo [4,5] tieno [2 , 3-d]pirimidina derivados de fórmula general [F-31] (Esquema A15)**

45 [0160] 4-Piperazinaa-1-il-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina [3] se sometió a una reacción de aminación reproductiva con derivados de aldehído de fórmula general [F-30] y un reactivo de borohidruro soportado sólido en ácido acético y un disolvente prótico polar tal como MeOH o EtOH para dar el derivado alquilado [F-27]. Después de la reacción trabajar hasta, por lo general mediante una extracción o purificación líquido-líquido por intercambio iónico captación-liberación ácida del producto de reacción bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

50 **Esquema A15**

50

55

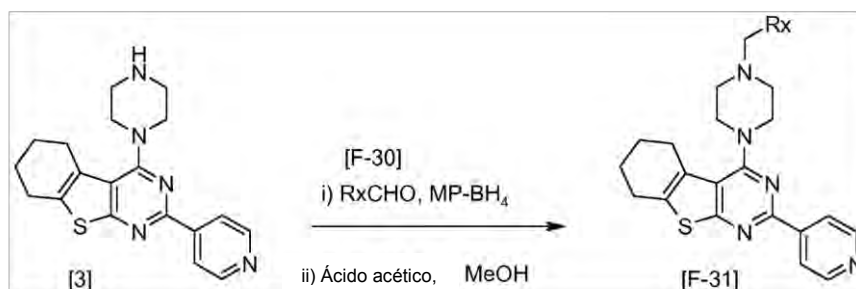
60

65

[0161]

5

10

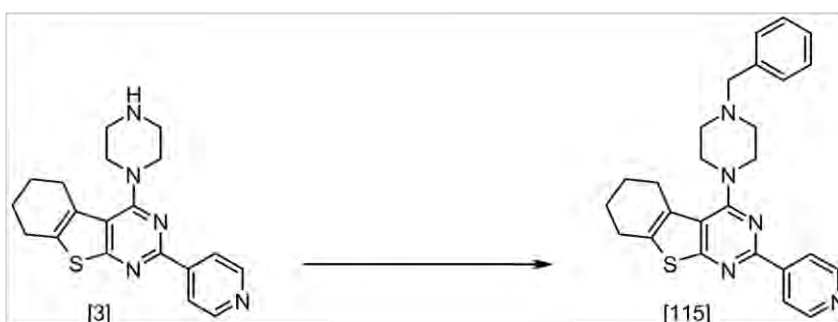


15 Síntesis de 4-(4-bencil-Piperazinaa-1-il)-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina [115]

[0162]

20

25



30

35


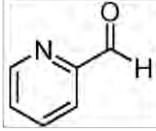
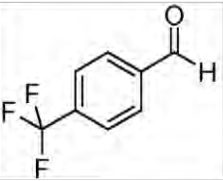
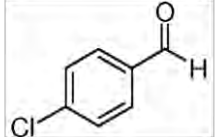
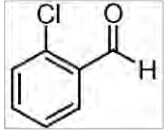
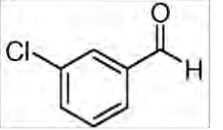

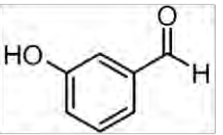
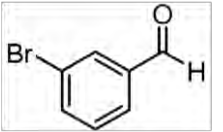
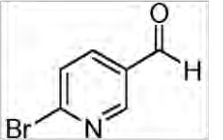
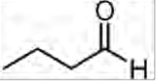
40

[0163] A una solución de 4-Piperazinaa-1-il-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidinaa [3] (50 mg, 0,142 mmol) en MeOH (2 ml) en un cartucho de filtro se añadieron MP-BH₄ (170 mg, 0,341 mmol), p-anisaldehído (11 ml, 0,09 mmol) y ácido acético (8 ml, 0,142 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró a través de una frita de PTFE. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en metanol y la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y se purificó por preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 2, RT: 2,61 min, MI: 456 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,70 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 3,47 (m, 7H), 2,90 (m, 5H), 2,54 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,87 (br s, 2H), 1,73 (br s, 2H).

[0164] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general mostrada en el Esquema A15:

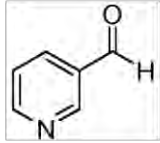
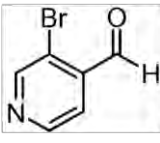
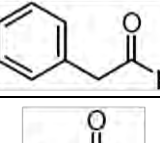
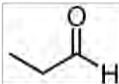
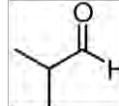
Ex	SM	Aldehído [F-30]	Caracterización
116	[3]		método: 2, RT: 2.56 min, MI: 442 [M+1]
117	[3]		método: 2, RT: 2.77 min, MI: 520 [M+1]
118	[3]		método: 2, RT: 2.3 min, MI: 443 [M+1]

65

Ex	SM	Aldehído [F-30]	Caracterización	
5	119 [3]		método: 2, RT: 2.22 min, MI: 380 [M+1]	
10	120		método: 2, RT: 2.32 min, MI: 443 [M+1]	
15	121 [3]		método: 2, RT: 2.97 min, MI: 510 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.72 (d,2H), 8.24 (d,2H), 8.17 (s,1H), 7.73 (d,2H), 7.58 (d,2H), 3.66 (s,2H), 3.51 (m,4H), 2.9 (m,4H), 2.61 (m,2H), 2.53 (m,2H), 1.87 (m,2H), 1.74 (m,2H)
20	122 [3]		método: 2, RT: 2.72 min, MI: 476 [M+1]	
25	123 [3]		método: 2, RT: 2.78 min, MI: 476 [M+1]	
30	124 [3]		método: 2, RT: 2.76 min, MI: 476 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.68 (d,2H), 8.22 (d,2H), 8.16 (s,1H), 7.34 (m,4H), 3.45 (s,2H), 3.48 (m,4H), 2.87 (m,4H), 2.57 (m,2H), 2.53 (m,2H), 1.87 (m,2H), 1.73 (m,2H)
35	125 [3]		método: 2, RT: 2.19 min, MI: 366 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.68 (d,2H), 8.22 (d,2H), 3.48 (m,4H), 2.87 (m,4H), 2.57 (m,2H), 2.53 (m,2H), 2.28 (s,3H), 1.87 (d,2H), 1.72 (d,2H)
40	126 [3]		método: 2, RT: 2.41 min, MI: 458 [M+1]	
45	127 [3]		método: 2, RT: 2.83 min, MI: 520 [M+1]	
50	128 [3]		método: 2, RT: 2.57 min, MI: 520 [M+1]	
55	129 [3]		método: 2, RT: 2.32 min, MI: 408 [M+1]	

60

65

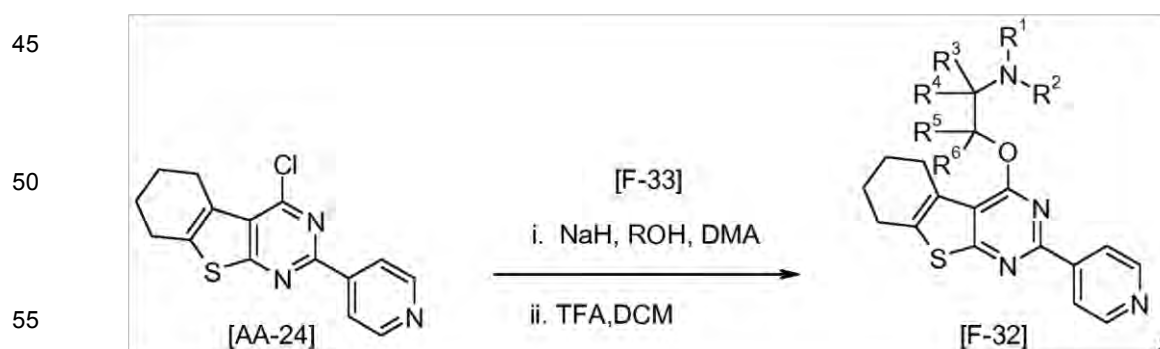
Ex	SM	Aldehído [F-30]	Caracterización	
5	130 [3]		método: 2, RT: 2.23 min, MI: 443 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.69 (d,2H), 8.53 (s,1H), 8.48 (m,1H), 8.23 (d,2H), 7.75 (m,1H), 7.35 (m,1H), 3.58 (m,2H), 3.48 (m,4H), 2.88 (m,4H), 2.59 (m,2H), 2.53 (m,4H), 1.87 (m,2H), 1.73 (m,2H)
10	131 [3]		método: 2, RT: 3.28 min, MI: 520 [M+1]	
15	132 [3]		método: 2, RT: 2.57 min, MI: 456 [M+1]	
20	133 [3]		método: 2, RT: 2.30 min, MI: 394 [M+1]	
25	134 [3]		método: 2, RT: 2.32 min, MI: 408 [M+1]	

Síntesis general de 5,6 sustituido 4-alcoxi-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina de fórmula general [F-32] (Esquema A16)

30 **[0165]** 4-cloro-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina [AA-24] se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica con un alcohol amino o N-Boc protegido amino alcohol de fórmula general [F-33] en presencia de una base fuerte tal como NaH, KH o LDA en presencia de un disolvente aprótico polar anhidro disolvente tal como DMA, DMF o PNN. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido captación-liberación, el derivado de N-Boc se desprotegió en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

Esquema A16

40 **[0166]**



60 Síntesis de dimetil-[2-(2-piridina-4-yl)-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-yloxy)-etil]-amina [135]

65

[0167]

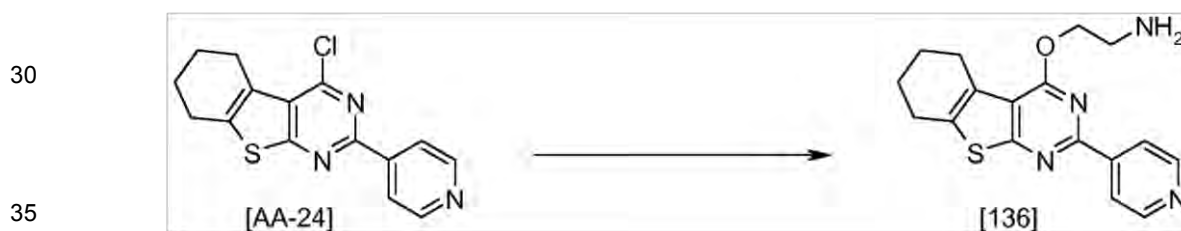


15 [0168] A una mezcla de 4-cloro-piridina-4-il-5,6,7,8 tetrahydro-benzo-2-[4,5] tieno pirimidina [2,3-d] [AA-24] (se añadieron 80 mg, 0,280 mmol) y 2-dimetilaminoetanol (34 ml, 0,340 mmol) en DMA (1 ml) NaH (13 mg, 0,560 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y después de completar la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo en DCM (2x2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 2, RT: 2,20 min, MI: 355 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,70 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,83 (m, 4H).

20

Síntesis de metil-[2- (2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-iloxi) -etil] - amina [136]

[0169]

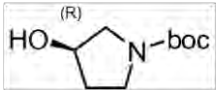
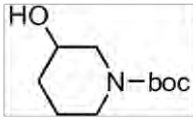
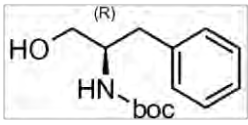
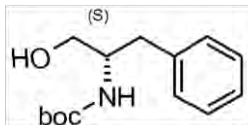
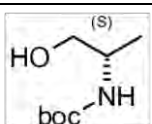
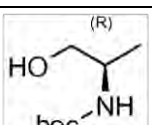
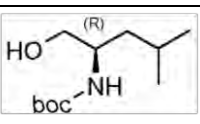
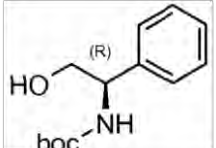
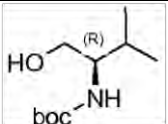
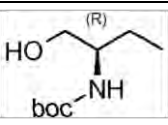
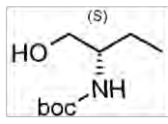
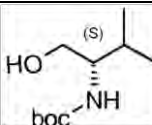


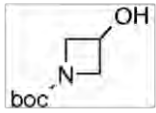
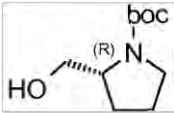
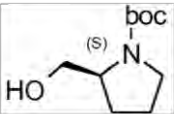
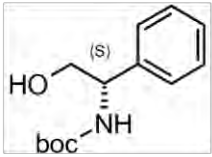
40 [0170] A una mezcla de 4-cloro-piridina-4-il-5,6,7,8 tetrahydro-benzo-2-[4,5] tieno pirimidina [2,3-d] [AA-24] (se añadieron 80 mg, 0,280 mmol) y terc-butyl-N-2-hidroxiethylcarbamato (53 ml, 0,340 mmol) en DMA (1 ml) NaH (13 mg, 0,560 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y después de completar la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo en DCM (2x2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío. A una solución del producto bruto en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto se purificó por preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. método LCMS: 2, RT: 2,16 min, MI: 327 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,70 (d, 2H), 8,3 (d, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,56 millones de euros, 2H), 2,45 (m, 2H), 1,81 (m, 4H).

45

50 [0171] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general mostrada en el Esquema A16:

Ex	SM	Alcohol [F-33]	Caracterización
55	137 [AA-24]		método: 2, RT: 2.83 min, MI: 341 [M+1]
60	138 [AA-24]		método: 2, RT: 2.45 min, MI: 383 [M+1]
65	139 [AA-24]		método: 2, RT: 2.20 min, MI: 353 [M+1]

Ex	SM	Alcohol [F-33]	Caracterización
5	140 [AA-24]		método: 2, RT: 2.20 min, MI: 353 [M+1]
10	141 [AA-24]		método: 2, RT: 2.29 min, MI: 367 [M+1]
15	142 [AA-24]		método: 2, RT: 2.60 min, MI: 417 [M+1]
20	143 [AA-24]		método: 2, RT: 2.56 min, MI: 417 [M+1]
25	144 [AA-24]		método: 2, RT: 2.22 min, MI: 341 [M+1]
30	145 [AA-24]		método: 2, RT: 2.88 min, MI: 341 [M+1]
35	146 [AA-24]		método: 2, RT: 2.52 min, MI: 383 [M+1]
40	147 [AA-24]		método: 2, RT: 3.47 min, MI: 403 [M+1]
45	148 [AA-24]		método: 2, RT: 2.37 min, MI: 369 [M+1]
50	149 [AA-24]		método: 2, RT: 2.31 min, MI: 355 [M+1]
55	150 [AA-24]		método: 2, RT: 2.32 min, MI: 355 [M+1]
60	151 [AA-24]		método: 2, RT: 2.40 min, MI: 369 [M+1]

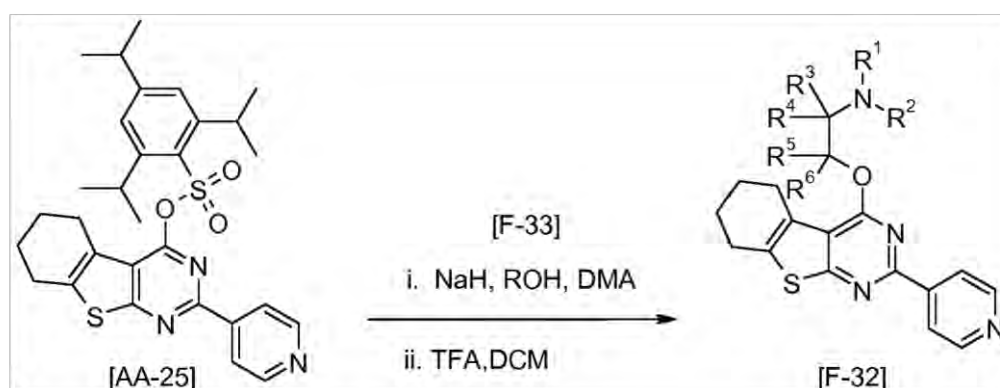
Ex	SM	Alcohol [F-33]	Caracterización
5	152 [AA-24]		método: 2, RT: 2.21 min, MI: 339 [M+1]
10	153 [AA-24]		método: 2, RT: 2.27 min, MI: 367 [M+1]
15	154 [AA-24]		método: 2, RT: 2.27 min, MI: 367 [M+1]
20	155 [AA-24]		método: 2, RT: 2.49 min, MI: 403 [M+1]

Síntesis general de 5,6 sustituido 4-alcoxi-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidinaas [F-32] (Esquema A17)

[0172] 2,4,6-trisopropil-bencenosulfónico ácido 2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo tieno [2,3-d] pirimidina éster-4-il [4,5] [AA-25] se sometió a una reacción de sustitución nucleófila con una N-Boc protegido amino alcohol de fórmula general F-33] en presencia de una base fuerte tal como NaH, KH o LDA en presencia de un disolvente aprótico polar anhidro disolvente tal como DMA, DMF o PNN. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, el derivado de N-Boc se desprotegió en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en una disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

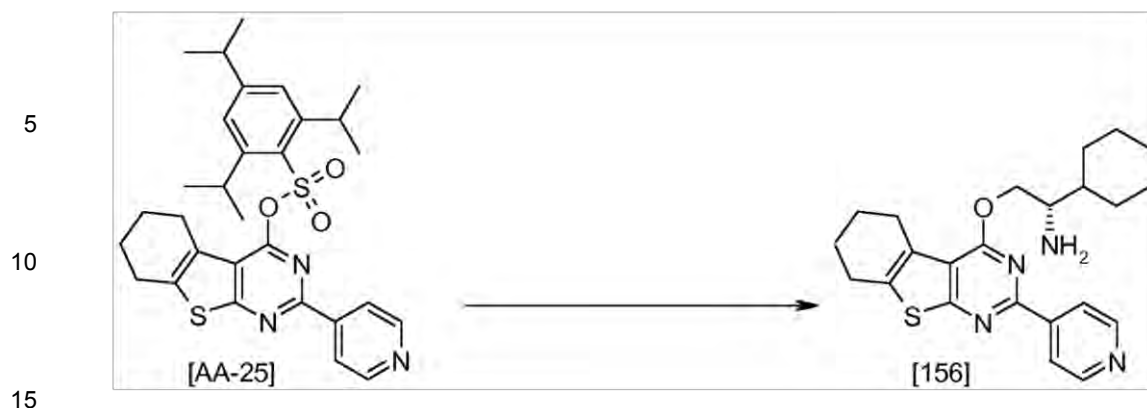
Esquema A17

[0173]



Síntesis de (S)-1-ciclohexil-2-(2-piridina-4-yl-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-iloxi)-etilamina [156]

[0174]



20

25

[0175] A una mezcla de 2,4,6-triisopropil bencenosulfónico ácido 2-pirimidina-4-il-5,6,7,8- tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d]pirimidina-4-il éster [AA-25] (100 mg, 0,185 mmol) y N-Boc-L-ciclohexilglicinol (67 mg, 0,278 mmol) en DMA (1 ml) se añadió NaH (13 mg, 0,560 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y después de completar la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo en DCM (2x2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (1 ml) y TFA (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniacó 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniacó se concentró a presión reducida y el producto se purificó por preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 2, RT: 2,62 min, MI: 409 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,7 (d, 2H), 8,3 (d, 2H), 4,7 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 3 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 1,7 (m, 3H), 1,6 (m, 3H), 1,2 (m, 4H).

30

[0176] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general mostrada en el Esquema A17:

35

40

Ex	SM	Alcohol [F-33]	Caracterización
157	[AA-25]		método: 2, RT: 2.82 min, MI: 423 [M+1] 1H NMR (300MHz, DMSO): 8.7 (d,2H), 8.3 (d,2H), 4.7 (m,2H), 4.5 (m,2H), 3.2 (m,2H), 2.8 (m,2H), 1.81 (m,4H), 1.7 (m,4H), 1.6 (m, 2H), 1.4 (m,2H), 1.2 (m,2H), 0.9 (m,2H)
158	[AA-25]		método: 2, RT: 2.82 min, MI: 456 [M+1]

45

Síntesis general de 5,6 sustituido 4-alcoxi-2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina de fórmula general [F-32] (Esquema A18)

50

55

[0177] Los compuestos se sintetizaron a partir de una N-Boc aminoácido protegido de fórmula general [F-34] que se convirtió en un derivado de alcohol primario de fórmula general [F-35] por reducción con un agente reductor de borano tal como BH3.THF o BH3.SMe2 en un disolvente anhidro tal como THF, dioxano o éter dietílico. El resultante derivado de aminoalcohol [F-35] a continuación, se hizo reaccionar con un 5,6-sustituido-(ácido 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico) - 2-piridina-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina -4-il éster [AA-25] [preparado en el esquema de A5] en presencia de una base fuerte tal como NaH, KH o LDA en presencia de un disolvente aprótico polar anhidro disolvente tal como DMA, DMF o PNN. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, el derivado de N-Boc se desprotegió en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H2SO4 en una disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH el producto de reacción bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

60

Esquema A18

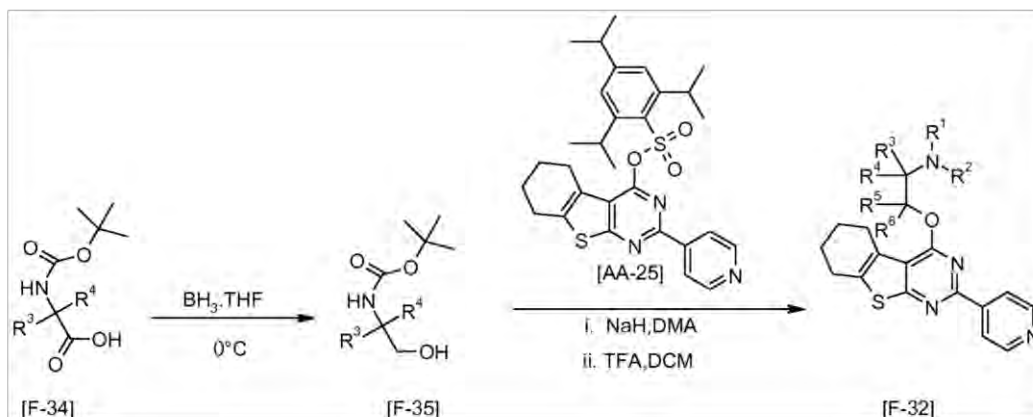
65

[0178]

5

10

15



Síntesis de [(S) -2-hidroxi-1-(4-metoxi-bencil) etil] éster de carbamato de terc-butilo [AA-54]

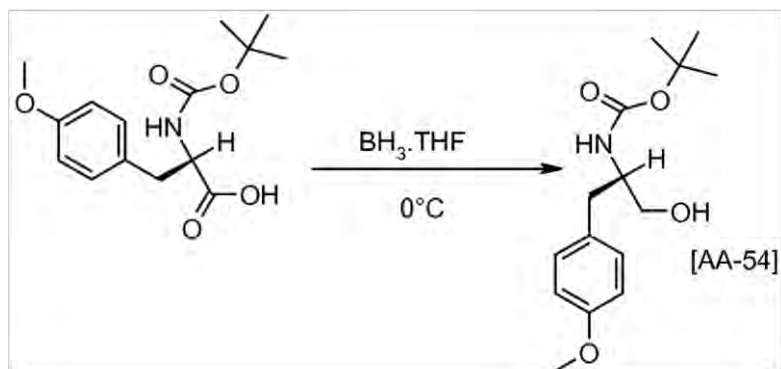
20

[0179]

25

30

35



[0180] Se añadió una solución 1M de BH_3 en THF (1,7 ml, 1,7 mmol) gota a gota a una solución agitada de (S) carbonilamino-3-(4-metoxi-fenil) propiónico -2-terc-butoxi (200 mg, 0,678 mmol) en THF seco (2,5 ml) a 0°C . La mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C y luego se hidroliza por adición lenta de exceso de ácido acético 10% / MeOH (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2x5 ml) y salmuera (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. método de LCMS: 1, RT: 2,82 min, MI: 441 [M + 1].

Síntesis de (S) -1-(4-metoxi-bencil) -2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-iloxi) -etilamina [159]

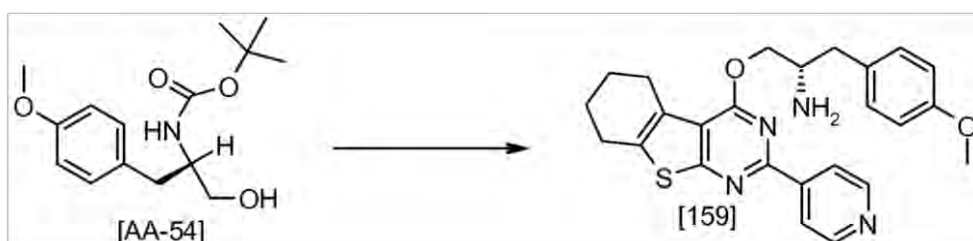
50

[0181]

55

60

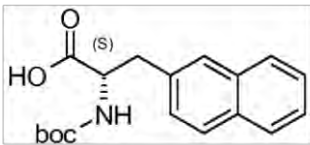
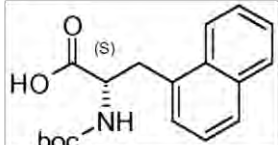
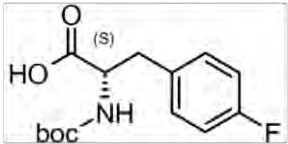
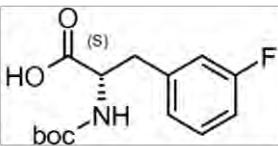
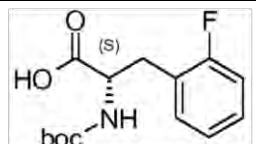
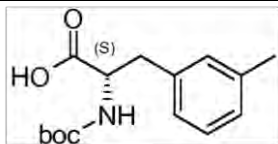
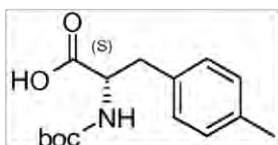
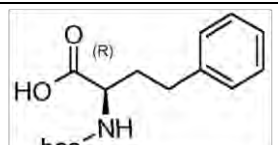
65

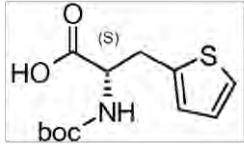
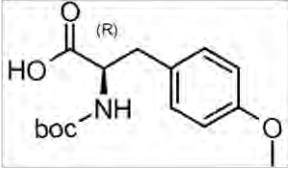
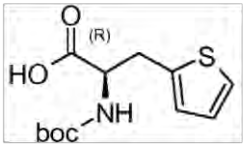
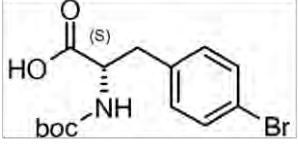
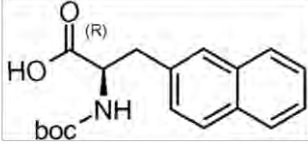
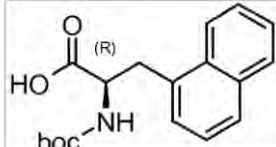
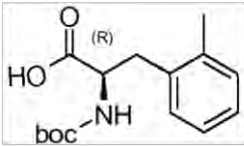
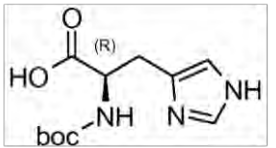
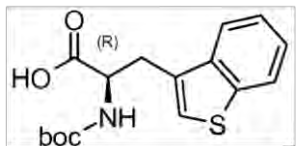


5 **[0182]** A una solución 2,4,6-triisopropil bencenosulfónico de ácido 4-5,6,7,8-benzo 2-piridina il-tetrahidro [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-il éster [AA-25] (50 mg, 0,091 mmol) en DMA (1 ml) se añadió [(S) -2-amino-1- (4-metil-bencil) etil] -ácido carbámico éster terc-butílico [AA-54] (31 mg, 0,110 mmol) seguido de NaH (4 mg, 0,110 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación del producto se extrajo con DCM (2 ml) y se lavó con salmuera (3 ml). Se añadió a la fase orgánica TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por Preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 2, RT: 2,61 min, MI: 447 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,7 (d, 2H), 8,1 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 6,9 (d, 2H), 4,7 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 1,81 (m, 4H).

15 **[0183]** Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general muestra en el Esquema A18:

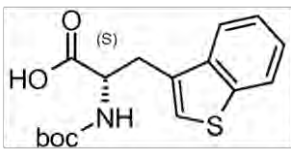
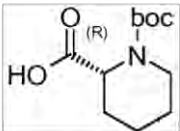
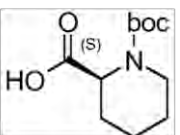
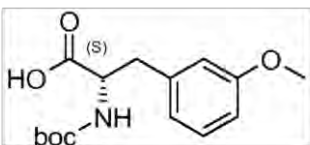
15

Ex	SM	Aminoácido [F-34]	Caracterización
20	160 [AA-25]		método: 2, RT: 2.77 min, MI: 467 [M+1]
25	161 [AA-25]		método: 2, RT: 2.81 min, MI: 467 [M+1]
30	162 [AA-25]		método: 2, RT: 2.62 min, MI: 435 [M+1]
35	163 [AA-25]		método: 2, RT: 2.69 min, MI: 435 [M+1]
40	164 [AA-25]		método: 2, RT: 2.70 min, MI: 435 [M+1]
45	165 [AA-25]		método: 2, RT: 2.70 min, MI: 435 [M+1]
50	166 [AA-25]		método: 2, RT: 2.71 min, MI: 431 [M+1]
55	167 [AA-25]		método: 2, RT: 2.74min, MI: 431 [M+1]
60			
65			

Ex	SM	Amino acid [F-34]	Caracterización
5	168 [AA-25]		método: 2, RT: 2.71 min, MI: 423 [M+1]
10	169 [AA-25]		método: 2, RT: 2.71 min, MI: 447 [M+1]
15	170 [AA-25]		método: 2, RT: 2.58 min, MI: 423 [M+1]
20	171 [AA-25]		método: 2, RT: 2.76 min, MI: 495 [M+1]
25	172 [AA-25]		método: 2, RT: 3.04 min, MI: 467 [M+1]
30	173 [AA-25]		método: 2, RT: 2.81 min, MI: 467 [M+1]
35	174 [AA-25]		método: 2, RT: 2.76 min, MI: 431 [M+1]
40	175 [AA-25]		método: 2, RT: 2.19 min, MI: 407 [M+1]
45	176 [AA-25]		método: 2, RT: 2.87 min, MI: 473 [M+1]

60

65

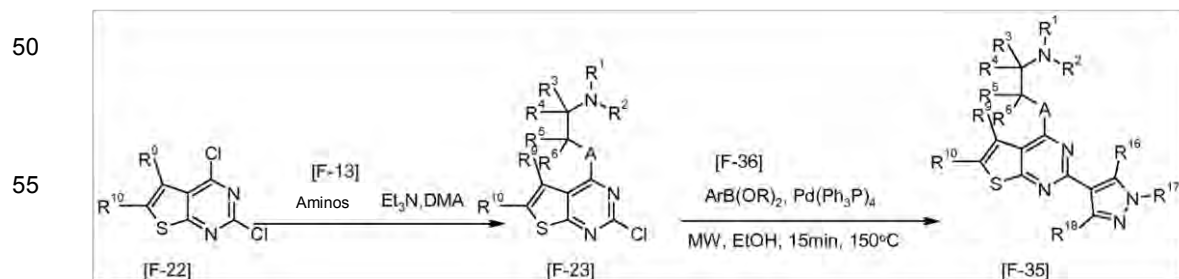
Ex	SM	Aminoácido [F-34]	Caracterización
5	177 [AA-25]		método: 2, RT: 2.82 min, MI: 473 [M+1]
10	178 [AA-25]		método: 2, RT: 2.37 min, MI: 381 [M+1]
15	179 [AA-25]		método: 2, RT: 2.38 min, MI: 381 [M+1]
20	180 [AA-25]		método: 2, RT: 2.59 min, MI: 447 [M+1]

Síntesis general de sustituido 4-amino-2-pirazolilo-4-il-tieno [2,3-d] pirimidina de fórmula general [F-35] (Esquema A19)

30 [0184] A 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-enzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina de fórmula general [F-21] se hizo reaccionar con amino primario y secundario derivado de fórmula general [F-13] en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et₃N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio de iones ácido captación-liberación, el derivado amino de fórmula general [F-23] se hace reaccionar con ácidos borónicos de pirazolilo o ésteres de boronato de fórmula general [F-36] en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd (PPh₃)₄ o Pd (PPh₃)₂Cl₂ una base tal como Et₃N, KOH, Na₂CO₃ o NaOH en un disolvente polar tal como EtOH, THF, DMA o dioxano a una temperatura elevada, ya sea por calentamiento térmicamente o usando un reactor de microondas. Después de la reacción trabajar hasta, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, el derivado de N-Boc se desprotegió en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en una disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH el producto de reacción bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

45 Esquema A19

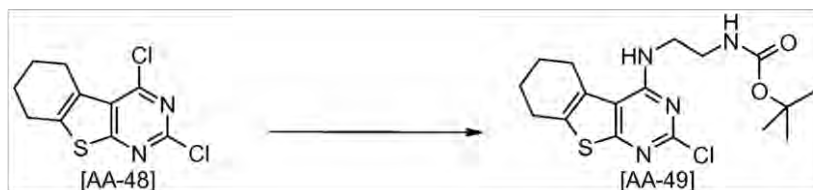
[0185]



Síntesis de [2- (2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-il-amino) etil] carbamato de terc-butilo éster [AA-49]

65

[0186]



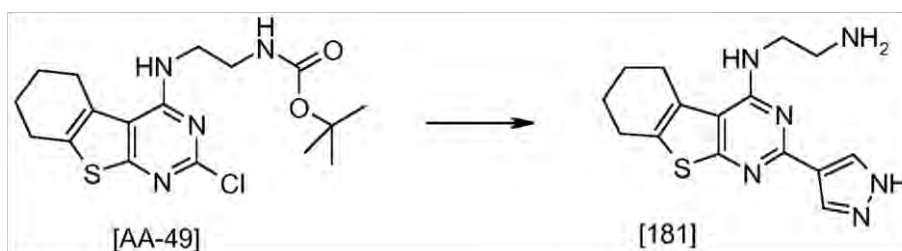
[0187] A una solución de 2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahydro-benzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina [AA-48] (100 mg, 0,387 mmol) en DMA (5 ml) se añadió Boc-etilendiamina (62 mg, 0,387 mmol) seguido de Et₃N (110 µl, 0,774 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, el producto se extrajo con DCM (2x10 ml) y se lavó con salmuera (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un sólido marrón. El residuo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Método de LCMS: 1, RT: 6,26 min, MI: 383 [M + 1].

15

Síntesis de N^{*}1*-[2-(1H-Pirazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-yl]-etano-1,2-diamina [181]

20

[0188]



[0189] Un vial de microondas se cargó con ácido [2-(2-cloro-5,6,7,8-tetrahydrobenzo [4,5] tieno [2,3-d] pirimidina-4-ilamino) etil] éster terc-butílico del ácido [AA-49] (40 mg, 0,17 mmol), 1H-pirazol-4-borónico (23 mg, 0,20 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (10 mg, 0,008 mmol), Na₂CO₃ (2 M en agua, 180 ml, 0,6 mmol) y EtOH (1 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se filtró a través de un tapón de sílice, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del producto bruto en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. método LCMS: 2, RT: 2,20 min, MI: 315 [M + 1], 1H NMR (300 MHz, DMSO): 8,41 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 6,80 (t, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,81 (s, 4H).

35
40
45

[0190] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general muestra en el Esquema A19:

Ex	SM	Ácido borónico [F ₃ 6]	Amina [F-13]	Caracterización
182	[AA-48]			método:2,RT: 2.32 min, MI: 343 [M+1] 1H NMR (300MHz, DMSO): 8, 37 (s,1H), 6,87 (t,1H), 3,73 (m, 2H), 3,15 (m,2H), 3,03 (m, 2H), 2,97 (s,2H), 2,74 (s,2H), 2,49 (s,6H), 1,84 (s,4H)

50
55

60

65

Ex	SM	Ácido borónico [F ₃ 6]	Amina [F-13]	Caracterización	
5	183 [AA-48]			método:2,RT: 2.52 min, MI: 405 [M+1]	
10	184 [AA-48]			método:2,RT: 2.65 min, MI: 433 [M+1]	
15	185 [AA-48]			método:2,RT: 2.30 min, MI: 341 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8, 20 (s,2H), 3,51 (m,4H), 3,19 (m,4H), 2,88 (m,4H), 1,87 (m, 2H), 1,78 (m,2H)
20	186 [AA-48]			método:2,RT: 2.31 min, MI: 355 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8, 17 (s,2H), 3,87 (m,2H), 3,74 (m,2H), 3,38 (m,2H), 3,11 (m, 2H), 2,84 (m,2H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m,2H)
25	187 [AA-48]			método:2,RT: 2.21 min, MI: 329 [M+1]	
30	188 [AA-49]			método:2,RT: 2.26 min, MI: 329 [M+1]	
35	189 [AA-48]			método:2,RT: 2.27 min, MI: 341 [M+1]	
40	190 [AA-48]			método:2,RT: 2.49min, MI: 369[M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8, 97 (s,1H), 3,51 (m,6H), 2,84 (m,6H), 1,88 (m,2H), 1,77 (m, 2H)
45	191 [AA-48]			método:2,RT: 2.48min, MI: 383[M+1]	
50	192 [AA-49]			método:2,RT: 2.38min, MI: 357[M+1]	

60

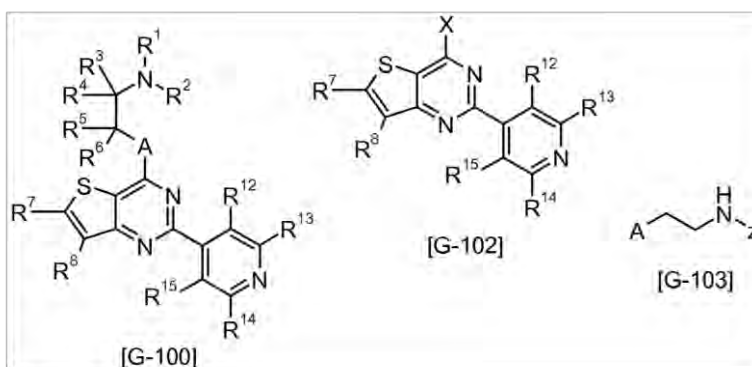
65

Ex	SM	Ácido borónico [F ₃ 6]	Amina [F-13]	Caracterización
5 193	[AA-48]			método:2,RT: 2.37min, MI: 357[M+1]
10 194	[AA-48]			método:2,RT: 2.41min, MI: 369[M+1]
15 195	[AA-48]			método:2,RT: 2.27min, MI: 329[M+1]
20 196	[AA-48]			método:7,RT: 3.76min, MI: 431[M+1]
25 196	[AA-48]			método:7,RT: 3.76min, MI: 431[M+1]

4PT32P compuestos

35 **[0191]** En un método, los compuestos de fórmula [G-100] (donde A =NH o N alquilo) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [G-102] (donde X es un halógeno tal como cloro o un sulfonato) con un compuesto de fórmula [G-103] (donde a es NH o NH₂ y Z en el nitrógeno terminal es H, alquilo o un grupo de nitrógeno adecuado protector, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc) en un disolvente adecuado, tal como DMF en presencia de una base adecuada tal como trietilamina.

40



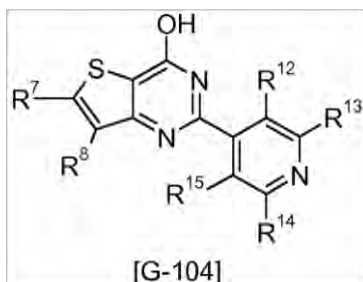
55

La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada, por ejemplo 40 ° C. Cuando Z es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc, los compuestos de fórmula [G-100] se preparan mediante una reacción de desprotección adecuada. Por ejemplo: en la que Z es una reacción de grupo protector Boc con un ácido tal como TFA en un disolvente adecuado tal como DCM. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente. En un enfoque, los compuestos de fórmula [G-100] (donde A =O) se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula [G-102] (donde X es un halógeno tal como cloro o sulfonato) con un compuesto de fórmula [G-103] (en la que a es OH y Z en el nitrógeno terminal es H, alquilo o un grupo de nitrógeno adecuado protector, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc) en un disolvente adecuado tal como DMA en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente. Cuando Z es un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc, los compuestos de fórmula [G-100] se preparan mediante una reacción de desprotección adecuada. Por ejemplo: en la

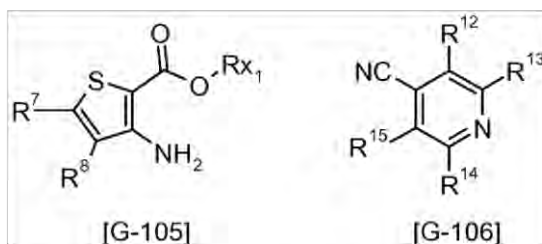
65

que Z es una reacción de grupo protector Boc con un ácido tal como TFA en un disolvente adecuado tal como DCM. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente.

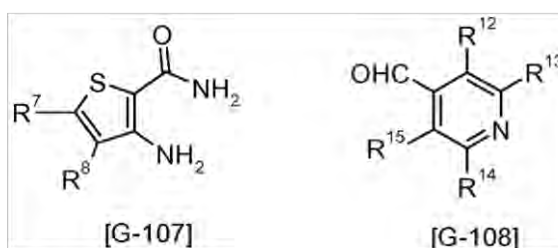
5 **[0192]** En un método, los compuestos de fórmula [G-102] (donde X es un halógeno tal como cloro) se preparan mediante la reacción de un compuesto de la fórmula [G-104] con un agente de halogenación adecuado tal como oxiclورو de fósforo. La reacción se realiza adecuadamente a temperatura elevada tal como 125 ° C. Los
10 compuestos de fórmula [G-102] (donde X es un sulfonato) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [G-104] con un cloruro de sulfonilo adecuadamente sustituido en un disolvente adecuado tal como DMA en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente.



15 **[0193]** En un método, los compuestos de fórmula [G-104] se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [G-105] (donde Rx1 es un grupo alquilo tal como metilo o etilo) con un compuesto de fórmula [G-106] en un
20 disolvente adecuado tal como dioxano con una base adecuada tal como potasio-terc-pentilato. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente.



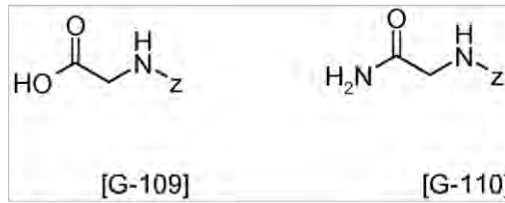
25 **[0194]** En otro enfoque compuestos de la fórmula [G-104] se preparan por reacción de un compuesto de [G-107] con un compuesto de fórmula [G-108] en un disolvente adecuado tal como metanol con un ácido prótico adecuado, tal como cloruro de hidrogeno. La reacción se realiza convenientemente a temperatura elevada. Aromatización
30 completa para producir compuestos de la fórmula [G-104] se consigue por reacción con un agente oxidante tal como 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en un disolvente adecuado tal como diclorometano. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura ambiente.



35 **[0195]** En un método, los compuestos de fórmula [G-103] (en la que A es OH) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [G-109] (en la que Z en el nitrógeno terminal es H, alquilo o un átomo de nitrógeno protectores adecuados grupo, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc) con un agente reductor tal como complejo de
40 borano-THF en un disolvente adecuado tal como THF. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura baja, por ejemplo, 0 ° C. En un enfoque, los compuestos de fórmula [G-103] (donde A es NH₂) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula [G-110] (en la que Z en el nitrógeno terminal es H, alquilo o un átomo de nitrógeno adecuado grupo protector, tal como Boc, Alloc, Cbz o Fmoc) con un agente reductor tal como complejo de borano-THF en un disolvente adecuado tal como THF. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a temperatura
45 baja, por ejemplo, 0 ° C. En un enfoque, los compuestos de fórmula [G-110] se preparan haciendo reaccionar compuestos de la fórmula [G-109] con anhídrido Boc en presencia de una base adecuada tal como piridina, carbonato de amonio en un disolvente adecuado tal como dioxano. La reacción se lleva a cabo adecuadamente a
50 temperatura ambiente.

temperatura ambiente.

5



10

Un ejemplo de un método como el descrito anteriormente se ilustra en el siguiente esquema.

15

20

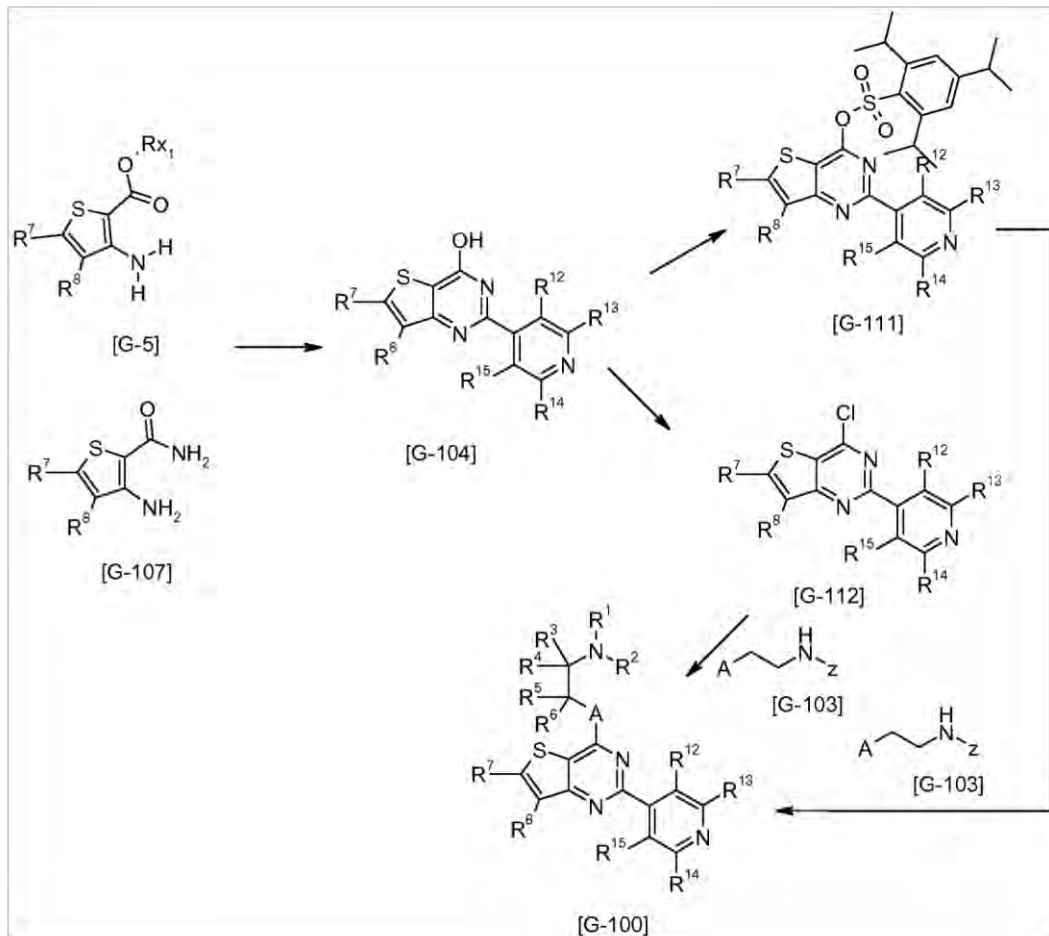
25

30

35

40

45



50

Síntesis general de 6, 7 sustituido con 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol, de fórmula general [G-104] (Esquema B1)

55

[0196] Un derivado de 4,5-sustituido-3-amino-tiéfeno-2-carboxílico de alquilo de ácido éster, de fórmula general [G-105] (donde Rx = alquilo tal como metilo o etilo) se sometió a una reacción de ciclación con un derivado de 4-cianopiridinaa de la fórmula general [G-106] en presencia de una base de alcóxido obstaculizada tal como 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno o potasio terc-butóxido de potasio en un disolvente no aprótico seco, tal como dioxano o THF a temperatura ambiente, para producir el 6, 7 sustituido con 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol derivado de fórmula [G-104].

60

Esquema B1

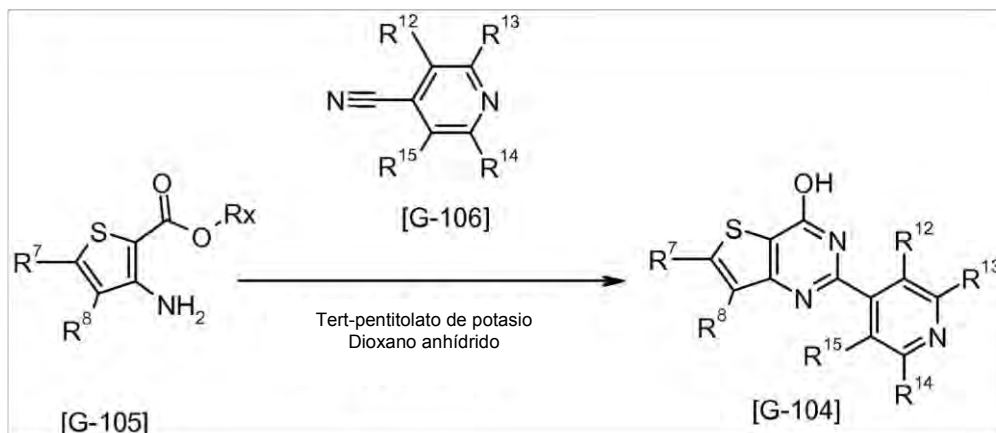
65

[0197]

5

10

15



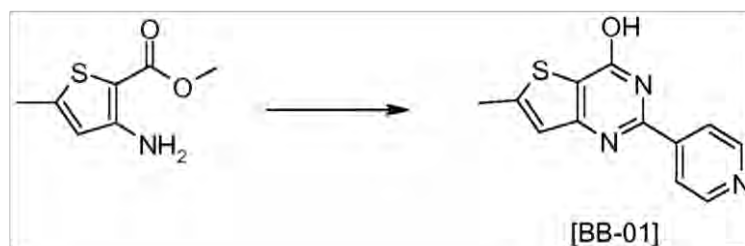
20

Síntesis de 6-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-01]

[0198]

25

30



35

[0199] A una solución de 4-cianopiridinaa (552 mg, 5,3 mmol) en dioxano seco (10 ml) se añadió 3-amino-5-metil-éster de tifenio-2-carboxilato de metilo (1 g, 5,84 mmol) seguido por potasio-terc-pentilato 1,7 M en tolueno (6,9 ml, 11,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la terminación, el precipitado formado se filtró y se lavó con éter dietílico. El residuo se utilizó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa. método LCMS: 3, RT: 2,44 min, MI: 244 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 2,60 (s, 3H), 7,23 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,76 (m, 2H).

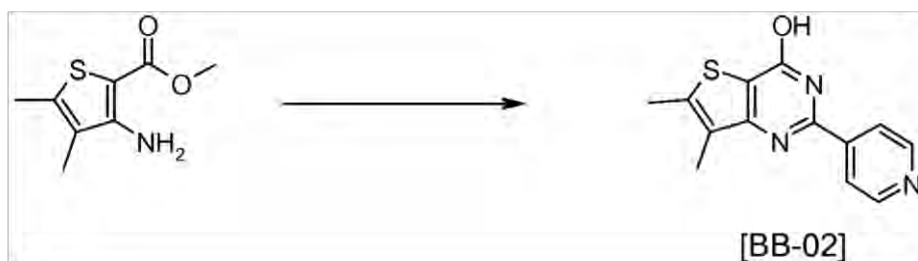
40

[0200] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B1:

45

50

55

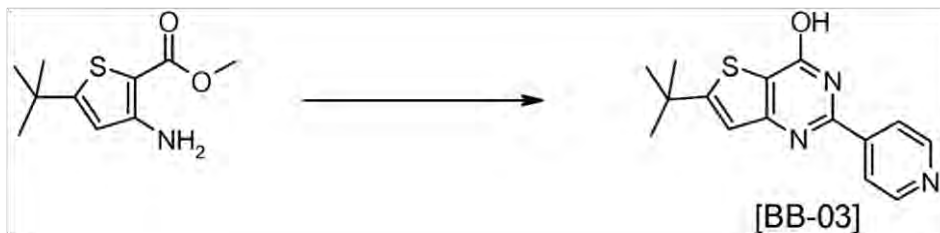


[0201] 6,7-dimetil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-02] se preparó por reacción de 3-amino-4,5-dimetil-tifenio-2-carboxilato ácido éster de metilo, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método LCMS: 3, RT: 3.05min, MI: 258 [M + 1].

60

65

5



10

[0202] 6-terc-butil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] se preparó por reacción de 3-amino-5-terc-butil-pirimidina-4-ol [BB-03] tiofeno-2-carboxilato de metilo, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. Método LCMS: 3, RT: 3,02 min, MI: 286 [M + 1].

15

20

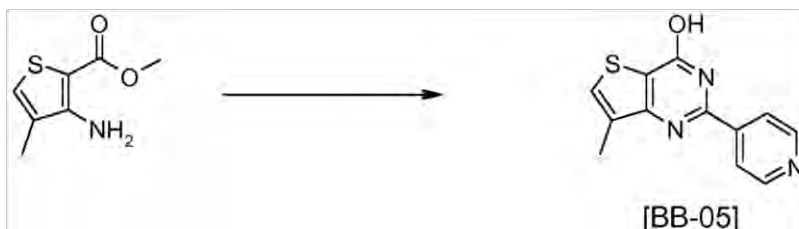


25

[0203] 7-(4-bromo-fenil)-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-04] se preparó por reacción de 3-amino-4-(4-bromo-fenil) tiofeno-2-carboxílico, 4-cianopiridinaa, potasio-terc-pentilato 1,7 M en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método LCMS: 3, RT: 4,11 min, MI: 384-386 [M + 1].

30

35

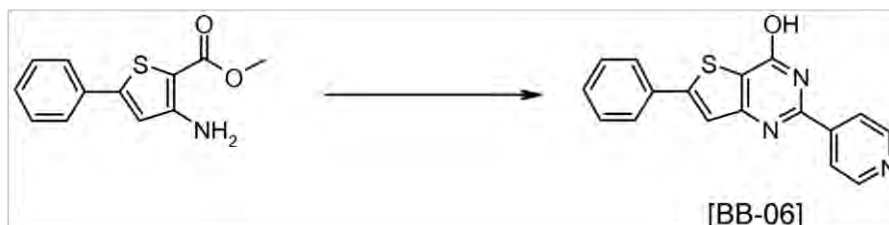


40

[0204] 7-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-05] se preparó por reacción de 3-amino-4-metil-thiofeno-2-carboxilato de metilo, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método de LCMS: 1, RT: 3,09 min, MI: 243 [M + 1].

50

55

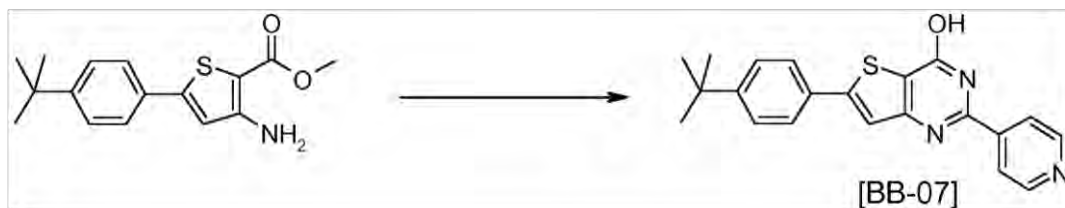


[0205] 6-fenil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-06] se preparó por reacción de 3-amino-5-fenil-thiofeno-2-carboxilato de metilo, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. método de LCMS: 1, RT: 3,46 min, MI: 306 [M + 1].

60

65

5

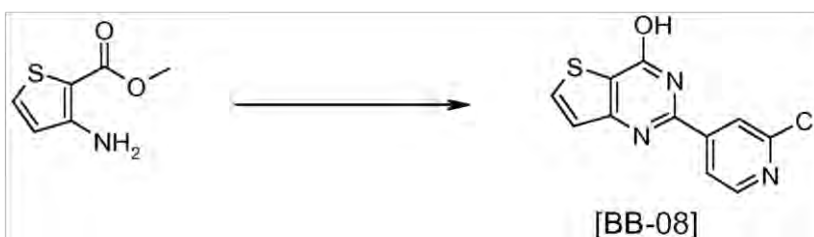


10

[0206] 6-(4-terc-butil-fenil)-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-07] se preparó por reacción de 3-amino-5-(4-terc-butil-fenil) tiofeno-2-carboxilato de metilo, 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y dioxano a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. Método de LCMS: 1, RT: 4,78 min, MI: 362 [M + 1].

15

20

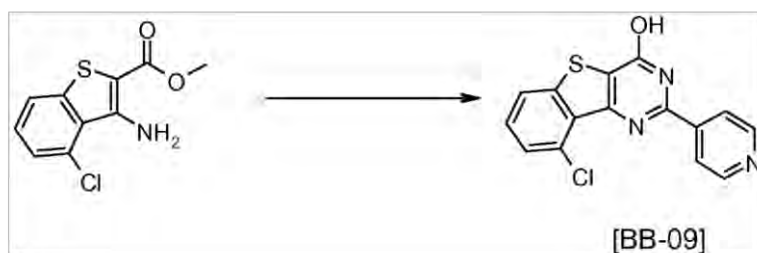


25

[0207] 2-(2-cloro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-08] se preparó por reacción de metil 3-amino-2-tiofeno-carboxilato de metilo, 2-cloro-4-piridinacarbonitrilo, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Método LCMS: 8, RT: 3,32 min, MI: 264 [M + 1].

30

35

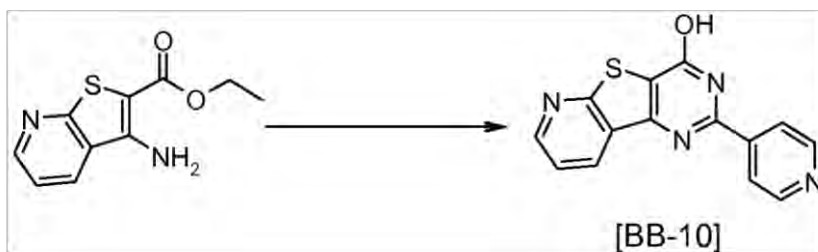


40

45

[0208] 9-cloro-2-(2-cloro-piridina-4-il) benzo [4,5] tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-09] se preparó por reacción de 3-amino-4-cloro-2-(2-cloro-benzo [b] tiofeno-2-carboxilato de metilo 4-cianopiridinaa, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en uene tol y THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título en forma de un blanquecino sólido. método LCMS: 2, RT: 3,6 min, MI: 314 [M + 1].

50

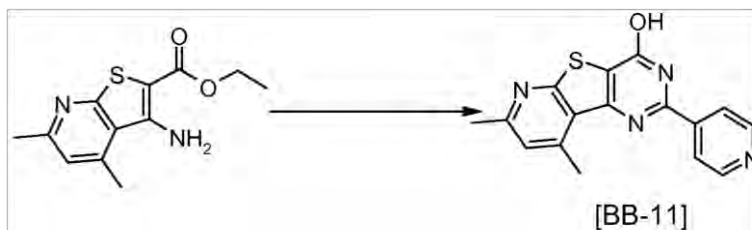


55

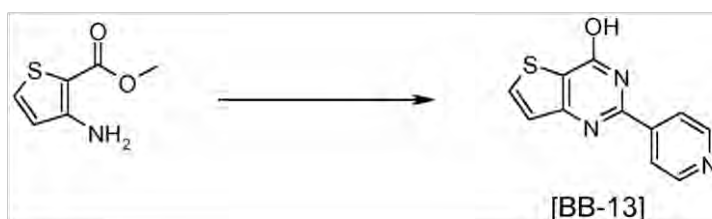
60

[0209] 2-piridina-4-il-pirido [3', 2': 4,5] tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-10] se preparó por la reacción de acetato de 3-aminotieno [2,3-b] piridina-2-carboxilato de etilo, 4-cianopiridina, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. Método LCMS: 2, RT: 2,57 min, MI: 281 [M + 1].

65



[0210] 7,9-dimetil-2-piridina-4-il-pirido [3', 2': 4,5] tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-11] se preparó reacción de acetato de 3-amino-4,6-dimetiltieno [2,3-b] piridina-2-carboxilato de metilo, 4-cianopiridina, 1,7 M de potasio-terc-pentilato en tolueno y THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino. Método LCMS: 2, RT: 3,07 min, MI: 309 [M + 1].



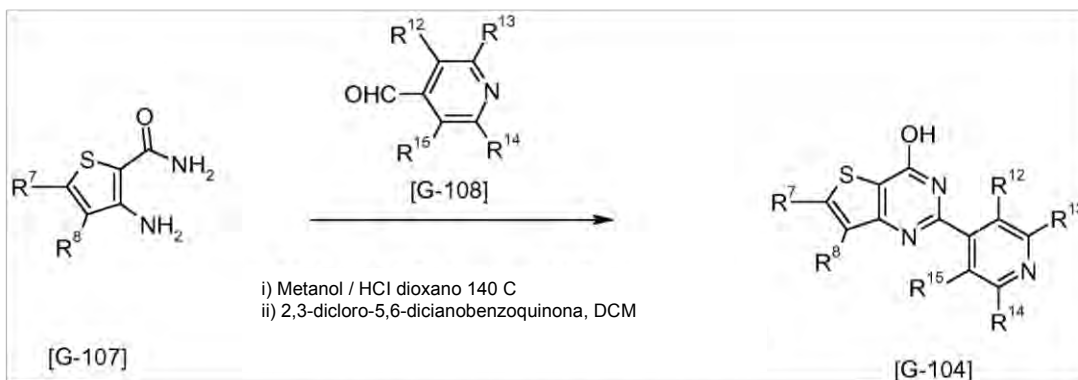
[0211] 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-13] se preparó por reacción de metil carboxilato de 3-amino-2-tiofeno, 4-piridinacarbonitrilo, potasio 1,7 M terc-pentilato en tolueno y THF a temperatura ambiente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido: Método LCMS B: 1,98 min, 100%, 230,00 [M + H]

Síntesis general de 6, 7 sustituido con 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol, de fórmula general [G-104] (Esquema B2)

[0212] Un derivado de amida de ácido de fórmula general 4,5-sustituido-3-amino-tiofeno-2-carboxílico [G-107] se somete a una reacción de ciclación con un derivado de isonicotinaldehído de fórmula general [G-108] en presencia de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano en un disolvente adecuado tal como metanol. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura elevada, por ejemplo 140 ° C en un reactor de microondas durante 20 minutos. Aromatización completa se logra posteriormente con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en un disolvente adecuado tal como diclorometano a temperatura ambiente, a la 7 sustituido con 2-piridina-4-il-tieno [3,2-6 producir d] pirimidina-4-ol, de fórmula general [G-104].

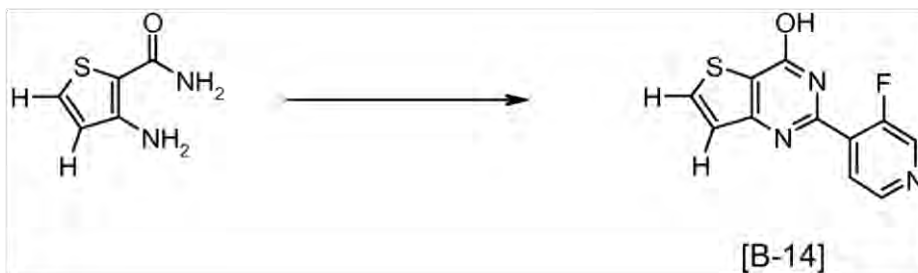
Esquema B2

[0213]



Síntesis de 2-(3-fluoro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-14]

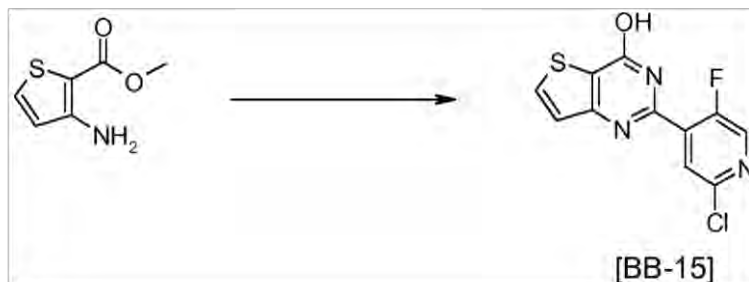
[0214]



15 [0215] Un vial de microondas se cargó con amida de ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico (2 g, 14,07 mmol), 3-fluoroisonicotinaldehído (0,85 ml, 8,52 mmol), 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (0,7 ml, 2,81 mmol) y metanol (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 140 ° C durante 20 minutos bajo irradiación de microondas. Después de la terminación, la mezcla se concentró a presión reducida. A una solución del producto en bruto en diclorometano (20 ml) se añadió 2, 3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (3,2 g, 14,07). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la terminación, el precipitado formado se filtró y se lavó con metanol. El residuo se utilizó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa. Método LCMS: 5, RT: 3,39 min, MI: 248 [M + 1]. RMN 1H (DMSO, 300 MHz): 13,03 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,52 (d, 1H).

20 [0216] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el esquema B2: 2- (2-cloro-5-fluoro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-15]

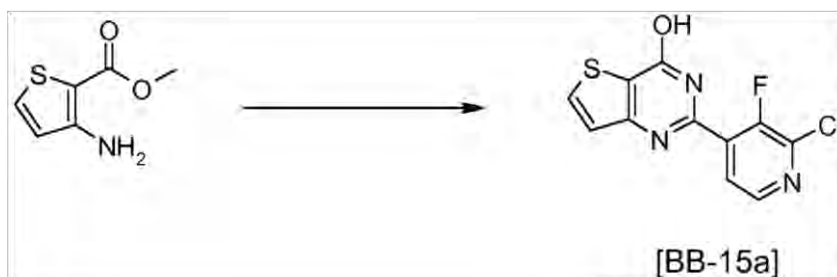
25 [0217]



40 [0218] Un vial de microondas se cargó con amida de ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico (1,3 g, 9,3 mmol), 2-cloro-5-fluoro-4-formilpiridinaa (1 g, 5,6 mmol), cloruro de hidrógeno concentrado (1 gota) y metanol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 ° C durante 20 minutos bajo irradiación de microondas. Después de la terminación, la mezcla se concentró a presión reducida. A una solución del producto en bruto en diclorometano (20 ml) se añadió dicianobenzoquinona 2,3-dicloro-5,6- (2,3 g, 9,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la terminación, el precipitado formado se filtró y se lavó con metanol. El residuo se utilizó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa. método LCMS: 8, RT: 3,20 min, MI: 281-283 [M + 1]. 1H NMR (DMSO, 300 MHz): 8,68 (1H, d), 8,27 (1H, d), 7,96 (1H, d), 7,51 (1H, d).

45 2- (2-cloro-3-fluoro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-15a]

50 [0219]



65 [0220] Un vial de microondas se cargó con amida de ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico (0,5 g, 3,5 mmol), 2-cloro-3-fluoro-4-formilpiridinaa (0,75 g, 2,12 mmol), 1,25 N cloruro de hidrógeno (1 gota) y metanol (4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 ° C durante 20 minutos bajo irradiación de microondas. Después de la terminación, la

5

10



15

20

[0226] Se añadió una solución de bromo (1,2 ml, 23,2 mmol) en cloroformo (10 ml) a una solución en agitación de 6-terc-butil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina 4-ol [BB-01] (2,84 g, 11,6 mmol) en cloroformo (15 ml) ácido acético (15 ml) a 0 ° C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación el sólido resultante se filtró y se lavó con cloroformo y éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método LCMS: 4, RT: 2,14 min, MI: 322-324 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,76 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 2,60 (s, 3H).

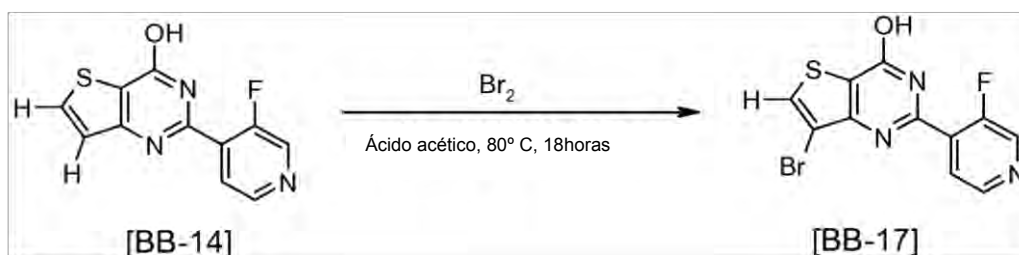
[0227] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el esquema B3a:

Síntesis de 7-bromo-2-(3-fluoropiridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4- ol [BB-17]

25

30

35



40

[0229] El bromo (1,2 ml, 24,27 mmol) se añadió a una solución en agitación de 2-(3-Fluoropiridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4 ol [BB-14] (2,00 g, 8,09 mmol) en ácido acético (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 ° C y se agitó durante la noche bajo condiciones de reflujo. Después de la terminación, se añadió solución de tiosulfato de sodio al 10% (5 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua y acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. Método LCMS: 6, RT: 4,33 min, MI: 326-238 [M + 1]. RMN 1H (DMSO, 300 MHz): 7,82 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,81 (s, 1H), 13,28 (s a, 1H).

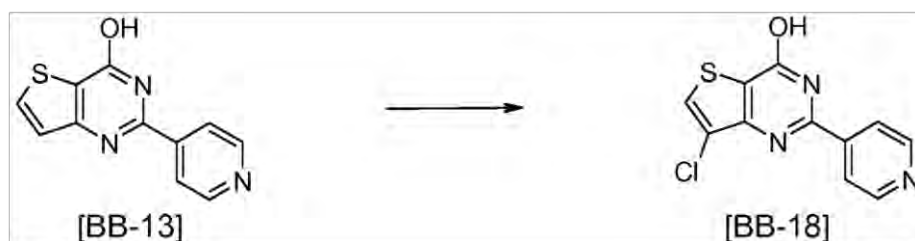
45

Síntesis de 7-cloro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-18]

[0230]

50

55



60

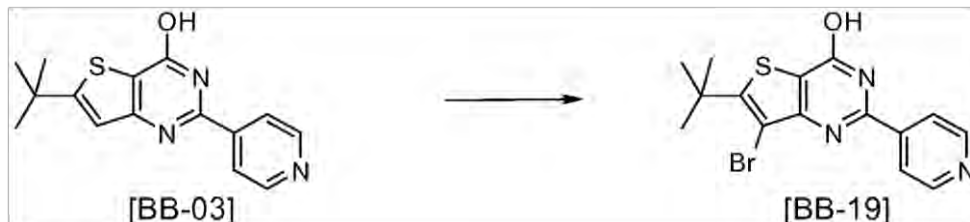
[0231] A una suspensión agitada de 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-13] (0,5 g, 2,18 mmol) en AcOH (10 ml) se añadió NCS (1,46 g, 10,9 mmol) y la reacción se calentó a 80 ° C. Después de 18 horas se añadió más NCS (0,58 g, 4,36 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a 80 ° C durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se evaporó bajo presión reducida y el residuo resultante en suspensión en H₂O y el sólido formado se recogió por filtración, para dar el compuesto del título (0,4 g, 70% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional: Método de LCMS B: 4.16 min, 64%, 263,95 [M + H]

65

Síntesis de 7-bromo-6-terc-butil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-19]

[0232]

5



10

15

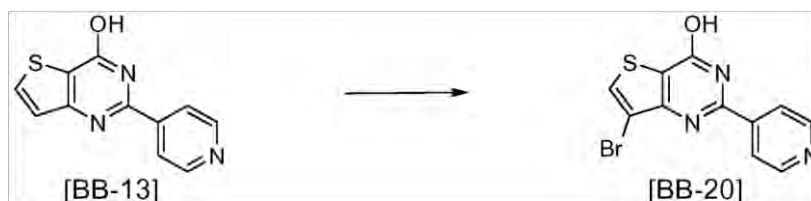
[0233] Una solución de bromo (60 μ l, 1,17 mmol) en cloroformo (1 ml) se añadió a una solución en agitación de 6-terc-butil-4-il-tieno 2-piridina [3,2-d] pirimidina -4-ol [BB-03] (0,33 g, 1,17 mmol) en cloroformo (4 ml) y ácido acético (5 ml) a 0 ° C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación el sólido resultante se filtró y se lavó con cloroformo y éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. Método LCMS: 3, RT: 4,22 min, MI: 364-366 [M + 1].

20

Síntesis de 7-bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-20]

[0234]

25



30

35

[0235] A una suspensión agitada de 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-13] (20 g, 87,2 mmol) en AcOH (400 ml) se añadió BR² (20 ml). La mezcla se dejó en agitación 80 ° C durante 24 hr, se añadió luego una BR² adicional (10 ml) y la mezcla se dejó en agitación 80 ° C durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en la mezcla de H₂O-hielo, y el precipitado amarillo se recogió por filtración y se lavó con metabisulfito de sodio saturado, a continuación H₂O seguido de Et₂O, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (24,1 g, 90% rendimiento). Método LCMS: 8, RT: 3,28 min, MI: 307-309 [M + 1]. ¹H NMR (DMSO) 8,99 (2H, d), 8,49 (1H, s), 8,42 (2H, d).

40

Síntesis general de 6-halo-sustituido 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] derivado pirimidina-4-ol de fórmula general [G-116] (Esquema B3b)

45

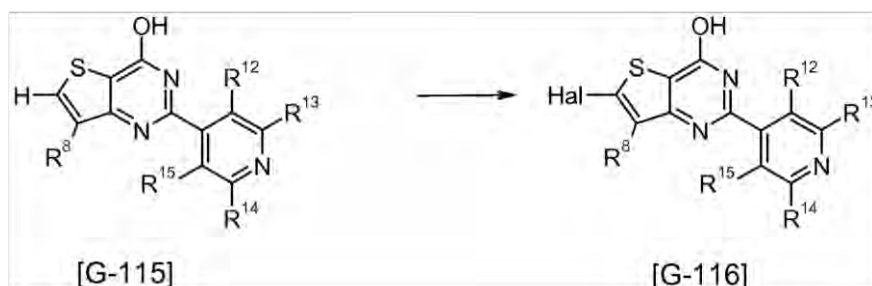
[0236] A 7 sustituido con 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol derivado de fórmula general [G-115] fue bromado en la posición C₆ en presencia de un agente de halogenación tales como BR², N-bromosuccinimida, fósforo (V)Oxibromuro, y un reactivo ácido tal como ácido acético. O clorados en la posición C₆ en presencia de un agente de halogenación tal como N-clorosuccinimida y un reactivo ácido tal como ácido acético para dar el correspondiente 6-halo sustituido- 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] derivado pirimidina-4-ol de fórmula general [G-116], Esquema B3b.

50

Esquema B3b

[0237]

55

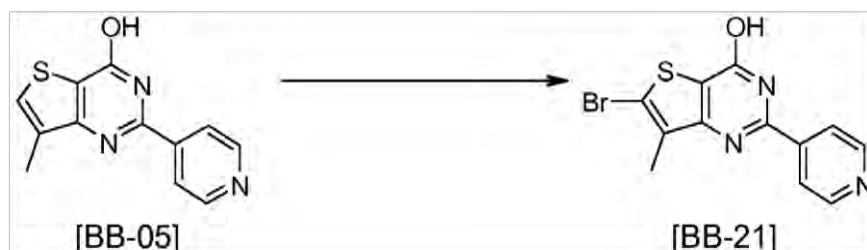


60

65

Síntesis of 6-Bromo-7-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]piridina-4-ol [BB-21]

[0238]



[0239] Se añadió una solución de bromo (600 ml, 4,1 mmol) en cloroformo (30 ml) a una solución stiring de 7-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-05] (1 g, 10,030 mmol) en cloroformo (20 ml) de ácido acético (15 ml) a 0 ° C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de la terminación el sólido resultante se filtró y se lavó con cloroformo y éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa: Método de LCMS B, Pureza: 98%, RT: 3.85min, MI: 321-323.

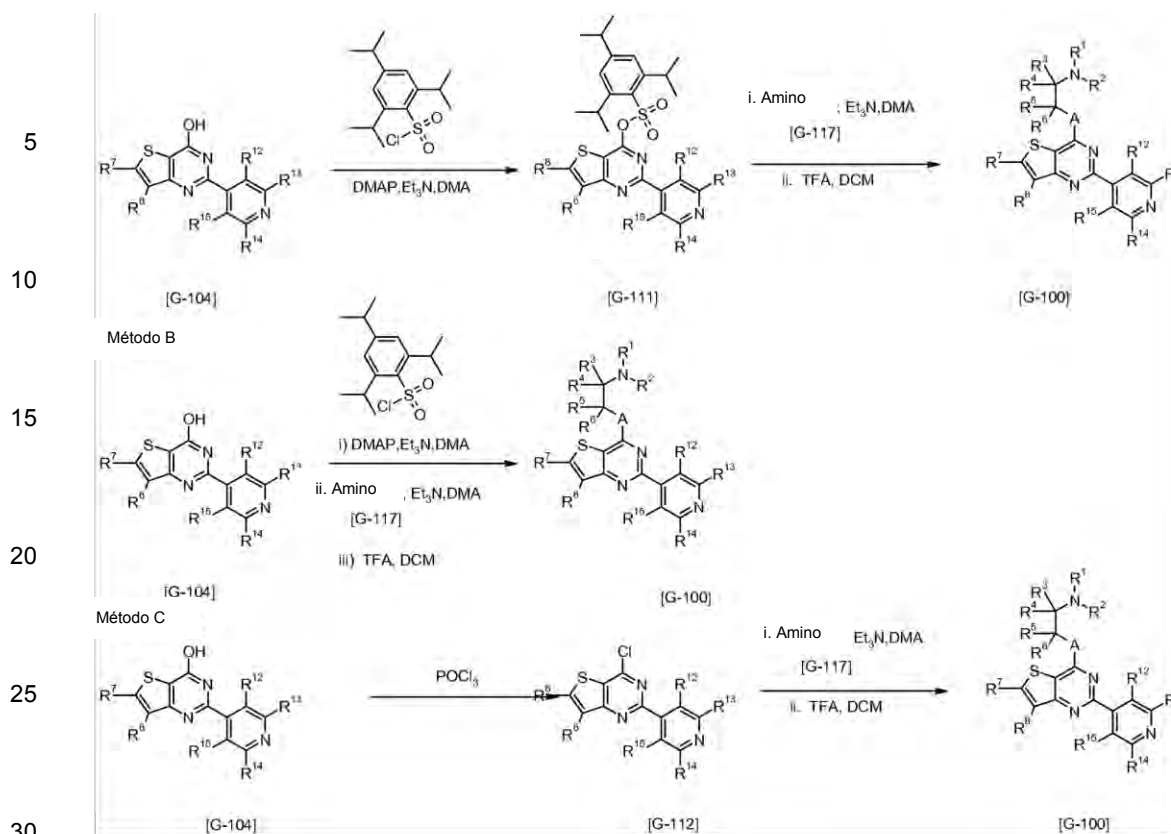
Síntesis general de 4PT32P derivados de fórmula general [G-100] (Esquema B4)

[0240] 4PT32P derivados de fórmula general [-100 G] se prepararon mediante la reacción de un 6, 7 sustituido con 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol, de fórmula general [G-104] (descrito en el esquema B1 y B2) con cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonil - en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP con una base de alquilamina terciaria, tal como Et3N, DIPEA o NMM y una cantidad catalítica de DMAP. El producto intermedio 6,7-sustituido- (ácido 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico) - 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-ilo, de fórmula general [G- 111], fue aislado y luego se hace reaccionar con un derivado amino primario o secundario, de fórmula general [G-117], en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et3N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente [Método a]. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, los derivados de N-Boc se desprotegieron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC. 4PT32P derivados de fórmula general [G-100] se prepararon mediante la reacción de un 6, 7 - sustituido 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol, de fórmula general [G- 104] (descrito en el esquema B1, B2 y B3) con cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP con una base de alquilamina terciaria, tal como Et3N, DIPEA o NMM y una cantidad catalítica de DMAP entonces usó en bruto y se hace reaccionar adicionalmente con un derivado amino primario o secundario, de fórmula general [G-117], en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et3N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente [Método B] sin purificación adicional. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, los derivados de N-Boc se desprotegieron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC. Derivados 4PT32P de fórmula general [G-100] se prepararon mediante la reacción de un 6, 7 sustituido con 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol de fórmula general [G-104] con un reactivo de cloración tal como oxiclورو de fósforo para dar compuestos de fórmula general [G-112] y luego se hace reaccionar con un derivado amino primario o secundario, de fórmula general [G-117], en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF , NMP en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et3N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente [Método C]. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, los derivados de N-Boc se desprotegieron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

Esquema B4

Método A

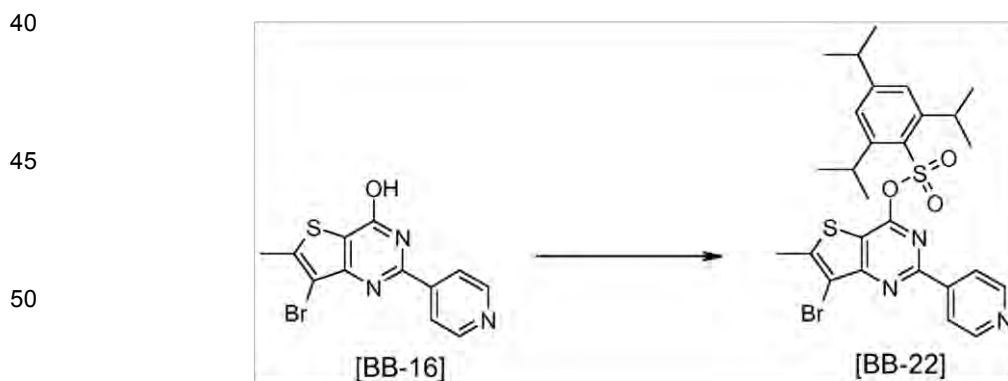
[0241]



Método A

35 Síntesis de 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 7-bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il [BB-22]

[0242]



55 **[0243]** A una solución de 7-bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-16] (3,76 g, 11,6 mmol) en DCM (15 ml) se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (4,25 g, 23,2 mmol), Et₃N (2,2 ml, 23,2 mmol) y DMAP (27 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó durante una hora. Después de la terminación, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo en DCM (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. El producto bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Método LCMS: 3, RT: 6,36 min, MI: 588-590 [M + 1].

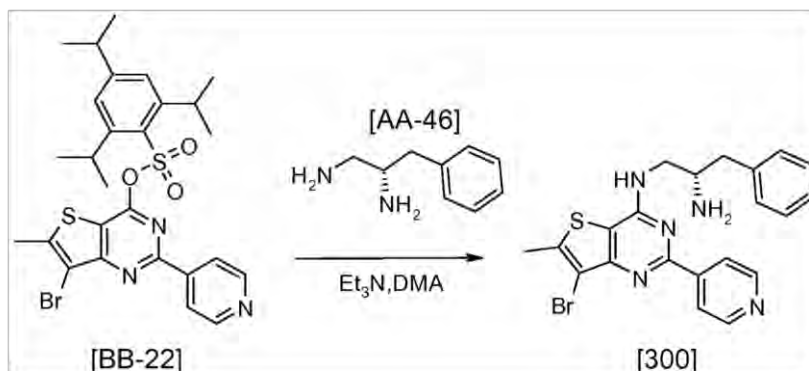
60 Síntesis de (S) -N * 1 * - (7-bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il) -3-fenil-propano-1 , 2-diamina [300]

[0244]

5

10

15



[0245] A una solución de 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 7-bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster 4-il [BB -22] (2,5 g, 4,24 mmol) en DMA (5 ml) se añadió (S) -3-fenil-propano-1,2-diamina [AA-46] (700 ml, 4,66 mmol) seguido de Et₃N (1,1 ml, 8,48 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por Preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 4, RT: 4,07 min, MI: 454-456 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,69 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,32 (m, 5H), 3,86 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,59 (s, 3H)

Síntesis de 2,4,6-triisopropilo-bencenosulfónico ácido 6-fenil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il [BB-23]

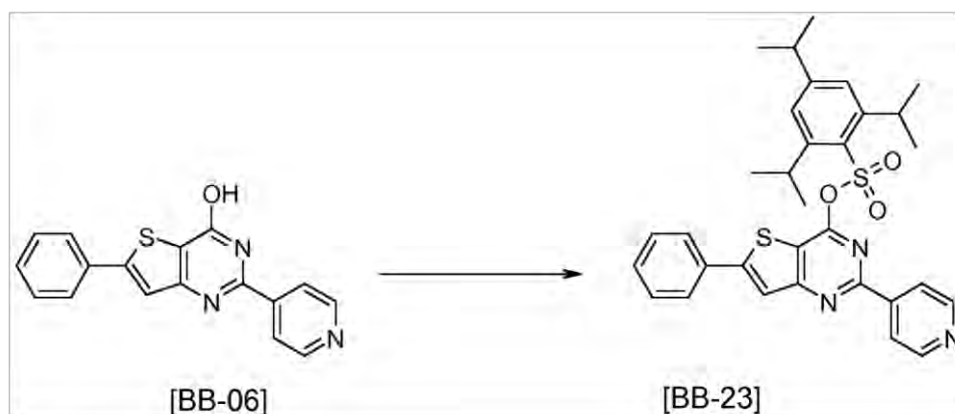
[0246]

30

35

40

45



[0247] A una solución de 6-fenil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-06] (671 mg, 2,2 mmol) en DCM (5 ml se añadió) de cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (710 mg, 2,64 mmol) se añadieron Et₃N (920 ml, 6,6 mmol) y DMAP (14 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó durante una hora. Después de la terminación, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo en DCM (2x2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 2,4,6-triisopropilo-bencenosulfónico ácido 6-fenil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4 éster il [BB-16] como un sólido marrón. El producto bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Método LCMS: 3, RT: 6,12 min, MI: 572 [M + 1].

Síntesis de 6-fenil-4-Piperazinaa-1-il-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidinaa [301]

[0248]

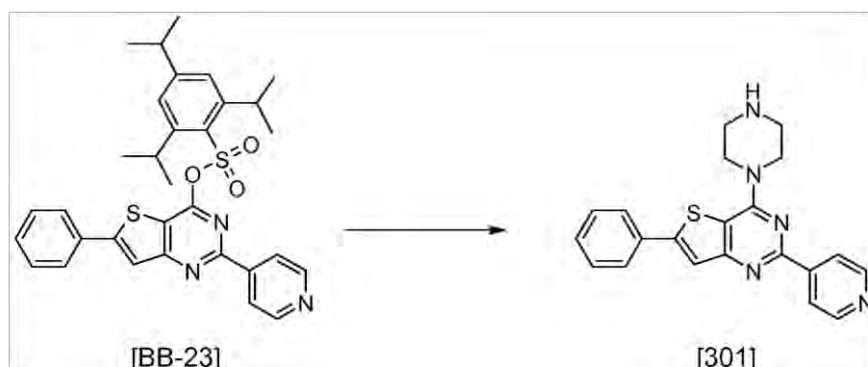
60

65

5

10

15



20

25

[0249] A una solución de 2,4,6-triisopropil ácido 6-fenil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il [BB-23] (60 mg Piperazinaa, se añadió 0,105 mmol) en DMA (1 ml)(10 mg, 0,115 mmol) seguido de Et3N (30 ml, 0.210 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción bruta se extrajo con DCM (1 ml) y se lavó con salmuera (2 ml) y los extractos se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por Preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto deseado. método LCMS: 2, RT: 2,20 min, MI: 374 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,73 (dd, 2H), 8,27 (dd, 2H), 8 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,51 (m, 3H), 4,06 (m, 4H), 3,04 (m, 4H).

30

[0250] La siguiente 6,7-sustituido- (ácido 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico) - 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4- ésteres ilo de la fórmula general [G-111] se prepararon:

Síntesis de 2,4,6-triisopropil ácido 6-terc-butil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il [BB-24].

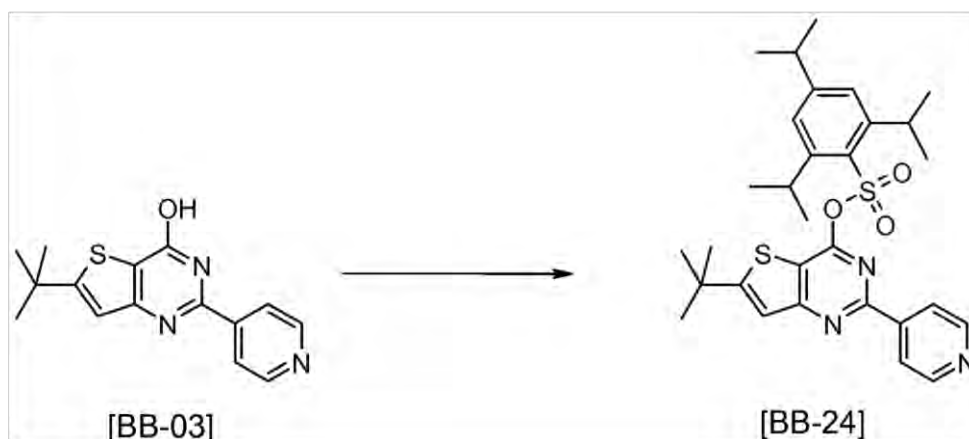
[0251]

35

40

45

50



55

60

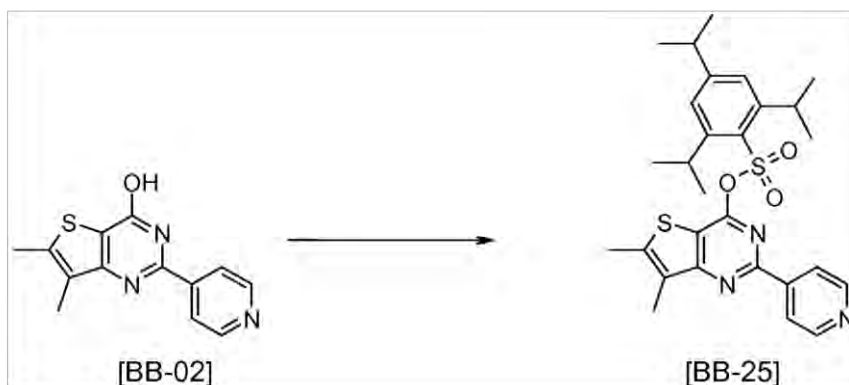
[0252] A una solución de 6-terc-butil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-03] (630 mg, 2,2 mmol) en DCM (se añadió 5 ml) de cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (710 mg, 2,64 mmol), Et3N (920ml, 6,6 mmol) y DMAP (14 mg, 0,110 mmol). La mezcla se agitó durante una hora. Después de la terminación, la mezcla se diluyó con agua y el producto se extrajo en DCM (2x2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. El producto bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. Método LCMS: 3, RT: 6,25 min, MI: 551 [M + 1].

65

5

10

15



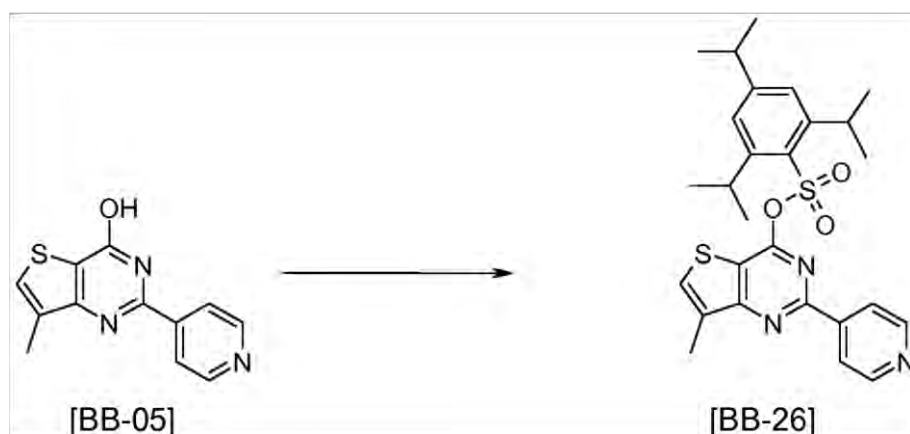
20 **[0253]** 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 6,7-dimetil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il [BB-25] se preparó por reacción de 6,7-dimetil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-02], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo, Et₃N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. Método LCMS: 3, RT: 6,33 min, MI: 524 [M + 1].

25

30

35

40



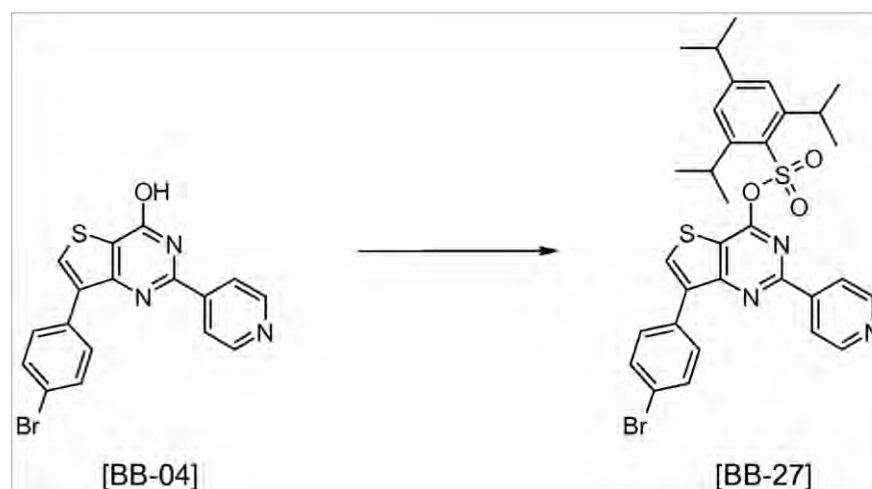
45 **[0254]** 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 7-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il [BB-26] se preparó por reacción de 7 metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-05], cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo, Et₃N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. Método LCMS: 3, RT: 6,15 min, MI: 510 [M + 1].

50

55

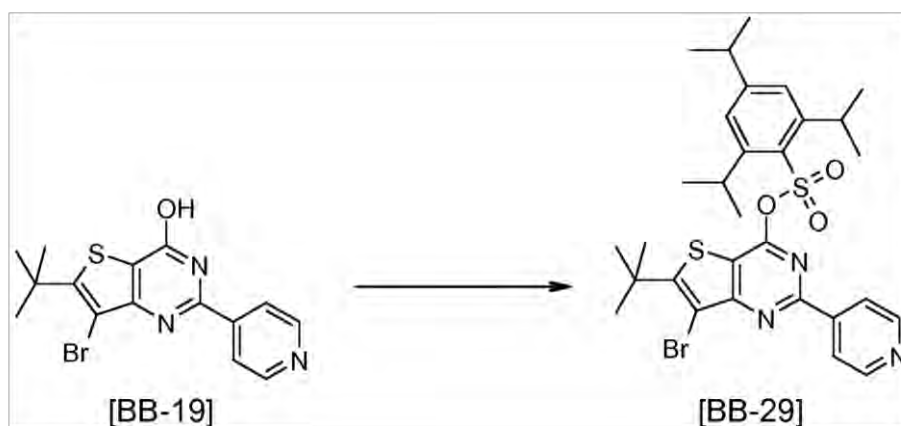
60

65



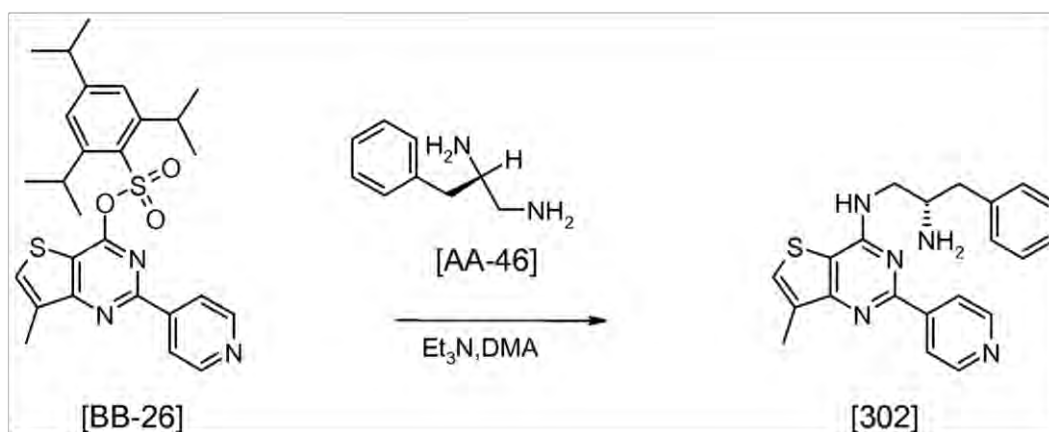
[0255] 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 7- (4-bromo-fenil) pirimidina-4-il -2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] [BB- 27] se preparó por reacción de 7- (4-bromo-fenil) -2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-04], 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo cloruro de, Et₃N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. Método LCMS: 3, RT: 6,69 min, MI: 650 [M + 1].

Síntesis de 2,4,6-triisopropilo-bencenosulfónico ácido 7-bromo-6-terc-butil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il [BB-29]

[0256]

[0257] 2,4,6-triisopropilo-bencenosulfónico ácido 7-bromo-6-terc-butil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il [BB-28] se preparó por reacción de 7-bromo-6-terc-butil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-19], 2,4,6-cloruro de sulfonilo triisopropil benceno, Et₃N, DMAP y DCM a temperatura ambiente para dar el compuesto deseado como un sólido marrón. Método LCMS: 3, RT: 6.56min, MI: 630-632 [M + 1].

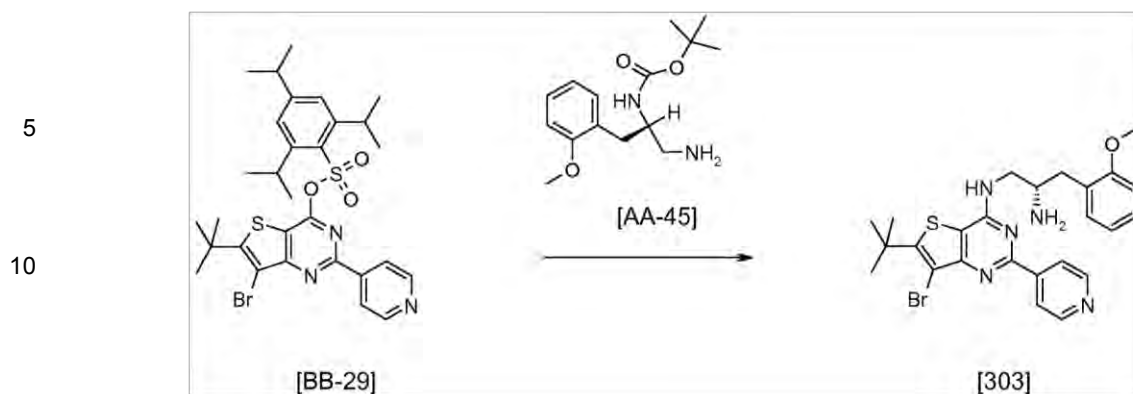
Síntesis de (S)-N*1*-(2-piridina-4-yl-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-butano-1,2-diamina [302]

[0258]

[0259] A una solución de 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico ácido 7-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il [BB-26] (se añadió 100 mg, 0,196 mmol) en DMA (2 ml)(S) -3-fenil-propano-1,2-diamina [AA-46] (32 mg, 0,216 mmol) seguido de Et₃N (55 ml, 0,392 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 4, RT: 3,70 min, MI: 376 [M + 1]. ¹H RMN (300 MHz, DMSO): 8,68 (dd, 2H), 8,10 (dd, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 3,87 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

(S)-N*1*-(7-bromo-6-terc-butil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-yl)-3-(2-methoxi-fenil)-propano-1,2-diamina [303]

[0260]

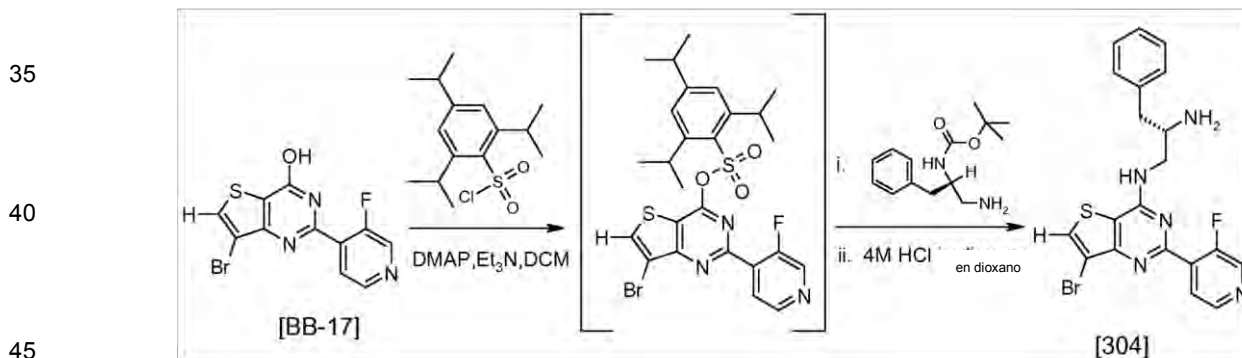


20 **[0261]** A una solución de 2,4,6-trisopropil-bencenosulfónico ácido 7-bromo-6-terc-butilo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il éster [BB-29] (173 mg, 0,275 mmol) en DMA (2 ml) se añadió ((S)-2-amino-1-(2-metoxi-bencil) etil) ácido carbámico de éter terc-butilo [AA-45] (85 mg, 0,302 mmol) seguido de Et₃N (120 ml, 0,825 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción bruta se extrajo con DCM (2 ml) y se lavó con salmuera (3 ml). Se añadió a la fase orgánica TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. método LCMS: 4, RT: 3,79 min, MI: 526-528 [M + 1].

25

Método B

30 **[0262]**



Síntesis de (S)-N*1*-[7-Bromo-2-(3-fluoro-piridina-4-yl)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina [304]

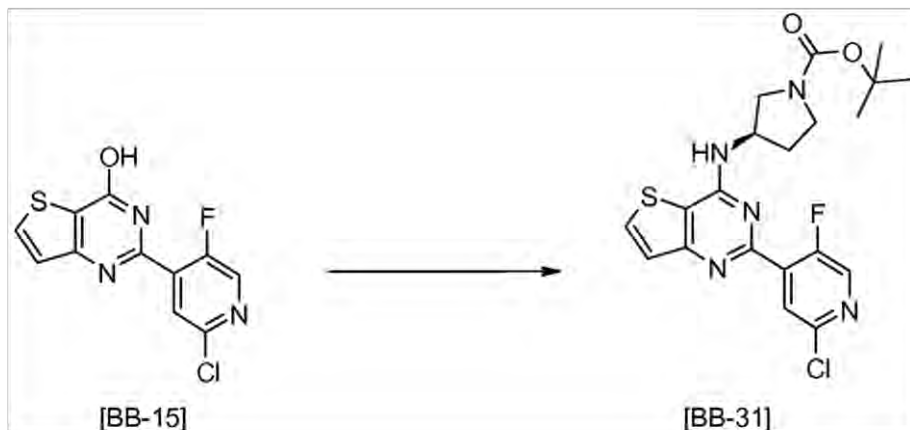
50 **[0263]** A una solución de 7-bromo-2-(3-fluoro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-17] (2,0 g, 6,13 mmol) en DCM (40 ml) se añadió cloruro de 2,4,6-trisopropilbencenosulfonilo (2,2 g, 7,36 mmol), trietilamina (2,6 ml, 18,40 mmol) y DMAP (75 mg, 0,613 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. se añadió ((S)-2-amino-1-bencil-etil)-car-éster terc-butílico bamic ácido (1,84 g, 7,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción bruta se extrajo con DCM (150 ml), se lavó con salmuera (100 ml) se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una goma en bruto que se titrated con éter para proporcionar el N-Boc protegido intermediado como un sólido blanco pálido. La N-Boc protegido intermedio se recogió en una solución 4 M de HCl / dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de amoniaco / metanol se concentró a presión reducida seguido de trituración en éter, obteniéndose el compuesto deseado. Método LCMS: 9, RT: 5,34 min, MI: 458-460 [M + 1]. 1H RMN (MeOD, 300 MHz): 8,61 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,32 (m, 5H), 3,99 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,06 (d, 2H).

55

60

Síntesis de (R)-3-[2-(2-cloro-5-fluoro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino] terc-pirolidina-1-carboxílico butil éster [BB-31]

65 **[0264]**



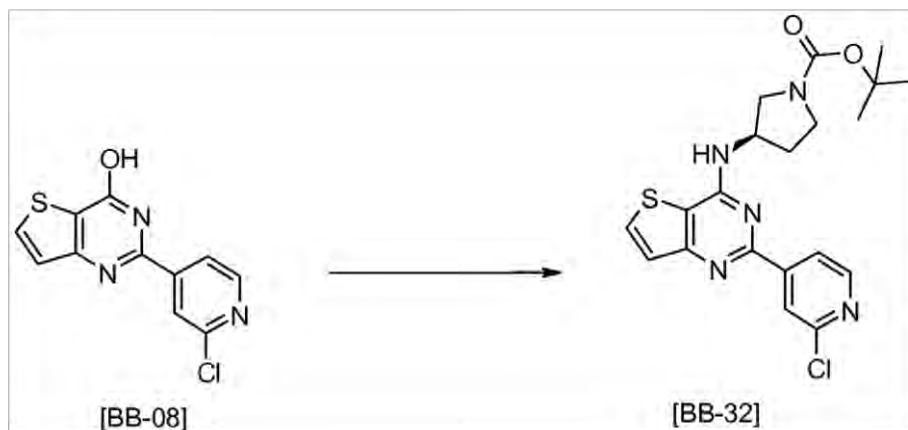
20 **[0265]** A una suspensión agitada de 2-(2-cloro-5-fluoro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-15] (1,46 g, 5,18 mmol) y DMAP (63 mg, 0,518 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (1,6 ml, 11,4 mmol) seguido de cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (2,35 g, 7,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, tiempo durante el cual la solución se volvió clara. La mezcla de reacción bruta se evaporó bajo presión reducida, después el residuo se disolvió en DMA (10 ml) y trietilamina (1,6 ml, 11,4 mmol) seguido de (R) - (+) - 1

25 Boc-3- aminopirrolidinaa (450 ml, 7,77 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se repartió entre (DCM: H₂O) y la fase orgánica se separó y se evaporó a presión reducida para dar un aceite marrón pálido, que se purificó por cromatografía de fase normal (SiO₂, acetato de etilo: ciclohexano elución) para dar el compuesto del título (1,71 g, 73% de rendimiento: método de LCMS 3: 4,70 min, 95%, 450,06 [M + H]); RMN de 1H (MeOD) 8,40 (1H, d), 8,05 (1H, d), 8,03 (1H, d), 7,44 (1H, d), 4,80 (1H, m), 3,87-3,77 (1H, m), 3,59-3,42 (2H, m), 3,40 (1H, dd), 3,36-3,26 (1H, m), 2,18 a 2,9 (1H, m), 1,46 (9H, s).

30

Síntesis de (R) -3- [2- (4-il-2-cloro-piridina) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino] terc-butil éter ácido pirrolidinaa-1-carboxílico [BB-32]

35 **[0266]**



55 **[0267]** A una suspensión agitada de 2-(2-cloro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-08] (2,69 g, 10,2 mmol) y DMAP (125 mg, 1 mmol) en DCM (30 ml) se añadió trietilamina (3,1 ml, 22,4 mmol) seguido de 2,4,6-Triisopropilbencenosulfonilo - cloruro de (4,6 g, 15,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se evaporó bajo presión reducida, después el residuo se disolvió en DMA (30 ml) y trietilamina (3,1 ml, 22,4 mmol) seguido de (R) - (+) - 1-Boc-3-aminopirrolidinaa (2,6 ml, 15,3 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre (DCM: H₂O) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar un aceite marrón pálido, que se purificó por cromatografía de fase normal (SiO₂, acetato de etilo: elución de ciclohexano) para dar el compuesto del título (2,2 g, 50% de rendimiento: LCMS método 3: 4,81 min, 85%, 432,07 [M + H]); 1H RMN (DMSO) 8,54 (1H, dd), 8,29 (1H, d), 8,28 (1H, s), 8,21 (1H, d), 7,51 (1H, d), 4,89-4,80 (1H, m), 3,79-3,67 (1H, m), 3,51-3,25 (3H, m), 2,30-2,19 (1H, m), 2,7 a 2,1 (1H, m), 1,40 (9H, s).

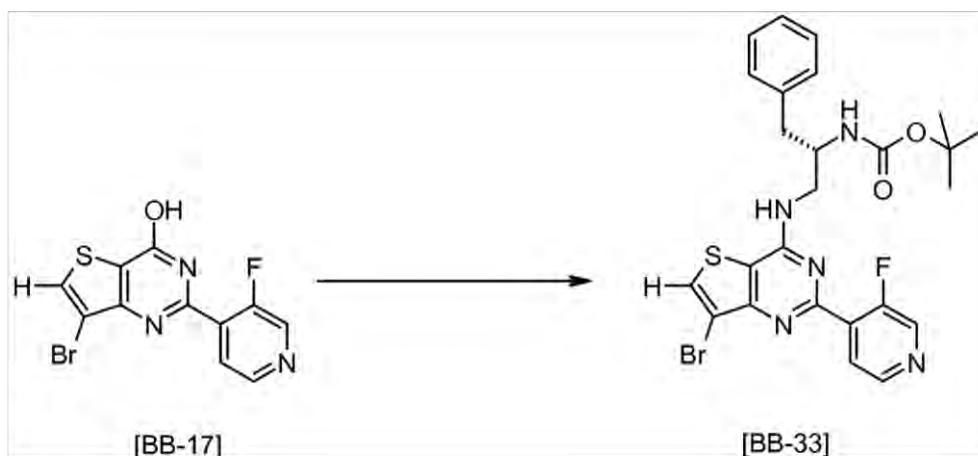
60

65

5

10

15



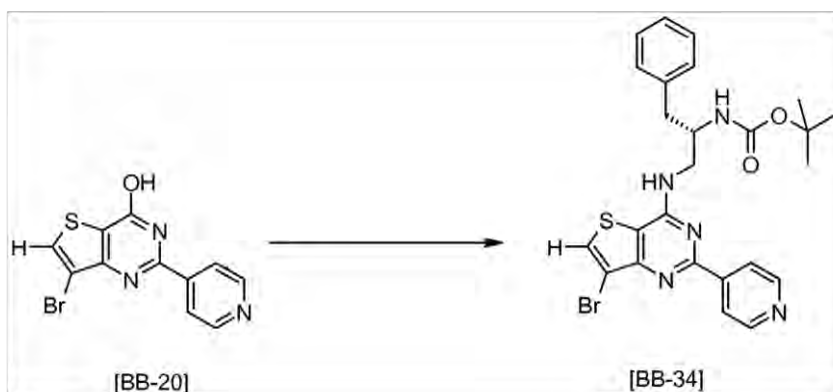
20

[0268] {1-bencil-2- [7-bromo-2- (4-il-3-fluoro-piridina) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino] etil} carbámico terc ácido éster [BB-33] se preparó por reacción de 7-bromo-2- (3-fluoro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-17], DMAP, trietilamina, cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo en DCM, seguido de la reacción con ((S) -1-aminometil-2-Phe-nyl-etil) éster terc-butílico del ácido carbámico para dar el compuesto del título: LCMS el método B, RT: 4.78min, MI: 558-560

25

30

35



40

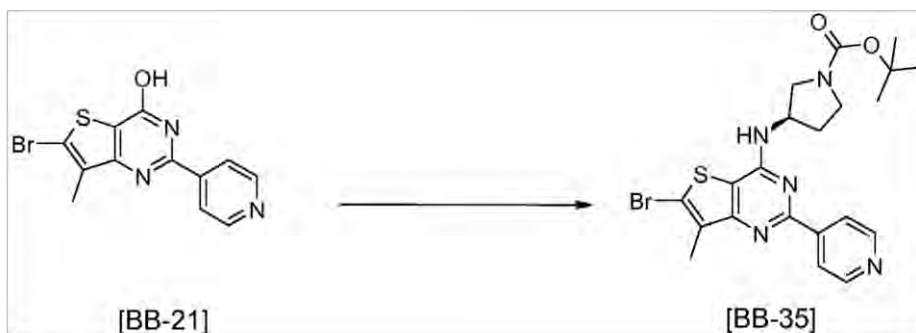
45

[0269] [1-bencil-2- (7-bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino) etil] éster terc-butílico del ácido [BB- 34] se preparó por reacción de de 7-bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-20], DMAP, trietilamina, 2, 4,6-triisopropilbencenosulfonilo cloruro en DCM, seguido de la reacción con ((S) -1-aminometil-2-fenil-etil) éster terc-butílico del ácido ic -carbámico para dar el compuesto del título: Método de LCMS 3: 4,39 min, 95%, 542,04 [M + H]; ¹H NMR (DMSO) 8,70 (2H, d), 8,39 (1H, s), 8,20 (2H, d), 7,29 a 7,22 (5H, m), 6,83 (1H, d), 4,9 a 4,6 (1H, m) , 3,78-3,71 (1H, m), 3,51 (1H, m), 2,82-2,78 (2H, m), 1,23 (7H, s), 0,88 (2H, s).

50

55

60



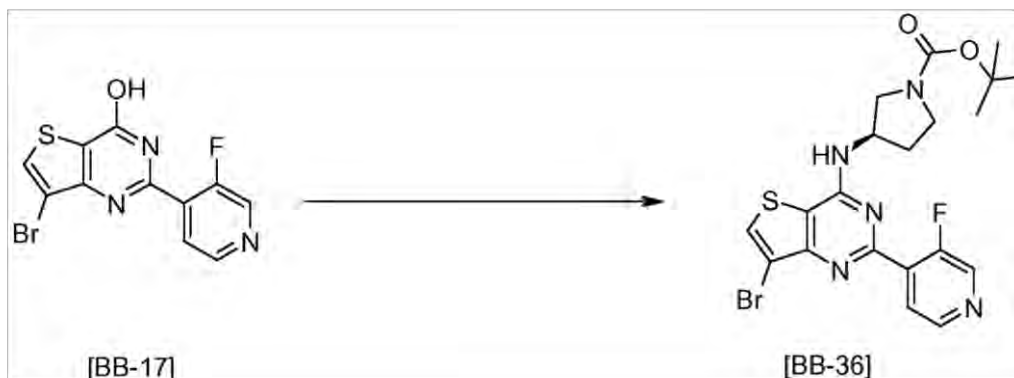
65

[0270] (R) -3- (6-Bromo-7-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino) pirolidina-1- ácido carboxílico tert-butilo éster [BB-35] se preparó por reacción de 6-bromo-7-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-21], DMAP, trietilamina , cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo en DCM, seguido por reacción con (R) - (+) - aminopirolidinaa 1-Boc-3- para dar el compuesto del título: método de LCMS 3 RT: 4.77min, MI: 490-492

5

10

15



20

[0271] (R) -3- [2--7-Bromo (-4-il 3-fluoro-piridina) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino] terc pirolidina-1-ácido carboxílico tert-butil éster [BB-36] se preparó por reacción de de 67-Bromo-2- (3-fluoro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-17], DMAP, trietilamina, cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo en DCM, seguido por reacción con (R) - (+) - 1-Boc- 3-aminopirolidinaa para dar el compuesto del título: Método de LCMS 3 RT: 4.49min , MI: 494-496

Método C

25

[0272]

30

35



Síntesis de 7-bromo-4-cloro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina (BB-38) 7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2- d] pirimidina-4-ol [BB-20]

40

[0273] (12 g, 38,9 mmol) se suspendió en oxiclورو de fósforo (120 ml) y la suspensión se calienta a 110 ° C. Después de 1 hora se dejó que la mezcla de reacción se enfriase luego se eliminó oxiclورو de fósforo a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno. El pH se ajustó a pH 8 por la adición cuidadosa de NaOH 2M y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas y el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida marrón para dar el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Método LCMS: 5, RT: 5,68 min, MI: 327 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO) 8,92 (2H, dd), 8,88 (1H, s), 8,50 (2H, dd).

45

Síntesis de (S) -N * 1 * - (7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il) -propano-1,2-diamina [305]

50

[0274] A una solución de se añadió bromo-4-cloro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidinaa [BB-38] (100 mg, 0,307 mmol) en DMA (2 ml) dihidroclورو de 1,2-diaminopropano (50 mg, 0,308 mmol) seguido de Et3N (128 ml, 0,921 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas - S - (-). Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método A) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 3, RT: 2,25 min, MI: 364-366 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,74 (2H, dd), 8,41 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,34 (dd, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 1,21 (s, 3H).

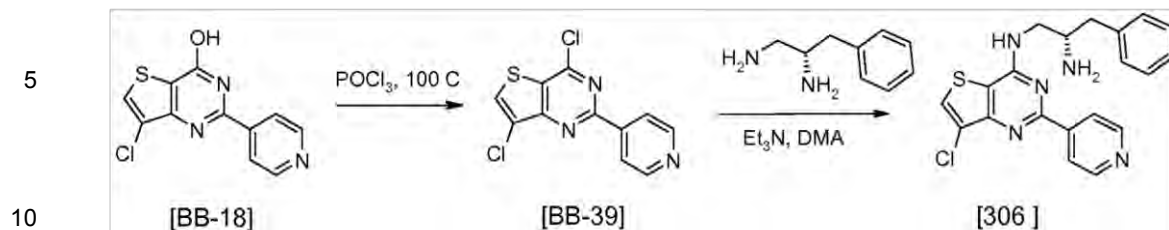
55

Síntesis de 7-cloro-4-cloro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina (BB-39)

60

[0275]

65



15 **[0276]** A una solución agitada de 7-cloro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-18] (0,2 g, 0,78 mmol) en DMF (2 ml) se añadió POCl₃ (40 ml) y la RM agitó a 80 ° C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en hielo-agua y el sólido de color marrón oscuro se recogió por filtración para dar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional: Método de LCMS B 5,29 min, 281,89 [M + H].

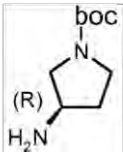
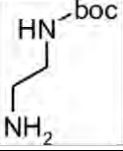
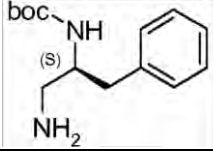
Síntesis de (S) -N * 1 * - (7-cloro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il) -3-fenil-propano-1,2-diamina [306]

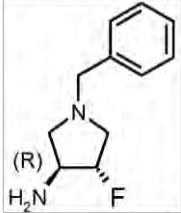
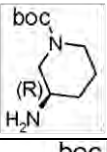
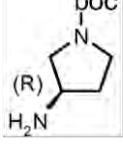
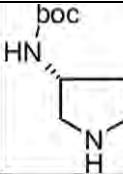
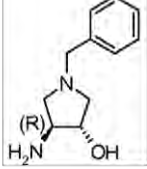
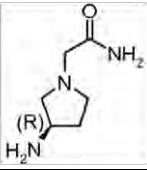
20 **[0277]** A una suspensión agitada de 7-cloro-4-cloro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina [BB-39] (0,5 g, 0,18 mmol) en DMA (1 ml) se añadió ((S) -1-aminometil-2-fenil-etil) éster de ácido carbámico terc-butilo (30 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (50 ml, 0,36 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas y después la mezcla de reacción en bruto se cargó en un cartucho SCX y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida y el producto de reacción bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título: Método de LCMS 5: 33,06 min, 85%, 396,04 [M + H]; 1H NMR (DMSO, 300 MHz): 9,00 (1H, s), 8,67 (2H, d), 8,33 (2H, s), 7,99 (2H, d), 7,36 (5H, m), 3,96 (1H, d), 3,60 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,01 (1H, dd), 2,84 (1H, dd), 2,49 (2H, m).

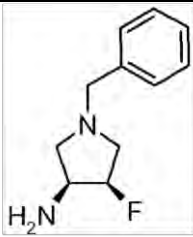
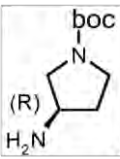
25 **[0278]** Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B3:

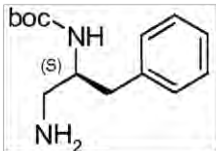
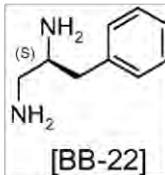
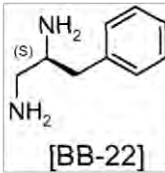


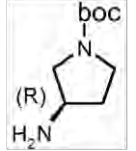
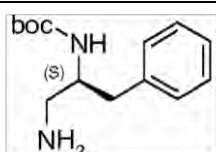
30

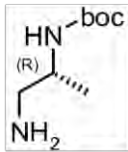
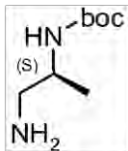
Ex	SM	Método	Amina [G-117]	Caracterización
307	[BB-24]	A		Método: 2, RT: 2.11 min, MI: 342 [M+1]
308	[BB-24]	A		Método: 2, RT: 2.15 min, MI: 342 [M+1]
309	[BB-25]	A		Método: 3, RT: 1.91 min, MI: 300 [M+1]
310	[BB-27]	A		Método: 3, RT: 2.41 min, MI: 426 [M+1]
311	[BB-24]	A		Método: 2, RT: 2.03 min, MI: 328 [M+1]

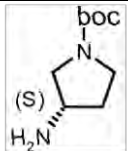
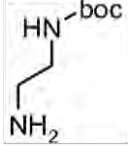
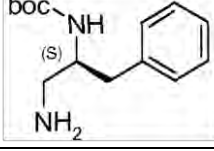
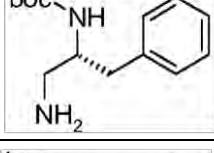
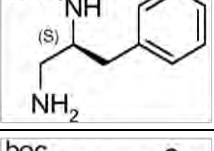
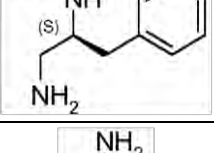
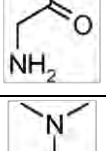
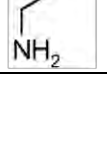
312	[BB-26]	A		Método: 2, RT: 1.88 min, MI: 312 [M+1]	
313	[BB-23]	A		Método: 2, RT: 2.15 min, MI: 348 [M+1]	
314	[BB-13]	B		Método: 4, RT: 3.18 min, MI: 362 [M+1]	

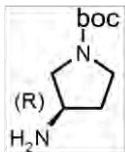
Ex	SM	Método	Amina [G-117]	Caracterización	
315	[BB-13]	B		Método: 10, RT: 1.57 min, MI: 406 [M+1],	
316	[BB-13]	B		Método: 10, RT: 1.23 min, MI: 312 [M+1],	
317	[BB-13]	B		Método: 10, RT: 1.10 min, MI: 298 [M+1],	
318	[BB-13]	B		Método: 10, RT: 1.07 min, MI: 298 [M+1],	
319	[BB-13]	B		Método: 10, RT: 0.99 min, MI: 314 [M+1],	
320	[BB-13]	B		Método: 10, RT: 1.11 min, MI: 355 [M+1],	

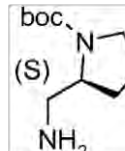
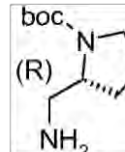
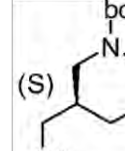
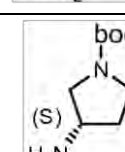
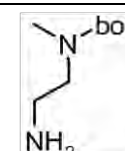
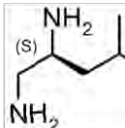
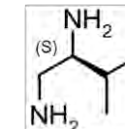
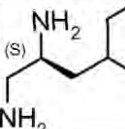
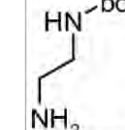
321	[BB-13]	B		Método: 10, RT: 1.16 min, MI: 316 [M+1],	
322	[BB-15b]	B		Método: 10, RT: 1.31 min, MI: 332 [M+1],	

Ex	SM	Método	Amina [G-117]	Caracterización	
323	[BB-15b]	B		Método: 10, RT: 1.87 min, MI: 396 [M+1],	
324	[BB-24]	A	 [BB-22]	Método: 4, RT: 3.32 min, MI: 418 [M+1]	
325	[BB-25]	A	 [BB-22]	Método: 3, RT: 2.30 min, MI: 390 [M+1]	
326	[BB-27]	A	 [BB-22]	Método: 3, RT: 2.73 min, MI: 513 [M+1]	
327	[BB-27]	A	 [BB-22]	Método: 3, RT: 2.72 min, MI: 513 [M+1]	
328	[BB-22]	A		Método: 4, RT: 4.11 min, MI: 390-392 [M+1]	¹ H NMR (300MHz, DMSO): 8.73 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)
329	[BB-22]	A		Método: 4, RT: 4.43 min, MI: 454-456 [M+1]	

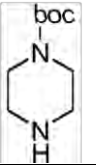
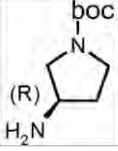
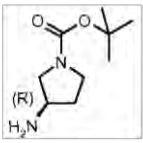
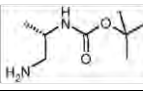
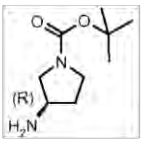
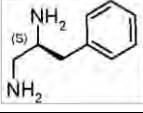
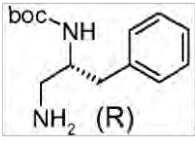
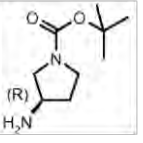
330	[BB-22]	A		Método: 4, RT: 3.79 min, MI: 378-380 [M+1]	
331	[BB-22]	A		Método: 4, RT: 3.78 min, MI: 378-380 [M+1]	

Ex	SM	Método	Amina [G-117]	Caracterización	
332	[BB-22]	A		Método: 4, RT: 4.26 min, MI: 390-392 [M+1]	
333	[BB-29]	A		Método: 3, RT: 4.18 min, MI: 406-408 [M+1]	
334	[BB-29]	A		Método: 4, RT: 4.42 min, MI: 496-498 [M+1]	
335	[BB-29]	A		Método: 4, RT: 4.94 min, MI: 496-498 [M+1]	
336	[BB-20]	B		Método: 4, RT: 3.82 min, MI: 440-442 [M+1]	$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 300MHz): 8.70 (2H, dd), 8.36(1H, s), 8.11 (2H, dd), 7.25 (m, 5H), 3.79 (dd, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 2H)
337	[B-21]	B		Método: 4, RT: 4.49 min, MI: 454 [M+1]	
338	[BB-20]	C		Método: 3, RT: 2.49 min, MI: 365.9 [M+1]	
339	[BB-20]	C		Método: 4, RT: 4.87 min, MI: 379.98 [M+1]	

340	[B-21]	B		Método: 3, RT: 2.49 min, MI: 391.92 [M+1]	
-----	--------	---	---	---	--

Ex	SM	Método	Amina [G-117]	Caracterización	
341	[BB-20]	C		Método: 4, RT: 4.99 min, MI: 392.01 [M+1]	
342	[BB-20]	C		Método: 3, RT: 1.97 min, MI: 391.92 [M+1]	
343	[BB-20]	C		Método: 3, RT: 2.16 min, MI: 392 [M+1]	
344	[BB-20]	C		Método: 3, RT: 2.34 min, MI: 364-366 [M+1]	
345	[BB-20]	C		Método: 3, RT: 2.28 min, MI: 364-366 [M+1]	
346	[BB-20]	C		Método: 3, RT: 2.57 min, MI: 406-408 [M+1]	
347	[BB-20]	C		Método: 3, RT: 2.39 min, MI: 392-394 [M+1]	
348	[BB-20]	C		Método: 3, RT: 2.64 min, MI: 446-448 [M+1]	
349	[BB-20]	C		Método: 3, RT: 1.78 min, MI: 350-352 [M+1]	

Ex	SM	Método	Amina [G-117]	Caracterización	
----	----	--------	---------------	-----------------	--

350	[BB-20]	C		Método: 3, RT: 1.89 min, MI: 376-378 [M+1]	
351	[BB-20]	C		Método: 8, RT: 1.88 min, MI: 376-378 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.96 (2H, s, br), 8.83 (2H, d), 8.54 (1H, d), 8.48 (2H, dd), 8.45 (1H, s), 4.95 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.28 (3H, m), 2.35 (1H, m), 2.15 (1H, m)
352	[BB-17]	B		Método: 6, RT: 4.95 min, MI: 394-396 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300 MHz): 8.69(1H, d), 8.57 (1H, dd), 8.50 (1H, s), 8.06 (1H, m), 4.80 (1H, m), 3.87-3.77 (1H, m), 3.59-3.42 (2H, m), 3.40 (1H, dd), 3.36-3.26 (1H, m), 2.18-2.09 (1H, m)
353	[BB-14]	B		Método: 5, RT: 2.02 min, MI: 304 [M+1]	
354	[BB-14]	B		Método: 5, RT: 2.06 min, MI: 316 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300 MHz): 8.70(1H, d), 8.56 (1H, dd), 8.40 (1H, s), 8.07 (1H, m), 7.52 (1H,d), 4.78 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.23 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.09 (1H, m)
355	[BB-14]	B		Método: 5, RT: 3.02 min, MI: 380 [M+1]	
[BB-39a]	[BB-20]	C		Método: 5, RT: 3.13 min, MI: 440-442 [M+1]	
[BB-39b]	[BB-15a]	C		Método: 8, RT: 4.70 min, MI: 448-450 [M+1]	1H NMR (DMSO) 8.37 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.06 (1H, t), 7.50 (1H, d), 4.74-4.69 (1H, m), 3.78-3.61 (1H, m), 3.49-3.41 (1H, m), 3.35-3.25 (2H, m), 2.26-2.15 (1H, m), 2.08-2.01 (1H, m).

Síntesis general de 6,7-sustituido-4-amino 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidinas (Esquema B4)

- 5 [0279] 6, 7 sustituido con 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol, de fórmula general [G-104] (preparado en el Esquema B1) se sometieron a una reacción de activación por reacción con un derivado de cloruro de sulfonilo de soporte sólido, tal como benceno cloruro de sulfonilo en poliestireno en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et3N, DIPEA o NMM con una cantidad catalítica de DMAP a temperatura ambiente. El exceso de reactivos se retiró por filtración y el lavado de la resina de poliestireno con disolventes tales como DCM, DMF, THF. El reactivo de polímero compatible, de la fórmula general, se hizo reaccionar [-118 G] con un derivado de amino primario o secundario, de fórmula general [G-117], en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF or NMP en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et3N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente. La resina se filtered a través de una frita de PTFE, se lavaron con un disolvente tal como DCM y el filtrado y se cargaron lavados combinados en un cartucho de liberación de captura de intercambio iónico ácida, que se lavó con un disolvente orgánico tal como metanol y después el producto fue lanzado con solución de amoníaco metanólico y el producto bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC. Los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y la mezcla de reacción en bruto se purificó por intercambio de iónico ácido de captación-liberación o preparativo de fase inversa HPLC.

20

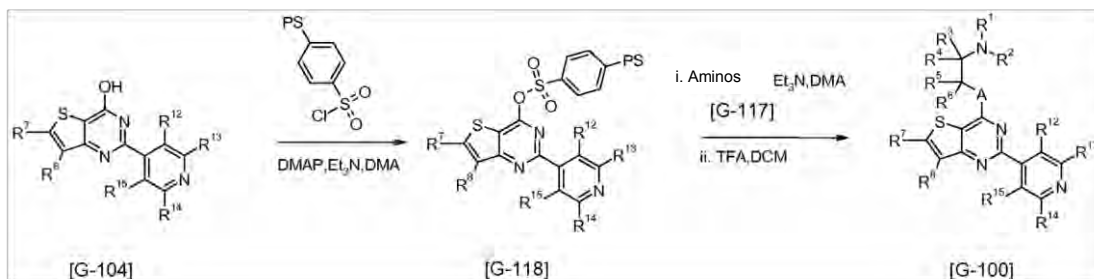
Esquema B4

[0280]

5

10

15

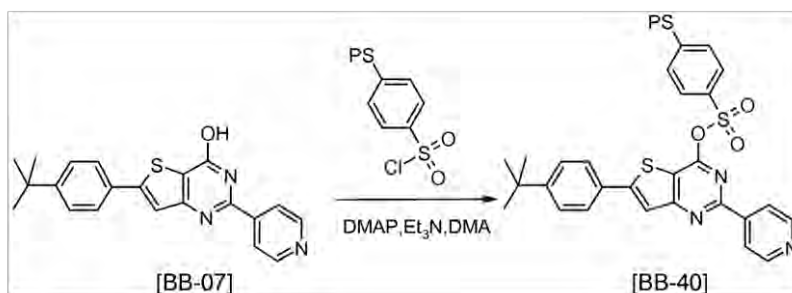


Síntesis de ácido bencenosulfónico de apoyo de poliestireno 6-(4-terc-butil-fenil) -2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-éster il 4- [BB-40]

[0281]

25

30



[0282] 6-(4-terc-butil-fenil) -2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-07] (60 mg, 0,167 mmol) y PS- TSC1 (120 mg, 0,250 mmol) se colocaron en el cartucho de filtro cerrado con un tapón. DMA se añadió (2 ml), seguido de Et3N (70 µl, 0,5 mmol) y DMAP (1,1 mg, 0,009 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se filtró el polímero (después de quitar el tapón). La resina se lavó con DCM para producir el poliestireno apoyado ácido bencenosulfónico 6-(4-terc-butil-fenil) -2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-ilo.

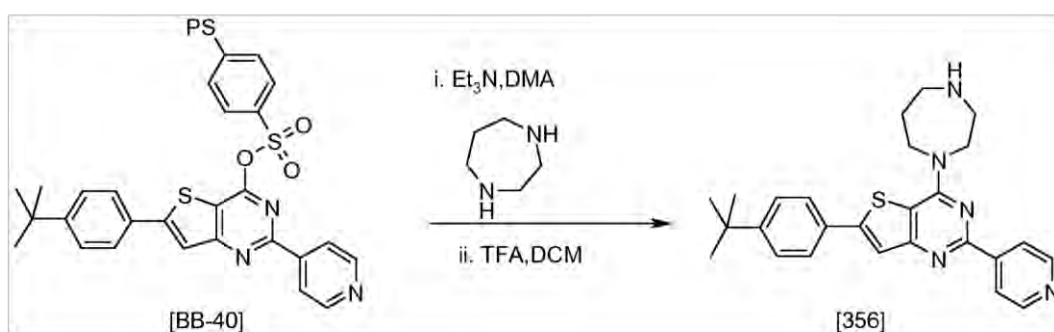
Síntesis de 6-(4-terc-butil-fenil) -4-[1,4] diazepan-1-il-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina [356]

[0283]

45

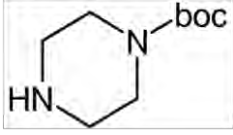
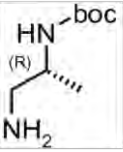
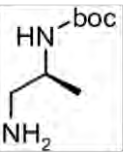
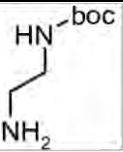
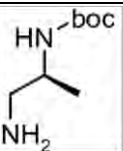
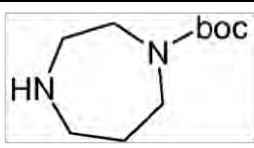
50

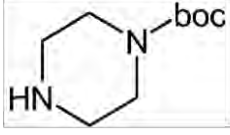
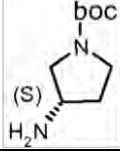
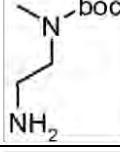
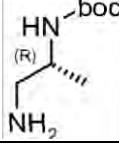
55



[0284] Para el ácido bencenosulfónico poliestireno apoyado 6-(4-terc-butil-fenil) -2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster 4-il [BB-40] se coloca en un cartucho de filtro se añadió DMA (2 ml) seguido de homoPiperazinaaa (20 mg, 0,2 mmol) y Et3N (70 µl, 0,5 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La resina se filtró y se lavó con acetato de etilo y la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por Preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. método LCMS: 2, RT: 2,66 min, MI: 444 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,68 (d, 2H), 8,22 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

[0285] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B4:

Ex	SM	Amina [G-117]	Caracterización	
357	BB-07		método: 2, RT: 2.67 min, MI: 430 [M+1]	
358	BB-07		método: 2, RT: 2.73 min, MI: 418 [M+1]	
359	BB-07		método: 2, RT: 2.67 min, MI: 418 [M+1]	
360	BB-07		método: 2, RT: 2.65 min, MI: 404 [M+1]	
361	BB-05		método: 2, RT: 1.81 min, MI: 300 [M+1]	
362	BB-05		método: 2, RT: 1.88 min, MI: 326 [M+1]	¹ H NMR (300MHz, DMSO): 8.76 (m,2H), 8.33 (m, 2H), 7.94 (s,1H), 4.22 (m,1H), 4.09 (m,3H), 3.74 (m, 2H), 3.41 (m,2H), 2.43 (s,3H), 1.95 (m,2H)

Ex	SM	Amina [G-117]	Caracterización	
363	BB-05		método: 2, RT: 1.82 min, MI: 312 [M+1]	¹ H NMR (300MHz, DMSO): 8.72 (m,2H), 8.35 (m, 2H), 8.16 (m,1H), 7.93 (s,1H), 4.02 (m,4H), 2.96 (m, 4H), 2.44 (s,3H)
364	BB-05		método: 2, RT: 1.79 min, MI: 312 [M+1]	
365	BB-05		método: 2, RT: 1.89 min, MI: 300 [M+1]	
366	BB-06		método: 2, RT: 2.22 min, MI: 362 [M+1]	

367	BB-06		método: 2, RT: 2.21 min, MI: 362 [M+1]	
368	BB-06		método: 2, RT: 2.23 min, MI: 388 [M+1]	¹ H NMR (300MHz, DMSO): 8,72 (d,2H), 8,27 (d, 2H), 7,97 (s,1H), 7,90 (d,2H), 7,49 (m,3H), 4,21 (m, 2H), 4,11 (m,2H), 3,33 (m,2H), 3,08 (m,2H), 2,1 (m, 2H)
369	BB-05		método: 2, RT: 1.82 min, MI: 300 [M+1]	
370	BB-05		método: 2, RT: 1.76 min, MI: 286[M+1]	
371	BB-09		método: 2, RT: 2.24 min, MI: 387 [M+1]	
372	BB-09		método: 2, RT: 2.57 min, MI: 446 [M+1]	

Ex	SM	Amina [G-117]	Caracterización	
373	BB-09		método: 2, RT: 2.22 min, MI: 370 [M+1]	
374	BB-09		método: 2, RT: 2.26 min, MI: 370 [M+1]	
375	BB-10		método: 2, RT: 1.82 min, MI: 323 [M+1]	¹ H NMR (300MHz, DMSO): 8.86 (dd,1H), 8.77 (m, 3H), 8.41 (m,2H), 7.69 (dd,1H), 3.86 (m,2), 3.10 (m, 2H)
376	BB-10		método: 2, RT: 1.86 min, MI: 349 [M+1]	
377	BB-10		método: 2, RT: 1.92 min, MI: 362 [M+1]	¹ H NMR (300MHz, DMSO): 8.97 (dd,1H), 8.76 (m, 3H), 8.34 (m,2H), 7.65 (dd,1H), 4.07 (m,4), 3.18 (m, 2H), 2.93 (m,2H)

378	BB-10		método: 2, RT: 1.9 min, MI: 337 [M+1]	
379	BB-10		método: 2, RT: 1.89 min, MI: 337	¹ H NMR (300MHz, DMSO): 8.87 (dd,1H), 8.79 (m, 3H), 8.44 (m,2H), 7.69 (dd,1H), 3.80 (m,2), 3.48(m, 1H),1.26(d,3H)
380	BB-11		método: 2, RT: 2.15 min, MI: 377	
381	BB-11		método: 2, RT: 2.17 min, MI: 391	
382	BB-11		método: 2, RT: 2.19 min, MI: 365	

Ex	SM	Amina [G-117]	Caracterización	
383	BB-11		método: 2, RT: 2.16 min, MI: 365	
384	BB-09		método: 2, RT: 2.32 min, MI: 382	
385	BB-09		método: 2, RT: 2.32 min, MI: 370	
386	BB-09		método: 2, RT: 2.16 min, MI: 356	
387	BB-09		método: 2, RT: 2.20 min, MI: 382	¹ H NMR (300MHz, DMSO): 8.78 (dd,2H), 8.40 (dd, 2H), 8.18 (m,1H), 7.69 (dd,2H), 4.04 (m,4), 2.98 (m, 4H)

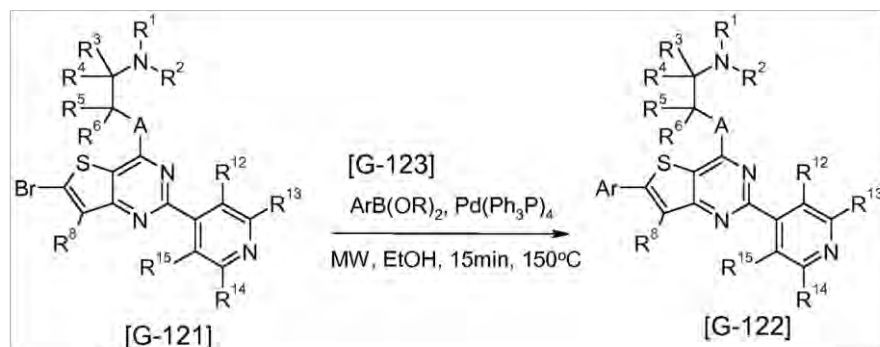
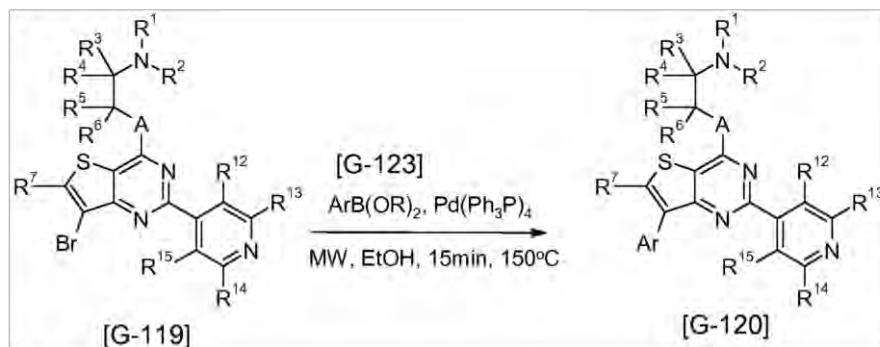
Síntesis general de los derivados-4PT32P sustituido 6 o 7 arilo, de fórmula general [G-120] y [G-122] (Esquema B5)

- 5 **[0286]** El derivado 7-bromo-6-sustituido-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina, de fórmula general [G-119] o el derivado 6-bromo-7-sustituido-2 piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina, de fórmula general [G-121] se hicieron reaccionar en una reacción de tipo Suzuki usando un ácido borónico adecuado o éster borónico, de fórmula general [G-123] , un catalizador de paladio tal como Pd (PPh₃)₄ o Pd (PPh₃)₂Cl₂ una base tal como Et₃N, KOH, Na₂CO₃

o NaOH en un disolvente polar tal como EtOH, THF, DMA o dioxano a una temperatura elevada, ya sea por calentamiento térmico o usando un reactor de microondas. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

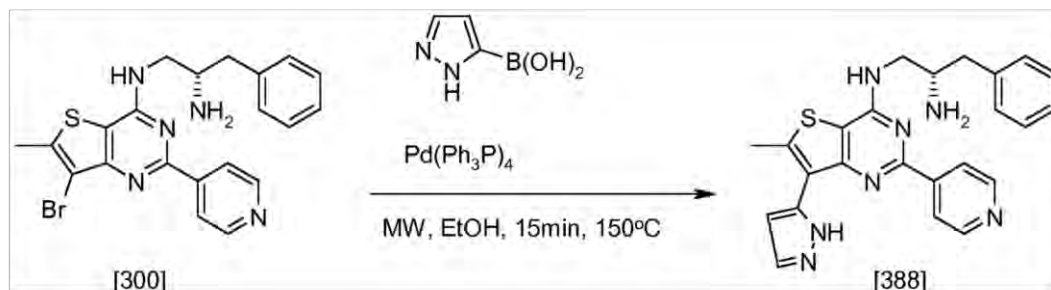
Esquema B5

[0287]



Síntesis de (S)-N*1*-[6-metil-7-(2H-pirazol-3-yl)-2-piridina-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina [388]

[0288]

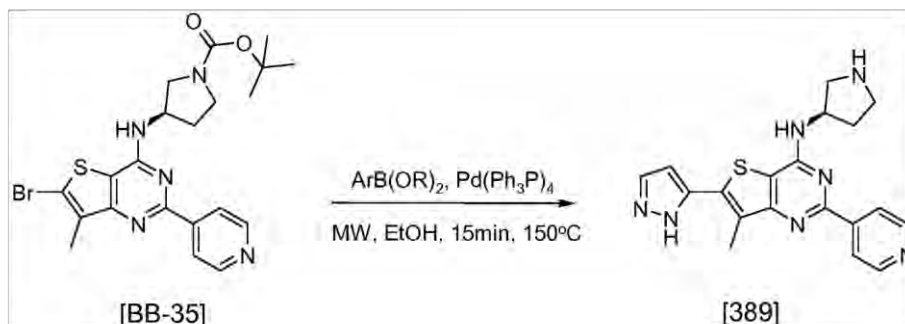


[0289] Un vial de microondas se cargó con (S)-N*1*-(7-bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina [300] (50 mg, 0,100 mmol),-borónico 1H-pirazol-5 ácido (13mag, 0,115 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (11 mg, 0,009 mmol), Na₂CO₃ (2 M en agua, 100 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se filtró a través de un tapón de sílice, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto de reacción bruto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método

LCMS: 4, RT: 3,71 min, MI: 442 [M + 1]. 1H NMR (DMSO, 300 MHz): 8,67 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 3,88 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,83 (s, 3H).

Síntesis de [7-metil-6-(2H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il] - (R) pirolidina-3- il-amina [389]

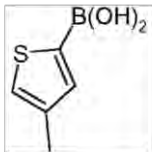
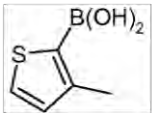
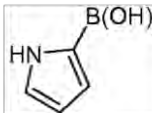
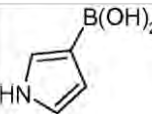
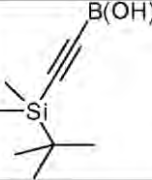
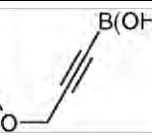
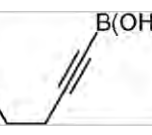
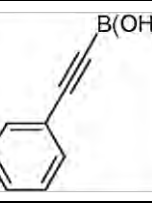
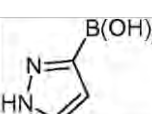
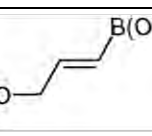
[0290]

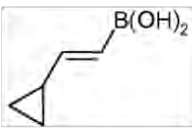
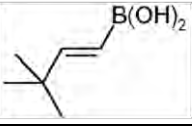
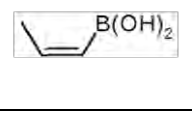
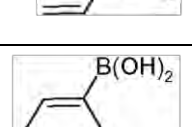
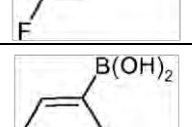
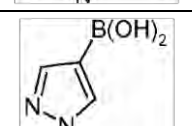
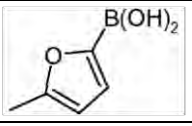
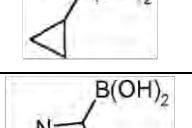
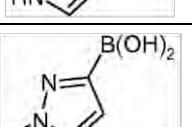




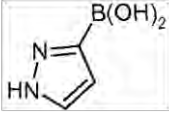
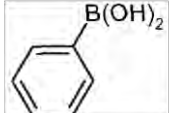
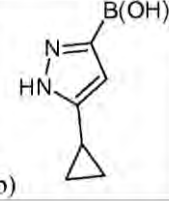
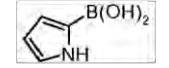
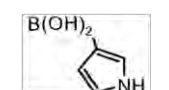
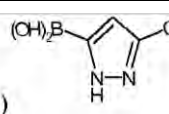
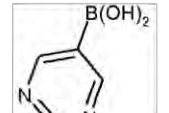
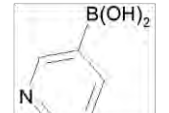
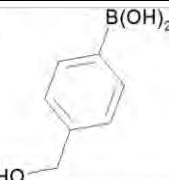
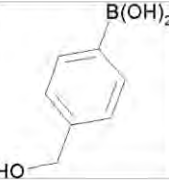
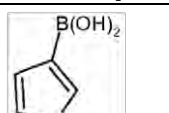
[0291] Un vial de microondas se cargó con (R) -3- (6-Bromo-7-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino) - pirolidinaa -1-carboxilato de tert-butilo [BB-35] (100 mg, 0,200 mmol),-borónico 1H-pirazol-5 ácido (26 mg, 0,23 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (31 mg, 0,02 mmol), Na_2CO_3 (2 M en agua, 200 ml, 0,4 mmol) y EtOH (2 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se filtró a través de un tapón de sílice, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto de reacción bruto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 2, RT: 2.43min, MI: 378. 1H RMN (DMSO, 300 MHz): 8,28 (dd, 1H), 8,73 (dd, 2H), 8,35 (dd, 2H), 7,95 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3.17m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

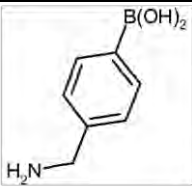
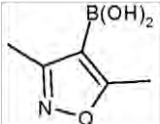
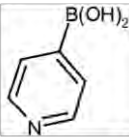
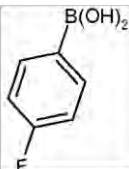
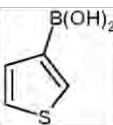
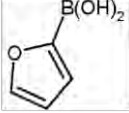
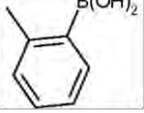
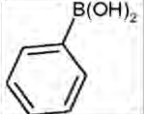
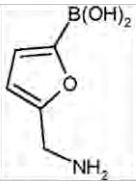
[0292] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B5:

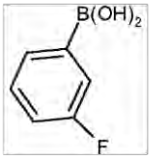
Ejemplo	SM	Ácido borónico ^a [G-123]	Caracterización	
390	[336]		método: 4, RT:3.26min, MI: 428 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz) 8.72 (2H, d), 8.56 (1H, s, br), 8.43 (3H, m, br), 8.12 (2H, dd), 7.78 (1H, d, br), 7.34 (5H, m), 3.91 (1H, m), 3.45 (2H, m), 2.82 (2H, m)
391	[336]		método: 4, RT:3.30min, MI 442 [M+1]	
392	[336]		método: 4, RT:3.65min, MI 457 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.66 (2H, d), 8.38 (1H, s, br), 8.22 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.30 (6H, m), 3.85 (1H, m, br), 3.34 (2H, m), 2.73 (2H, t), 2.43 (3H, s), 2.25 (3H, s).
393	[336]		método: 3, RT:2.25min, MI: 428 [M+1]	
394	[336]		método: 3, RT:2.81min, MI: 484 [M+1]	

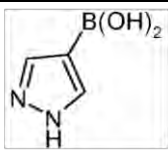
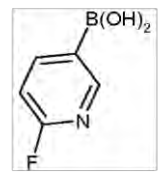
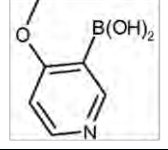
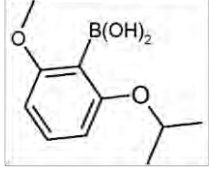
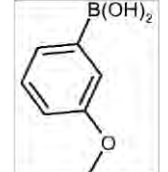
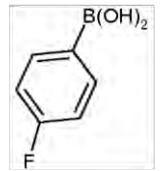
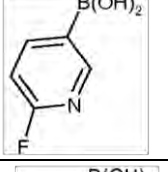
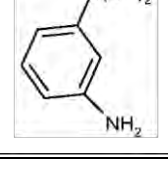
Ejemplo	SM	Ácido borónico ^a [G-123]	Caracterización	
395	[336]		método: 3, RT:2.92min, MI: 458 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.72 (2H, dd), 8.50 (1H, s, br), 8.39 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.12 (2H, dd), 7.72 (1H, s), 7.35 (4H, m), 7.20 (1H, s), 3.91 (1H, d), 3.48 (1H, d), 2.84 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.29 (3H, s)
396	[336]		método: 3, RT:2.89min, MI: 458 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.68 (2H, dd), 8.61 (1H, s, br), 8.30 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.06 (2H, dd), 7.57 (1H, d), 7.35 (4H, m), 7.06 (1H, d), 3.95 (1H, d), 3.52 (1H, m), 2.93 (1H, m), 2.49 (2H, m), 2.40 (3H, s)
397	[336]		método: 3, RT:2.53min, MI: 427 [M+1]	
398	[336]		método: 3, RT:2.47min, MI: 427[M+1]	
399	[336]		método: 5, RT:4.82min, MI: 500 [M+1]	
400	[336]		método: 5, RT:2.95min, MI: 430 [M+1]	
401	[336]		método: 5, RT:3.68min, MI: 428 [M+1]	
402	[336]		método: 5, RT:3.98min, MI: 462 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.80 (1H, s, br), 8.68 (2H, d), 8.48 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.05 (2H, d), 7.63 (2H, d), 7.47 (2H, m), 7.35 (4H, m), 3.94 (1H, d), 3.50 (2H, m), 2.94 (1H, dd), 2.82 (1H, dd)
403	[351]		método: 5, RT:1.97min, MI: 364 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.76 (2H, dd), 8.68 (1H, d), 8.44 (1H, s), 8.38 (2H, dd), 8.31 (1H, s), 7.79(1H, d), 7.37 (1H, d), 5.01 (1H, m), 3.60 (1H, dd), 3.29 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.32 (1H, m), 2.15 (1H, m)
404	[336]		método: 5, RT:3.13min, MI: 432 [M+1]	

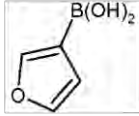
Ejemplo	SM	Ácido borónico ^a [G-123]	Caracterización	
405	[336]		método: 6, RT:5.99min, MI: 428 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.66 (2H, dd), 8.46 (1H, s, br), 8.34 (1H, s), 8.01 (2H, dd), 7.95 (1H, s), 7.35 (5H, m), 6.81 (1H, d), 6.47 (1H, dd), 3.91 (2H, d, br), 3.51 (2H, m), 2.91 (1H, dd), 2.81 (1H, dd), 1.64 (1H, m), 0.85 (2H, m), 0.56 (2H, m).
406	[336]		método: 5, RT:4.28min, MI: 444 [M+1]	
407	[336]		método: 6, RT:5.95min, MI: 402 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.66 (2H, dd), 8.32 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.04 (2H, dd), 7.36 (5H, m), 6.88 (1H, dd), 6.00 (1H, m), 3.91 (2H, d, br), 3.49 (3H, m), 2.88 (1H, dd), 2.81 (1H, dd), 1.97 (2H, dd), 1.92 (1H, dd).
408	[336]		método: 5, RT:3.26min, MI: 388 [M+1]	
409	[336]		método: 5, RT:4.01min, MI: 456 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.83 (1H, s), 8.67 (2H, d), 8.41 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.17 (2H, t), 7.97 (2H, d), 7.38 (5H, m), 4.00 (1H, m), 3.64 (2H, m), 3.08 (1H, dd), 2.89 (1H, dd).
410	[336]		método: 5, RT:2.24min, MI: 439 [M+1]	
411	[336]		método: 5, RT:3.02min, MI: 442 [M+1]	
412	[336]		método: 5, RT:4.01min, MI: 442 [M+1]	
413	[336]		método: 5, RT:3.36min, MI: 402 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.66 (2H, d), 8.37 (1H, s), 8.02 (2H, d), 7.59 (1H, s), 7.35 (5H, m), 3.93 (1H, m), 3.52 (2H, m), 2.93 (1H, dd), 2.82 (1H, dd), 2.38 (2H, m), 1.00 (3H, m)
414	[BB-39a]		método: 5, RT:2.96min, MI: 428 [M+1]	
415	[336]		método: 5, RT:3.07min, MI: 442 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.72 (1H, s), 8.70 (2H, d), 8.39 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.03 (2H, d), 7.81 (1H, d), 7.37 (5H, m), 3.92 (3H, s), 3.56 (3H, m), 2.93 (1H, dd), 2.77 (1H, m)

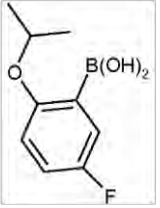
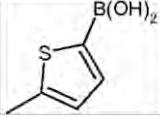
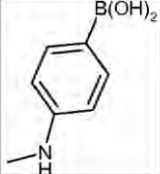
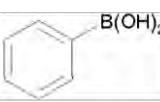
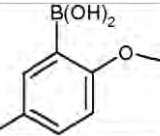
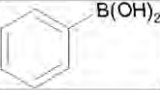
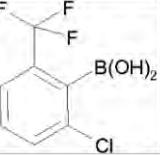
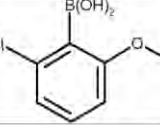
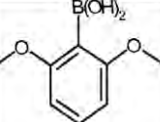
Ejemplo	SM	Ácido borónico ^a [G-123]	Caracterización	
416	[BB-33]		método: 5, RT:3.42min, MI: 446 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.73 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 3.70 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (m, 1H).
417	[336]		método: 6, RT:6.53min, MI: 438 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.67 (3H, d, br), 8.42 (1H, s), 8.30 (2H, s), 8.12 (2H, d), 8.00 (2H, d), 7.53 (2H, t), 7.40-7.37 (5H, m), 4.00 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.00 (1H, dd), 2.86-2.81 (1H, m).
418	[336]		método: 5, RT:3.48min, MI: 468 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.69 (2H, d), 8.64 (1H, s, br), 8.35 (1H, s), 8.27 (2H, s, br), 8.03 (2H, d), 7.42-7.36 (5H, m), 6.95 (1H, s), 4.00 (1H, d, br), 3.71-3.58 (2H, m), 3.13 (1H, dd), 2.84 (1H, dd), 2.03-1.98 (1H, m), 0.98-0.92 (2H, m), 0.78-0.73 (2H, m)
419	[BB-33]		método: 6, RT:5.23min, MI: 445 [M+1]	
420	[BB-33]		método: 5, RT:5.61min, MI: 445 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.26 (s,1H), 8.70 (d,1H), 8.53 (d,1H), 7.96 (s,1H), 7.91 (m,1H), 7.30 (m,5H), 6.83 (d,1H), 6.68 (d,1H), 3.66 (m, 1H), 2.74 (m,2H), 2.62 (m,2H)
421	[BB-33]		método: 5, RT:4.32min, MI: 514 [M+1]	
422	[BB-33]		método: 5, RT: 3.4 min, MI: 458 [M+1]	
423	[BB-33] Or [304]		método: 5, RT:3.03min, MI: 457 [M+1]	
424	[BB-33]		método: 5, RT:3.61min, MI: 486 [M+1]	
425	[BB-33]		método: 5, RT: 3.7 min, MI: 486 [M+1]	
Ejemplo	SM	Ácido borónico ^a [G-123]	Caracterización	
426	[BB-33]		método: 5, RT:4.02min, MI: 446 [M+1]	

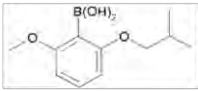
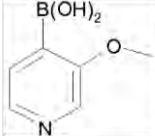
427	[BB-33]		método: 5, RT:2.51min, MI: 485 [M+1]	
428	[BB-33]		método: 5, RT:3.44min, MI: 475 [M+1]	1H NMR (MeOD, 300MHz): 8.58 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.32 (m, 5H), 3.95 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
429	[BB-33]		método: 5, RT:2.64min, MI: 457 [M+1]	
430	[BB-33]		método: 5, RT:4.21min, MI: 474 [M+1]	
431	[BB-33]		método: 5, RT:4.12min, MI: 462 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.62(m,2H), 8.52 (m,2H), 8.08(dd,1H), 7.8 (dd,1H), 7.48(dd,1H), 7.35 (m,5H), 4.03 (m,2H), 3.93 (m,2H), 3.76 (m, 1H)
432	[BB-33]		método: 5, RT:4.07min, MI: 446 [M+1]	
433	[BB-33]		método: 5, RT:4.02min, MI: 470 [M+1]	
434	[BB-33]		método: 5, RT:4.11min, MI: 456 [M+1]	
435	[BB-33]		método: 5, RT:2.51min, MI: 475 [M+1]	

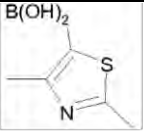
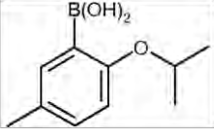
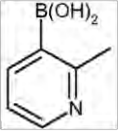
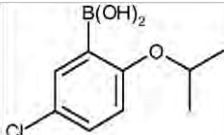
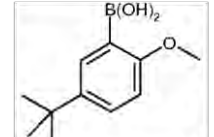
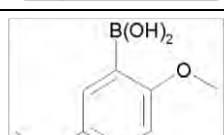
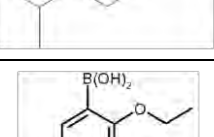
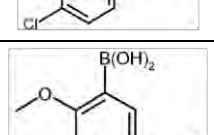
Ejemplo	SM	Ácido borónico ^a [G-123]	Caracterización	
436	[334]		método: 4, RT:5.49min, MI: 512 [M+1]	

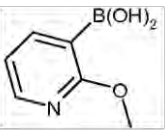
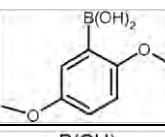
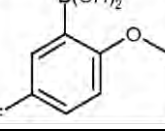
437	[334]		método: 4, RT:3.82min, MI: 484 [M+1]	
438	[300]		método: 4, RT:4.24min, MI: 471 [M+1]	
439	[300]		método: 4, RT:3.37min, MI: 483 [M+1]	¹ H NMR (DMSO, 300MHz): 8.59(dd,2H), 8.53 (d,1H), 8.36(d,2H), 7.86(d,2H), 7.33(m,5H), 7.25 (d,1H), 3.81 (s,3H), 3.45 (m,2H), 2.81 (m, 3H), 2.44 (s,3H)
440	[300]		método: 4, RT:4.49min, MI: 540 [M+1]	
441	[334]		método: 4, RT:5.35min, MI: 524 [M+1]	
442	[334]		método: 4, RT:5.51min, MI: 512 [M+1]	
443	[334]		método: 4, RT:4.79min, MI: 513 [M+1]	
444	[334]		método: 4, RT:4.57min, MI: 509 [M+1]	

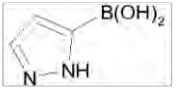
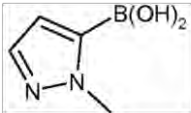
Ejemplo	SM	Ácido borónico ^a [G-123]	Caracterización	
445	[334]		método: 4, RT:5.07min, MI: 484 [M+1]	

446	[300]		método: 4, RT:4.80min, MI: 528 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.62 (dd,2H), 7.90 (dd,2H), 7.46 (m,1H), 7.29 (m,5H), 7.27 (m,1H), 7.16 (m,1H), 3.84 (m,2H), 3.16 (d,6H), 2.92 (m, 2H), 2.81 (m,1H), 2.65 (m,1H), 2.53 (s,3H)
447	[334]		método: 4, RT:5.72min, MI: 514 [M+1]	
448	[334]		método: 4, RT:4.45min, MI: 523 [M+1]	
449	[300]		método: 4, RT:4.51min, MI: 452 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.62 (dd,2H), 7.90 (dd,2H), 7.57 (m,5H), 7.34 (m,5H), 3.5 (m,1H), 2.92 (m,2H), 2.81 (m,1H), 2.65 (m,1H), 2.6 (s, 3H)
450	[300]		método: 4, RT:4.59min, MI: 496 [M+1]	
451	[334]		método: 4, RT:5.51min, MI: 494 [M+1]	
452	[300]		método: 4, RT:5.02min, MI: 554 [M+1]	
453	[300]		método: 4, RT:4.41min, MI: 516 [M+1]	
454	[300]		método: 4, RT:4.12min, MI: 512 [M+1]	

Ejemplo	SM	Ácido borónico ^a [G-123]	Caracterización	
455	[330]		método: 4, RT:4.74min, MI: 554 [M+1]	
456	[300]		método: 4, RT:3.45min, MI: 483 [M+1]	

457	[300]		método: 4, RT:3.73min, MI: 487 [M+1]	
458	[300]		método: 4, RT:5.03min, MI: 524 [M+1]	¹ H NMR (DMSO, 300MHz): 8.6 (dd,2H), 7.85 (dd,2H), 7.34 (m,5H), 7.17 (m,1H), 7.03 (m,2H), 3.5 (m,1H), 2.92 (m,2H), 2.81 (m,2H), 2.53 (d, 6H), 2.65 (m,1H), 2.41 (s,3H), 2.3 (s,3H)
459	[300]		método: 4, RT:3.49min, MI: 467 [M+1]	
460	[300]		método: 4, RT:5.13min, MI: 544 [M+1]	¹ H NMR (DMSO, 300MHz): 8.62 (dd,2H), 7.92 (dd,2H), 7.44 (m,5H), 7.32 (m,1H), 7.28 (m,2H), 7.19 (m,2H), 3.5 (m,1H), 2.92 (m,2H), 2.81 (m, 2H), 2.65 (m,1H), 2.53 (d, 6H), 2.42 (s,3H)
461	[300]			
462	[300]		método: 4, RT:5.14min, MI: 524 [M+1]	
463	[300]		método: 4, RT:4.91min, MI: 530 [M+1]	
464	[300]		método: 4, RT:4.73min, MI: 550 [M+1]	

Ejemplo	SM	Ácido borónico ^a [G-123]	Caracterización	
465	[300]		método: 4, RT:3.96min, MI: 483 [M+1]	¹ H NMR (DMSO, 300MHz): 8.6 (dd,2H), 8.28 (dd,1H), 7.82 (dd,2H), 7.72 (m,1H), 7.34 (m, 5H), 7.15 (m,1H), 3.82 (s,3H), 3.5 (m,3H), 2.93 (m,1H), 2.82 (m, 1H), 2.43 (s,3H)
466	[300]		método: 4, RT:4.24min, MI: 512 [M+1]	
467	[300]		método: 4, RT:4.35min, MI: 500 [M+1]	

468	[334]		método: 4, RT:3.83min, MI: 484 [M+1]	
469	[BB-41]		método: 3, RT:2.26min, MI: 392 [M+1]	
^a sitio de vinculación de núcleo de pirimidina de tiemo.				
^b Clapham, Kate M.; Batsanov, Andrei S.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Organic and Biomolecular Chemistry, 2009, vol. 7, p. 2155 - 216				

Síntesis general de los derivados de 7-amido-4PT32P de fórmula general [G-128] (Esquema B6)

5 [0293] A 7 -no sustituido 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol de fórmula general [G-124] se nitró en la posición C-7 por reacción con un agente de nitración tales como ácido nítrico fumante en ácido sulfúrico concentrado para dar el derivado 4PT32P correspondiente 7-nitro-sustituido de fórmula general [G-125]. A continuación, el derivado-4PT32P 7-nitro se redujo al derivado correspondiente PT32P 7-amino de fórmula general [G-126] por reacción de hidrogenación bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón activado. La formación de amida se realizó por reacción con un cloruro de acilo, de fórmula general [G-129] con el derivado de 7-amino-4PT32P [G-126] para dar el correspondiente derivado 7 -amidossustituido 4PT32P de fórmula general [G-127]. El derivado intermedio 7 -amido- sustituido 4PT32P de fórmula general [G-127] se hizo reaccionar con cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP con una base de alquilamina terciaria tal como Et3N, DIPEA o NMM y una cantidad catalítica de DMAP, y el intermedio 7-amido-sustituido- (ácido 2,4,6-triisopropil-bencenosulfónico) - 2- piridina-4-il-tieno [3,2-d] éster pirimidina-4-il fue utilizado crudo y reaccionar adicionalmente con un derivado amino primario o secundario, de fórmula general [G-117], en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria tal como Et3N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en una disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

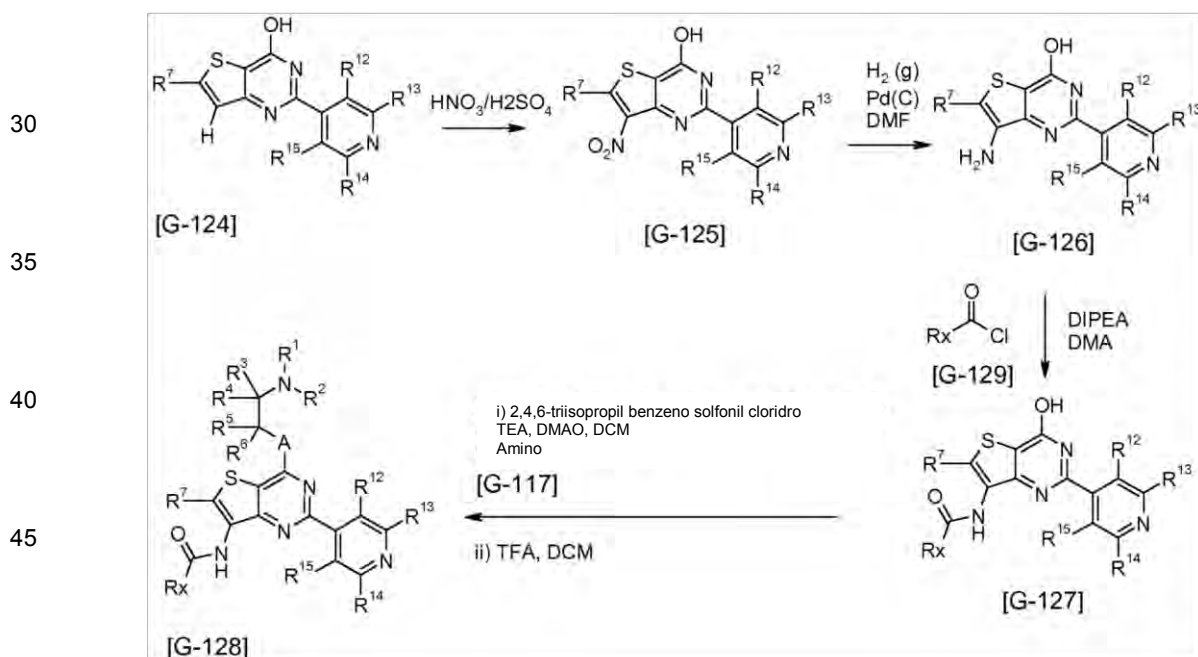
10

15

20

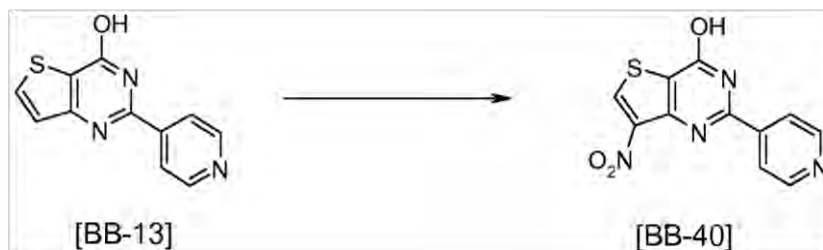
Esquema B6

25 [0294]



Síntesis de 7-nitro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-40]

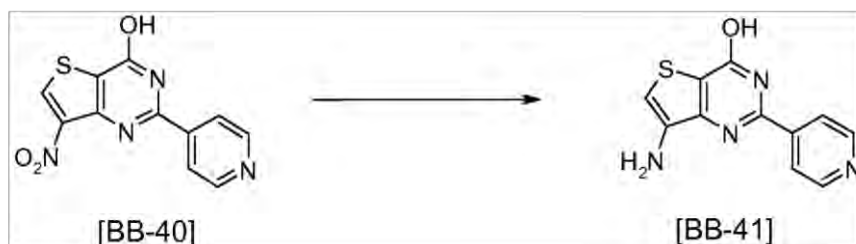
[0295]



[0296] A una solución agitada de 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-13] (5 g, 21,8 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (50 ml) a 0 se añadió ° C ácido nítrico fumante (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 ° C durante 1 hora y después la mezcla se vertió sobre hielo y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado de color amarillo pálido se recogió por filtración, y se lavó con H₂O seguido de THF, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,84 g, rendimiento 31%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: Método LCMS 3, 2,94 min, 100%, 274,97 [M + H]

Síntesis de 7-amino-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-41]

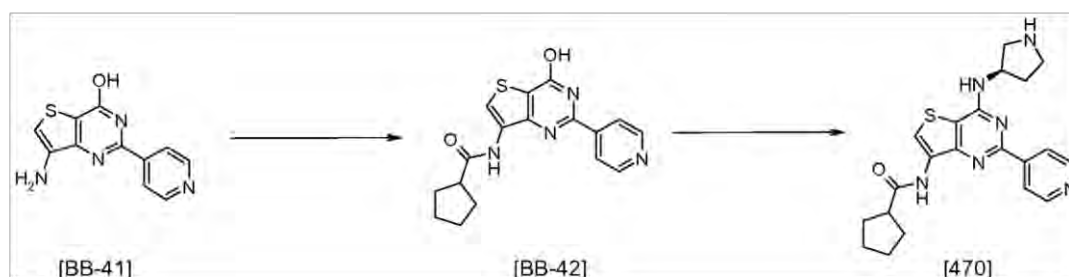
[0297]



[0298] 7-nitro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-40] (4,25 g, 15,5 mmol) se disolvió en 2: 3 mezcla de MeOH- DMF (500 ml) y se filtró a través de una frita de PTFE de separación de fases para eliminar cualquier sólido sin disolver. Después, el filtrado se cargó en un H-cubo con una velocidad de flujo de 1 ml / min [usando un paladio en el cartucho de carbón vegetal activado a temperatura ambiente y una presión atmosférica de H₂]. La mezcla de reacción bruta se evaporó bajo presión reducida para eliminar el MeOH y la solución de DMF resultante se vertió en un cartucho SCX, que se lavó con MeOH seguido por NH₃: MeOH. La mezcla amoniaca ametanólica se concentró a vacío para proporcionar el compuesto de título como un sólido marrón (1,5 g, rendimiento 40%) el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: Método de LCMS 3, 2,35 min, 100%, 244,99 [M + H]

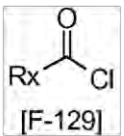
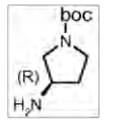
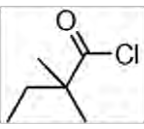
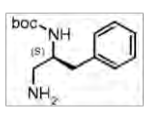
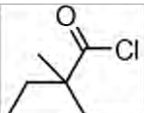
Síntesis de ácido ciclopentanocarboxílico [2-piridina-4-il-4-((R) pirolidina-3-ilamino) tieno [3,2-d] pirimidina-7-il] -amida [470]

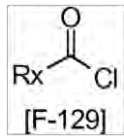
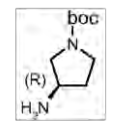
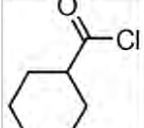
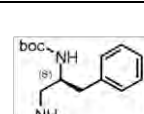
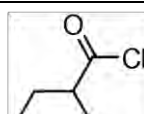
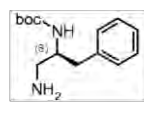
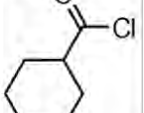
[0299]



5 **[0300]** 7-amino-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-41] (100 mg, 0,42 mmol) se disolvió en DMA (2 ml) y DIPEA (150 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 ° C y se añadió una mezcla de cloruro de carbonilo ciclopentano (100 ml, 0,84 mmol) en DMA (1 ml) y la reacción se dejó agitar a 0 ° C durante 2 horas. La mezcla se trató con agua (1 ml) y se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se extrajo con DCM (2 ml) y se lavó con salmuera (3 ml) y luego el extracto orgánico se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH seguido por NH₃: MeOH. La mezcla de amoniaco metanólico se concentró a presión reducida para proporcionar ácido ciclopentanocarboxílico (4-hidroxi-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-7-il) amida del ácido [BB-42], que se usó en forma cruda en la siguiente etapa. A una solución de ácido ciclopentanocarboxílico bruto (4-hidroxi-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-7-il) amida del ácido [BB-42] (70 mg, 0,21 mmol), DMAP (3 mg), se añadió TEA (60 ml, 0,42 mmol) en DMA (5 ml) de cloruro de 2,4,6-propylbenzenesulfonilo triiso- (77 mg, 0,25 mmol). La mezcla se dejó en agitación a habitación temperatura durante la noche. Se añadió una mezcla (R)-(+)-1-Boc-3-aminopirrolidinaa (40 ml, 0,21 mmol) en DMA (1 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con DCM y se secó el extracto (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (1 ml), la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y después la mezcla de reacción en bruto se cargó en un cartucho SCX-2, que se lavó con MeOH seguido por NH₃: MeOH. La mezcla de amoniaco metanólico se concentró a vacío y el residuo se purificó por LC-MS preparativo para proporcionar el compuesto del título. Método LCMS 5, 2,71 min, 409 [M + H].

20 **[0301]** Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B6:

Ejemplo	SM	Amina [F117]	Rx  [F-129]	Caracterización
471	[BB-41]			Método LCMS 5, 3.00 min, 411 [M+H]
472	[BB-41]			Método LCMS 5, 4.01 min, 475 [M+H]

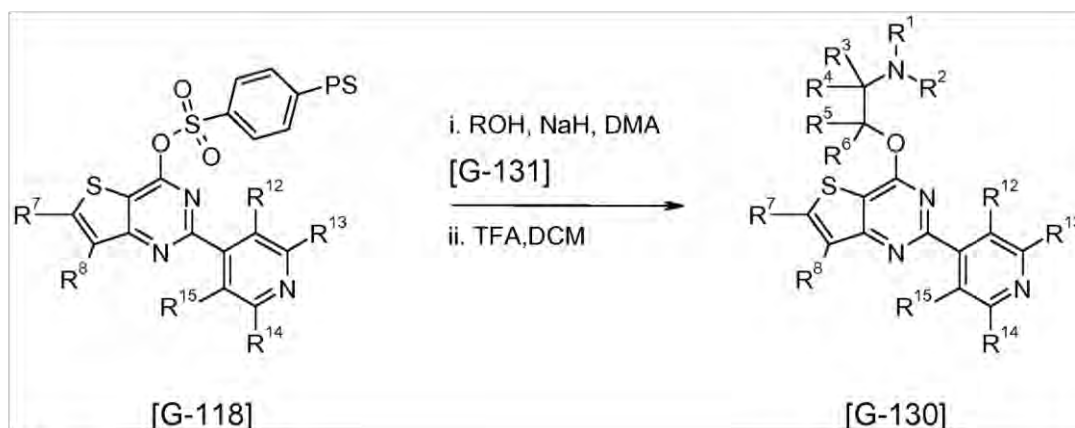
Ejemplo	SM	Amina [F117]	Rx  [F-129]	Caracterización
473	[BB-41]			Método LCMS 5, 3.09 min, 423 [M+H]
474	[BB-41]			Método LCMS 5, 4.39 min, 487 [M+H]
475	[BB-41]			Método LCMS 5, 3.91 min, 473 [M+H]

Síntesis general de derivado de 4-alcoxi-sustituido 4PT32P de fórmula general [G-130] (Esquema B7)

[0302] El ácido bencenosulfónico de poliestireno apoyado 6,7 sustituido-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il de fórmula general [G-118] [preparado en el esquema de B5] se sometió a una reacción de sustitución nucleófila con un alcohol amino, de fórmula general [G-131], en presencia de una base fuerte tal como NaH, KH o LDA en un disolvente aprótico polar anhidro disolvente tal como DMA, DMF o NMP. Después de la reacción, típicamente la filtración de la resina a través de una frita de PTFE seguido de una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

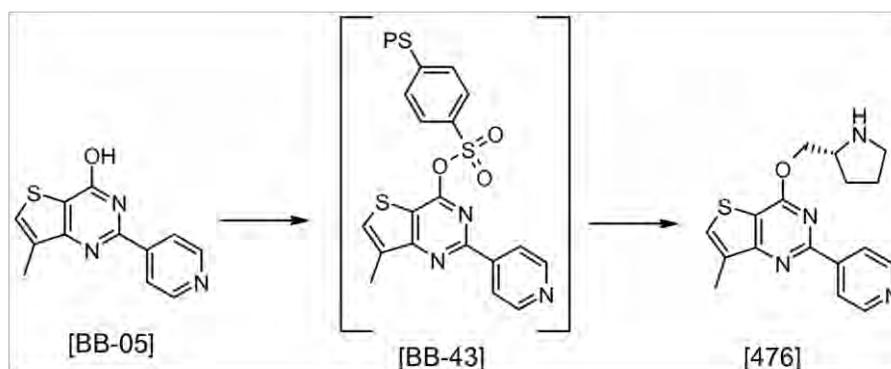
Esquema B7

[0303]



Síntesis de 7-metil-2-piridina-4-il-4 - ((R) -1-pirolidina-2-ilmetoxi) tieno [3,2-d] pirimidina [476]

[0304]

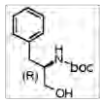
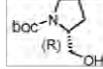
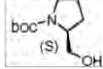
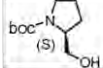
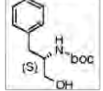


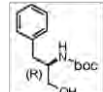
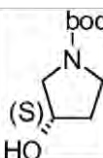
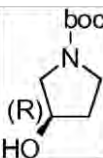
[0305] 7-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-05] (70 mg, 0,28 mmol) y PS-TSC1 (210 mg, 0,45 mmol) se colocaron en el cartucho de filtro cerrado con un tapón. DMA (2 ml) seguido por Et₃N (70 ml, 0,5 mmol) y DMAP (1,1 mg, 0,009 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después el polímero se filtró a través de una frita de PTFE. La resina se lavó con DCM, DMA, DCM, para producir al poliestireno intermedio apoyado ácido bencenosulfónico 7-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il [BB-43], que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0306] Polímero soportado ácido bencenosulfónico 7-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina éster-4-il [BB-43] (0,280 mmol) se colocó en un cartucho de filtro y DMA se añadieron (2 ml), seguido de (R) - (+) - 1-Boc-2-pirolidinaametanol (68 ml, 0,340 mmol) y NaH (14 mg, 0,340 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La resina se filtró a través de una frita de PTFE y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se

purificó por preparativo HPLC(método A) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 2, RT: 1,91 min, MI: 313 [M + 1].

5 **[0307]** Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en esquema B7:

Ejemplo	SM	ROH [G-131]	Caracterización
477	[BB-09]		método: 2, RT: 3.47 min, MI: 447 [M+1]
478	[BB-09]		método: 2, RT: 3.29 min, MI: 397 [M+1]
479	[BB-09]		método: 2, RT: 2.28 min, MI: 397 [M+1]
480	[BB-05]		método: 2, RT: 1.95 min, MI: 327 [M+1]
481	[BB-05]		método: 2, RT: 2.80 min, MI: 377 [M+1]

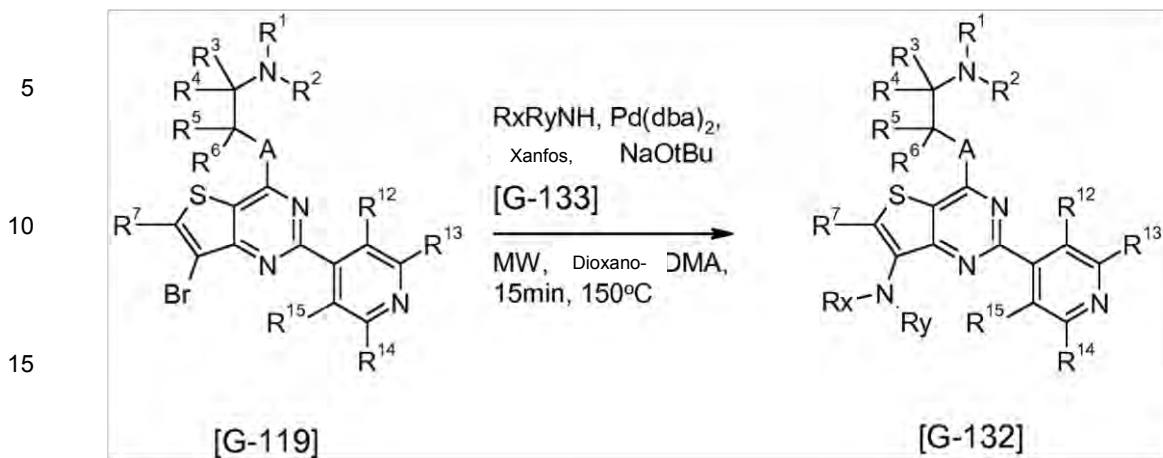
Ejemplo	SM	ROH [G-131]	Caracterización
482	[BB-05]		método: 2, RT: 2.80 min, MI: 377 [M+1]
483	[BB-05]		método: 2, RT: 1.92 min, MI: 313 [M+1]
484	[BB-05]		método: 2, RT: 1.91 min, MI: 313 [M+1]

Síntesis general de derivados de 7--4PT32P ariloaminosustituido de fórmula general [F-132] (Esquema B8)

10 **[0308]** El derivado de fórmula general [G-119] 7-bromo-6-sustituido-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina fue involucrado en una reacción de tipo Buchwald utilizando una amina adecuada, de fórmula general [G-133], un catalizador de paladio tal como Pd (dba) 2 o Pd (OAc) 2, un ligando tal como Xantphos y una base tal como NaOtBu o Cs₂CO₃ en un disolvente polar tal como dioxano o una combinación de dioxano y DMA a alta temperatura ya sea por calentamiento térmicamente o usando un reactor de microondas. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o H₂SO₄ en un disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

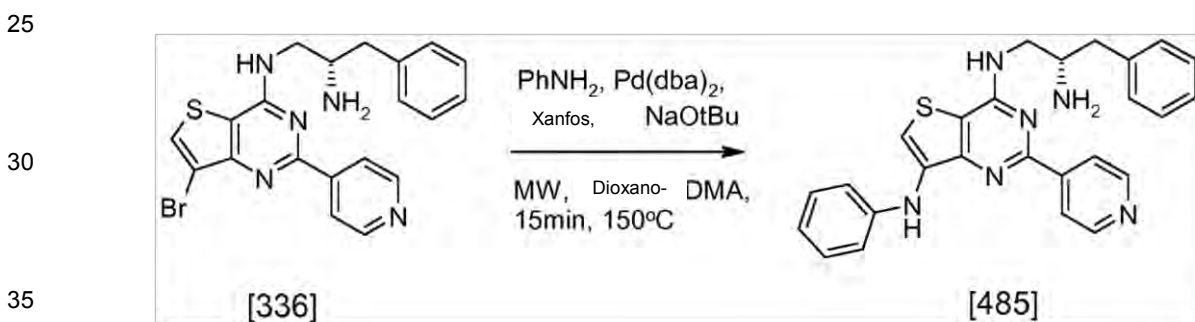
Esquema B8

25 **[0309]**



20 Síntesis de N*4*-(S)-2-amino-3-fenil-propil)-N*7*fenil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4 , 7-diamina [485]

[0310]



40 Un vial de microondas se cargó con (S) -N * 1 * - (7-bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il) -3-fenil -propano-1,2-diamina [336] (100 mg, 0,227 mmol), anilina (27 ml, 0,295 mmol), Pd (dba)₂ (7 mg, 0,011 mmol), Xantphos (13 mg, 0,023 mmol), NaOtBu (45 mg, 0,454 mmol), DMA (pocas gotas) y dioxano (1 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 4, RT: 4,38 min, MI: 453 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,68 (2H, d), 8,41 (1H, s, br), 8,24 (2H, d), 8,17 (1H, s), 7,34 (9H, m), 6,87 (1H, t), 3,89 (1H, m, ancho), 3,40 (2H, t), 2,78 (2H, d).

45 [0311] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B8:

50

Ejemplo	SM	RxRyNH [G-133]	Caracterización
486	[336]		método: 5, RT: 3.06 min, MI: 454 [M+1]
487	[351]		método: 5, RT: 1.60 min, MI: 390 [M+1] 1H NMR (300, MHz, DMSO): 9.07 (1H,s), 8.76 (2H, d), 8.54 (2H, d), 8.39 (2H, t), 8.26 (1H,d), 7.66 (1H, t), 7.35(1H,d), 6.84(1H,t), 4.90 (1H,m), 3.44(2H, m), 3.09 (2H,m), 2.25 (1H,m), 1.88 (1H,m)
488	[336]		método: 5, RT: 3.33 min, MI: 455 [M+1] 1H NMR (300, MHz, DMSO): 9.02 (1H,s), 8.67 (2H, s,br), 8.61 (2H, d), 8.25 (1H,s), 8.18 (2H,d), 7.35 (5H, m), 6.98 (2H,t), 3.95 (1H,m), 3.49 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.81 (1H, m)
489	[336]		método: 5, RT: 3.22 min, MI: 455 [M+1]
490	[336]		método: 5, RT:

			3.29 min, MI: 458 [M+1]	
491	[BB-33]		método: 5, RT: 4.15 min, MI: 471 [M+1]	1H NMR (300, MHz, MeOD): 8.62 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.33 (m, 10H), 3.95 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.04 (m, 2H).
492	[352]		método: 5, RT: 3.89 min, MI: 421 [M+1]	
493	[352]		método: 5, RT: 3.64 min, MI: 425 [M+1]	
494	[352]		método: 5, RT: 1. método min, MI: 408 [M+1]	

Ejemplo	SM	RxRyNH [G-133]	Caracterización	
495	[352]		método: 5, RT: 2.08 min, MI: 408 [M+1]	
496	[352]		método: 5, RT: 3.07 min, MI: 412 [M+1]	
497	[352]		método: 5, RT: 2.82 min, MI: 398 [M+1]	
498	[352]		método: 5, RT: 3.95 min, MI: 421 [M+1]	1H NMR (300, MHz, MeOD): 8.6 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.48 (1H,s), 8.27 (1H,m), 7.23 (2H, d), 7.35 (1H, d), 6.92 (1H,m), 4.9 (1H, m), 3.44 (2H, m), 3.09 (2H, m), 2.25 (1H,m), 1.88 (1H,m)
499	[352]		método: 5, RT: 3.69 min, MI: 425 [M+1]	
500	[352]		método: 5, RT: 3.8 min, MI: 425 [M+1]	1H NMR (300, MHz, MeOD): 8.61 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.49 (1H,s), 8.28 (1H, m), 7.24 (2H, d), 7.34 (1H, d), 6.91 (1H,m), 4.91 (1H, m), 3.44 (2H, m), 3.08 (2H, m), 2.27 (1H,m), 1.88 (1H,m)

Síntesis general de 7-alquinilo-sustituido-4PT32P y derivados de fórmula general [F134] y [G-135] (Esquema B9) 6-alquinilo sustituido-4PT32P

5 [0312] El derivado de fórmula general [G-119] 7-Bromo-6-sustituido-4-amino-2- (3-sustituido-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina o derivado de fórmula general 6 -bromo-6-sustituido-4-amino-2- (3-sustituido-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina [G-121] estuvo implicado en una reacción de acoplamiento de Sonogashira, utilizando de un alquino terminal adecuado, de fórmula general [G-136], en presencia de cobre (I) yoduro con Pd (PPh₃)₂Cl₂ como catalizador, trifenilfosfina como ligando, y una base tal como Et₃N o DEA en un disolvente polar tal como DMA o DMF a una temperatura elevada, ya sea por calentamiento térmica o usando un reactor de microondas. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, HCl en un disolvente tal como DCM, DCE o 1,4-dioxano o por resinas ácidas sulfónicas de captura y liberación tales como ácido sulfónico tolueno soportado por polímero. En el caso de los acetilenos protegido con sililo, se utilizó un desprotección adicionalmente usando TBAF 1M en THF antes de la escisión mediada por ácido del grupo Boc y las mezclas de reacción en bruto se purificaron por Preparativo de fase inversa HPLC.

Esquema B9

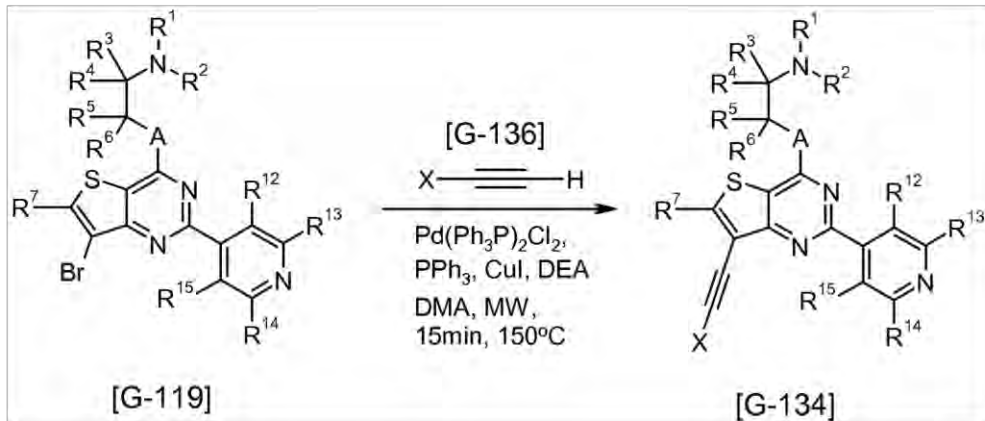
20 [0313]

25

5

10

15

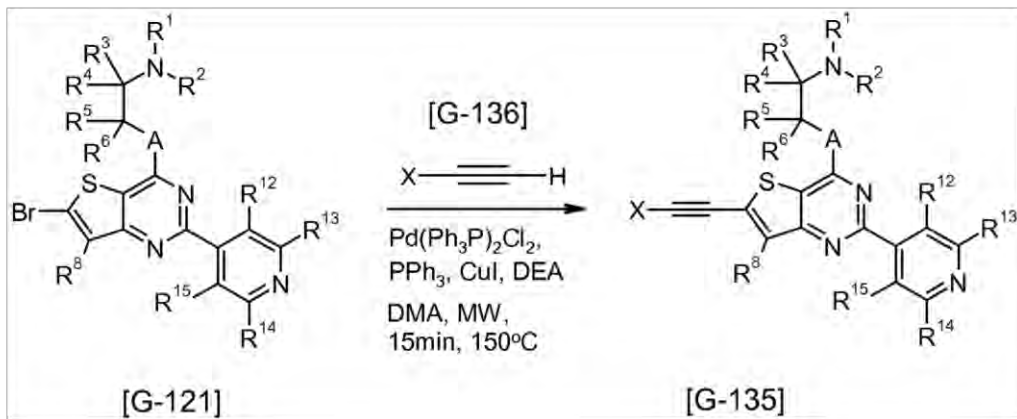


20

25

30

35



Síntesis de 4-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-(3-fluoro-piridina-4-yl)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-yl]-but-3-yn-1-ol [501]

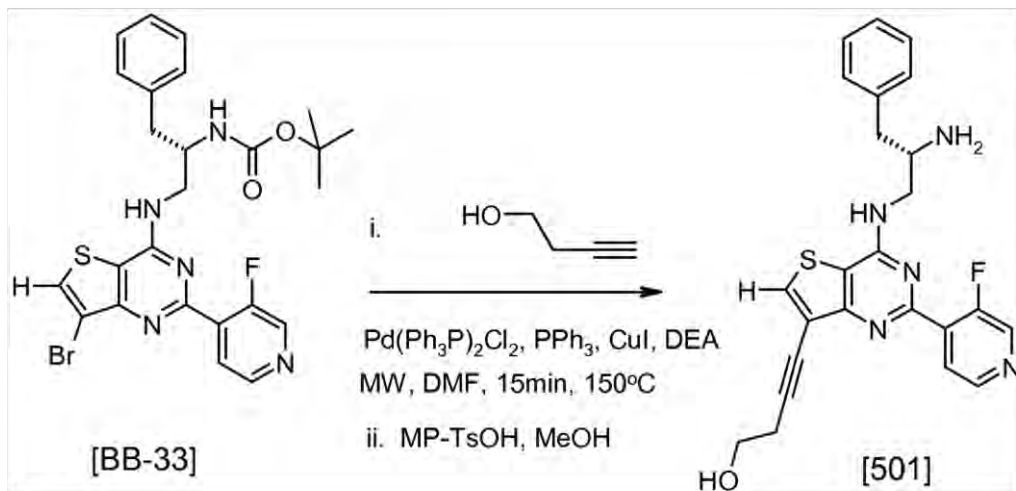
40 [0314]

45

50

55

60



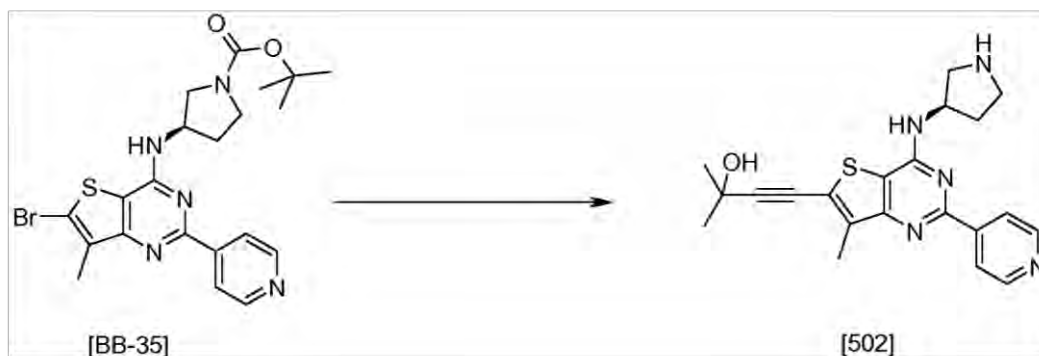
[0315] Un vial de microondas se cargó con {(S)-1-bencil-2-[7-bromo-2-(3-fluoro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina 4 -ilamino] -etil} éster terc-butílico del ácido [BB-33] (100 mg, 0,179 mmol), 3-butin-1-ol (15 ml, 0,197 mmol), bis (trifenilfosfina) palladiumchloride (13 mg, 0,018 mmol), cobre (I) yoduro (3.4 mg, 0.018 mmol), trifenilfosfina (9,4 mg, 0,036 mmol), dietilamina (0,28 ml, 2,686 mmol) y DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Después de la terminación, el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 2

65

ml), se lavó con salmuera (2 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (1 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces el producto en bruto se cargó en un cartucho de SCX y el cartucho se lavó con metanol y después el producto fue disuelto con amoniaco 2 M / metanol. El eluyente se concentró a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por preparativo HPLC(método A) para dar el compuesto del título: Método de LCMS: 7, RT: 3,15 min, MI: 448 [M + 1]. 1H RMN (300, MHz, DMSO): 8,69 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,24 (m, 5H), 4,92 (bs, 1H), 3,62 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,62 (m, 2H).

Síntesis de 2-Metil-4-[7-metil-2-piridina-4-yl-4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-6-il]-but-3-in-2-ol [502]

[0316]

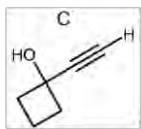
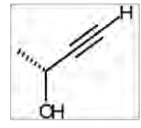
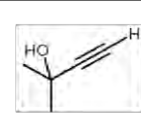
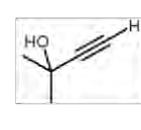
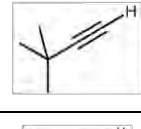
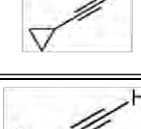
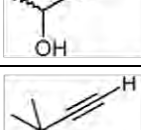
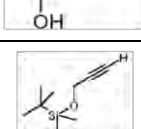
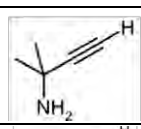
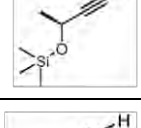
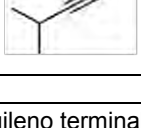
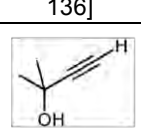


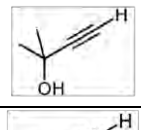
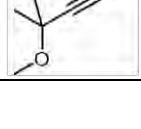
[0317] Un vial de microondas se cargó con (R) -3- (6-Bromo-7-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino) -pirolidinaa -1-carboxilato de tert-butilo [BB-35] (60 mg, 0,13 mmol), 2-metil-3-butin-1-ol (51 ml, 0,53 mmol), bis (trifenilfosfina) paladiocloruro (93 mg, 0,13 mmol), cobre (I) yoduro (25 mg, 0,13 mmol), trifenilfosfina (70 mg, 0,26 mmol), dietilamina (0,2 ml, 1,9 mmol) y DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150 ° C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. Después de la terminación, el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 ml), se lavó con salmuera (2 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (1 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces el producto en bruto se cargó en un cartucho de SCX y el cartucho se lavó con metanol y después el producto fue disuelto con amoniaco 2 M / metanol. El eluyente se concentró a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por preparativo HPLC(método A) para dar el compuesto del título. Método LCMS 5, 2,83 min, 394 [M + H].

[0318] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B9:

Ex	SM	Alquileo terminal [G-136]	Caracterización	
503	[328]		método: 5, RT: 2.41min, MI: 394 [M+1]	
504	[300]		método: 5, RT: 3.28min, MI: 458 [M+1]	
505	[334]		método: LC- MS15QC, RT: 5.93min, MI: 500 [M+1]	
506	[BB-33]		método: 5, RT: 3.02min, MI: 434 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.68 (1H, d), 8.56(1H, dd), 8.38 (1H, s), 7.89 (1H,m), 7.24 (5H,m) 4.35 (2H, s), 3.67 (2H, m), 3.25 (2H, m), 2.77 (1H,m), 2.58 (1H, m)

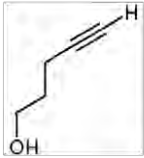
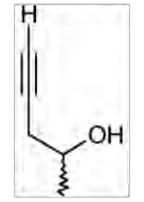
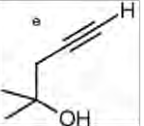
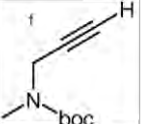
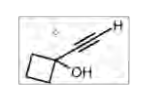
Ex	SM	Alquileo terminal [G-136]	Caracterización
----	----	---------------------------	-----------------

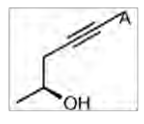
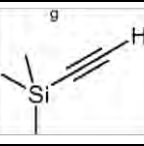
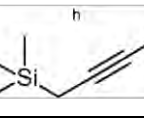
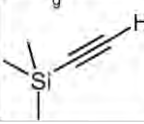
507	[BB-33]		método: 5, RT: 3.55min, MI: 474 [M+1]	1HNMR (300MHz, MeOD): 8.62 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.31 (m,5H), 4.62 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.02 (d, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)
508	[BB-33]		método: 5, RT: 3.32min, MI: 448 [M+1]	1HNMR(300,MHz, DMSO): 8.68 (d,1H), 8.53 (d, 1H), 8.35 (s,1H), 7.84 (dd,1H), 7.25 (m, 5H), 4.62 (q,1H),3.71 (m,1H), 3.45 (m,2H), 2.80 (m,2H) 1.39 (d, 3H)
509	[BB-33]		método: LC-MS15QC, RT: 5.58min, MI: 462 [M+1]	1H NMR (300,MHz, DMSO):8.68 (d,1H), 8.53 (d, 1H), 8.31 (s,1H), 7.91 (t,1H), 7.25 (m,5H), 3.68 (m, 1H), 2.75 (m,2H), 2.60 (m,2H), 1.49 (s, 6H)
510	[BB-34]		método: 6, RT: 4.87min, MI: 444 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.77 (1H, s, br), 8.68 (2H, d), 8.37 (1H, s, br), 8.29 (1H,s), 8.00 (2H, d), 7.36 (5H, m), 3.93 (1H, d, br), 3.50 (2H, m), 2.93 (1H, dd), 2.82 (1H,m), 1.53 (6H, s)
511	[BB-34]		método: 5, RT: 4.01min, MI: 442 [M+1]	
512	[336]		método: 5, RT: 3.41min, MI: 426 [M+1]	
513	[336]		método: 5, RT: 2.84min, MI: 430 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300 MHz) 8.75 (2H, s, br), 8.37 (1H,t), 8.30 (1H,s), 8.13 (2H, s, br), 7.39 (5H, m), 4.70 (1H, q), 3.93 (1H, dd), 3.65 (2H, m), 3.13 (1H, dd), 1.45 (3H, d)
514	[351]		método: 5, RT: 2.10min, MI: 380 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz) 8.75 (2H, d), 8.66 (1H, d), 8.35 (2H, d), 4.98 (1H, m), 3.60 (1H,m),3.31 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.12 (2H, m), 1.56 (6H, s)
515	[BB-34]		método: 5, RT: 2.59min, MI: 416 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz) 8.68 (2H, d), 8.37 (1H, s), 8.01 (2H, d), 7.36 (5H, m), 4.40 (2H, s), 3.95 (2H, m), 3.49 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.77 (1H,m)
516	[336]		método: 5, RT: 2.16min, MI: 443 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz) 8.69 (2H, d), 8.27 (1H, s,br), 8.21 (1H,s), 8.11 (2H, d), 7.33-7.26 (5H,m), 3.82 (1H, m), 3.30 (2H, m), 2.71 (2H, m), 1.44 (6H, s)
517	[351]		método: 5, RT: 1.83min, MI: 366 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.75 (2H, d), 8.59 (1H, s), 8.34 (2H, d), 4.91 (1H,m), 4.70 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.23 (1H, m),3.16 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.07 (2H, m), 1.46 (3H, d)
518	[336]		método: 5, RT: 3.73min, MI: 428 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.68 (2H, d), 8.46 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.05 (2H, d), 7.33 (5H, m), 3.89 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.81 (1H, m), 1.29 (3H, s), 1.27 (3H, s)

Ex	SM	Alquileo terminal [G-136]	Caracterización	
519	[352]		método 6, 4.79 min, 398 [M+H]	
520	[336]		método: 5, RT: 3.48min, MI: 458 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.69 (2H, d), 8.36 (1H, s), 8.05 (2H, d), 7.35-7.29 (5H, m), 3.87 (1H, m), 3.45 (3H, s), 2.79-2.71 (2H, m), 1.53 (6H, s)

521	[336]		método: 5, RT: 3.17min, MI: 444 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.68 (2H, d), 8.47 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.27 (1H,s), 8.05 (2H, d), 7.35-7.29 (5H, m), 4.48 (1H,t), 3.88 (1H,d,br),3.41 (2H, m), 2.89-2.77 (2H, m), 1.77-1.67 (2H, m), 1.08 (3H, t)
522	[336]		método: 6, RT: 6.22min, MI: 486 [M+1]	1HNMR (DMSO,300MHz): 8.67 (2H, d), 8.51 (1H, s, br), 8.31 (1H,s), 8.05 (2H, d), 7.36-7.28 (5H, m), 4.40 (1H, dd), 3.89 (1H, m), 3.42 (2H, m), 2.81 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.43 (1H, m), 1.31 (2H, m), 1.04(3H,m),0.89 (3H, t)
523	[336]		método: LC-MS15QC,RT: 5.80min, MI: 458 [M+1]	
524	[336]		método: 5, RT: 3.60min, MI: 472 [M+1]	
525	[336]		método: 5, RT: 3.70min, MI: 472 [M+1]	
526	[336]		método: 5, RT: 3.46min, MI: 458 [M+1]	1H NMR (DMSO,300 MHz): 8.67 (2H, d), 8.52 (1H, s, br), 8.30 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.03 (2H, d), 7.38-7.31 (5H,m), 4.54 (1H, t), 3.90 (1H, m), 3.49 (2H, m), 2.90-2.81 (2H, m), 1.71-1.56 (4H, m), 0.97 (3H, s)
527	[352]		método: 5, RT: 2.44min, MI: 384 [M+1]	1H NMR (DMSO,300 MHz): 8.02 (dd,1H), 8.21 (bs, 1H), 8.70 (d,1H), 8.55 (d,1H), 8.47 (s,1H), 4.64 (q, 1H), 3.88 (m,1H), 3.66 (m,2H), 3.12 (m,2H), 2.24 (m,1H), 2.19 (m,1H), 1.43 (d,3H)
528	[BB-34]		método: 5, RT: 3.48min, MI: 470 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.70 (1H,s, br), 8.68 (2H, d), 8.35 (1H,s), 8.29 (1H,s), 8.00 (2H, d), 7.36-7.33 (5H,m), 3.93 (1H,d, br), 3.46-3.41 (2H, m), 2.92 (1H, dd), 2.79-2.75 (1H, m), 2.00-1.90 (4H, m), 1.75 (4H, d, br)
529	[336]		método: 5, RT: 3.27min, MI: 463 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 9.06 (1H,s, br), 8.67 (2H, d), 8.64 (1H,m), 8.60 (1H,s), 8.38 (1H,s), 8.01 (2H, d), 7.89 (1H,t), 7.72 (1H,d), 7.47-7.34 (6H, m), 4.02-3.97 (1H, m), 3.59-3.50 (2H, m), 3.03(1H,dd), 2.86-2.77 (1H,m)

Ex	SM	Alquileo terminal [G-136]	Caracterización	
530	[336]		método: 5, RT: 4.00min, MI: 480 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.83 (1H,s, br), 8.67 (2H, d), 8.54 (1H,s), 8.37 (1H,s), 8.04 (2H, d), 7.71 (1H, t), 7.53-7.48 (1H, m), 7.41-7.28 (6H, m), 3.97-3.94 (1H,m), 3.50-3.46 (2H, m), 2.95 (1H,dd), 2.84-2.77 (1H,m)
531	[336]		método: 5, RT: 2.67min, MI: 430 [M+1]	1H NMR (DMSO,300 MHz): 8.79 (1H,s, br), 8.67 (2H, d), 8.28 (3H, d), 7.98 (2H, d), 7.40-7.34 (5H, m), 3.97 (1H, d, br), 3.64 (2H, t), 3.54-3.48 (2H, m), 3.01 (1H, dd), 2.84 (1H,m), 2.63 (2H, t)
532	[336]		método: 5, RT: 2.89min, MI: 442 [M+1]	1HNMR(DMSO,300 MHz): 8.69 (2H, d), 8.39 (1H, s), 8.28 (2H, d), 8.06 (2H, d), 7.35-7.28 (5H, m), 6.41 (1H,s, br), 3.86 (1H,m), 2.86 (2H, m), 2.78-2.72 (2H, m), 1.13 (2H, t), 1.04 (2H, m)
533	[336]		método: 5, RT: 2.74min, MI: 430 [M+1]	1HNMR(DMSO,300 MHz): 8.85 (1H,s, br), 8.67 (2H, d), 8.33 (1H, s), 8.29 (2H, s, br), 7.98 (2H, d), 7.41-7.36 (5H, m), 4.68 (1H,q), 3.97 (1H, d, br), 3.62-3.51 (2H, m), 2.93 (1H, dd), 2.84 (1H, dd), 1.45 (3H, s)
534	[336]		método: 5, RT: 2.76min, MI: 430 [M+1]	1H NMR (DMSO,300 MHz): 8.87 (1H, s, br), 8.67 (2H, d), 8.33 (1H, s), 8.29 (2H, s, br), 7.97 (2H, d), 7.41-7.36 (5H, m), 4.68 (1H, q), 3.97 (1H, d, br), 3.64-3.52 (2H, m), 2.93 (1H, dd), 2.84 (1H, dd), 1.45 (3H, s)

535	[336]		método: 5, RT: 2.84min, MI: 444 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.76 (1H, s, br), 8.67 (2H, d), 8.35 (2H, s), 8.25 (1H, s), 7.99 (2H, d), 7.39-7.32 (5H, m), 3.96 (1H, d, br), 3.61 (2H, t), 3.51-3.46 (2H, m), 2.97 (1H, dd), 2.82 (1H, dd), 2.55 (2H, m), 1.74 (2H, q)
536	[336]		método: 5, RT: 2.93min, MI: 444 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.77 (1H, s, br), 8.66 (2H, d), 8.30 (2H, s, br), 8.26 (1H, s), 7.98 (2H, d), 7.40-7.34 (5H, m), 3.96-3.90 (2H, m), 3.60-3.49 (2H, m), 3.00 (1H, dd), 2.86-2.82 (1H, m), 2.63 (1H, dd), 1.29 (3H, d)
537	[336]		método: 5, RT: 3.08min, MI: 458 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300 MHz): 8.68 (2H, d), 8.24 (2H, s, br), 8.09 (2H, d), 7.32-7.25 (5H, m), 4.67 (1H, s), 3.80 (1H, d, br), 3.28 (2H, m), 2.72-2.67 (2H, m), 2.58 (2H, s), 1.34 (6H, s).
538	[336]		método: 5, RT: 1.44min, MI: 429 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300 MHz): 8.67 (2H, d), 8.31 (2H, s), 8.01 (2H, d), 7.38-7.31 (5H, m), 3.93 (1H, d, br), 3.63 (2H, s), 3.48-3.40 (2H, m), 2.93 (1H, dd), 2.80 (1H, dd), 2.45 (3H, s)
539	[BB-34]		método: 5, RT: 3.18min, MI: 456 [M+1]	1H NMR (MeOD, 300MHz): 8.61 (2H, d), 8.25 (2H, d), 8.10 (1H, s), 7.37-7.27 (5H, m), 4.01-3.98 (1H, m), 3.58-3.52 (2H, m), 2.86 (2H, dd), 2.65-2.55 (2H, m), 2.42-2.32 (2H, m), 1.99-1.92 (2H, m)

Ex	SM	Alquileo terminal [G-136]	Caracterización	
540	[BB-34]		método: 5, RT: 6.43min, MI: 444 [M+1]	1H NMR (MeOD, 300 MHz): 8.58 (2H, d), 8.35 (2H, s), 8.13 (2H, d), 8.03 (1H, s), 7.41-7.35 (5H, m), 4.13 (1H, dd), 4.05 (1H, q), 3.92-3.89 (1H, m), 3.70 (1H, dd), 3.11 (1H, dd), 3.00 (1H, dd), 2.66 (2H, d), 1.41 (3H, d)
541	[336]		método: 5, RT: 2.82min, MI: 386 [M+1]	1H NMR (MeOD, 300MHz): 8.65 (2H, dd), 8.29 (1H, s), 8.25 (2H, dd), 7.41-7.35 (5H, m), 4.09 (1H, dd), 3.86 (1H, s), 3.76-3.63 (2H, m), 3.00-2.97 (2H, d)
542	[336]		método: 5, RT: 2.98min, MI: 400 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.66 (2H, d), 8.54 (1H, s, br), 8.31 (2H, s), 8.04 (2H, d), 7.93 (1H, s), 7.34 (5H, m), 6.73 (1H, t), 5.35 (2H, d), 3.80 (2H, m), 3.50 (2H, m), 2.99 (1H, dd), 2.65 (1H, dd)
543	[BB-35]		método: 5, RT: 2.77min, MI: 452 [M+1]	

^c Li-Mei Wei, Li-Lan Wei, Wen-Bin Pan y Ming-Jung Wu Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, p. 595 - 597

^d Emme, Ingo; Bruneau, Christian; Dixneuf, Pierre H.; Militzer, Hans-Christian; Meijere, Armin de; síntesis, 2007, vol. 22 p. 3574 - 358

^e Dinges, Juergen; Albert, Daniel H.; Arnold, Lee D.; Ashworth, Kimba L.; Akritopoulou-Zanze, Irini; Bousquet, Peter F.; Bouska, Jennifer J.; Cunha, George A.; Davidsen, Steven K.; Diaz, Gilbert J.; Djuric, Stevan W.; et al. Journal of Medicinal Chemistry, 2007, vol. 50, No. 9 p. 2011 - 2029

^f Bradbury, Barton J.; Baumgold, Jesse; Jacobson, Kenneth A. Journal of Medicinal Chemistry, 1990, vol. 33, No. 2 p. 741 - 748

^g Derivado de acetileno protegido TBDMS.

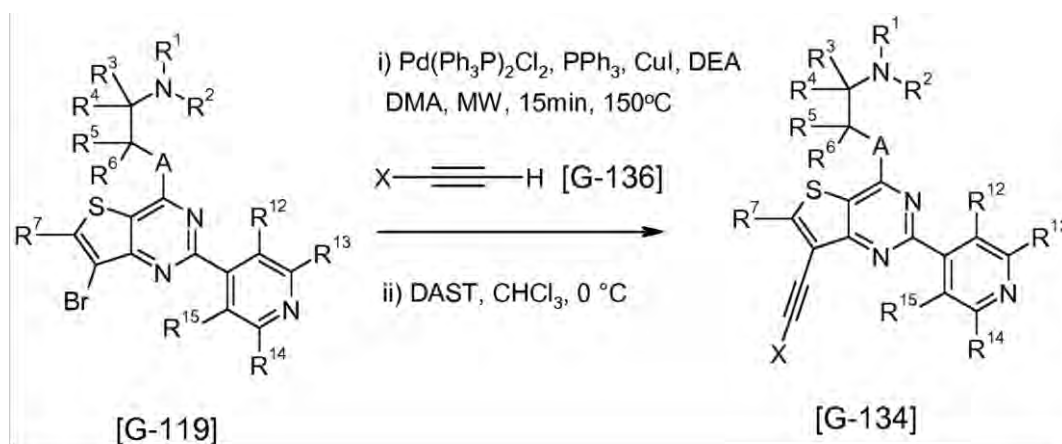
^h Derived from acetileno protegido TMS.

Síntesis general de los derivados de fórmula general de fluoro-alquinilo-7-4PT32P [G-134], (Esquema B10)

[0319] El derivado de fórmula general 7-Bromo-6-sustituido-4-2--amino (3-sustituido-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina [G-119] participó en una reacción de acoplamiento de Sonogashira la utilización de un terminal de propargílico adecuado o alcohol argylic homoprop-, de fórmula general [G-136], en presencia de cobre (I) yoduro con Pd (PPh₃)₂Cl₂ como catalizador, trifenilfosfina como ligando, y una base tal como Et₃N o DEA en un disolvente polar tal como DMA o DMF a una temperatura elevada, ya sea por calentamiento térmico o usando un reactor de microondas. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido captación-liberación, el intermedio se purificó por cromatografía en columna para dar el intermedio acetilénico. Éste estuvo implicado en una reacción de fluoración utilizando (diethylamino) trifluoruro de azufre en un disolvente clorado tal como cloroformo o DCM a baja temperatura. Después de la reacción trabajar hasta, por lo general mediante una extracción líquido-líquido, los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, HCl en un disolvente tal como DCM, DCE o 1,4-dioxano o por captura y liberación de resinas ácidas sulfónicas tales como ácido tolueno sulfónico soportado en polímero y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

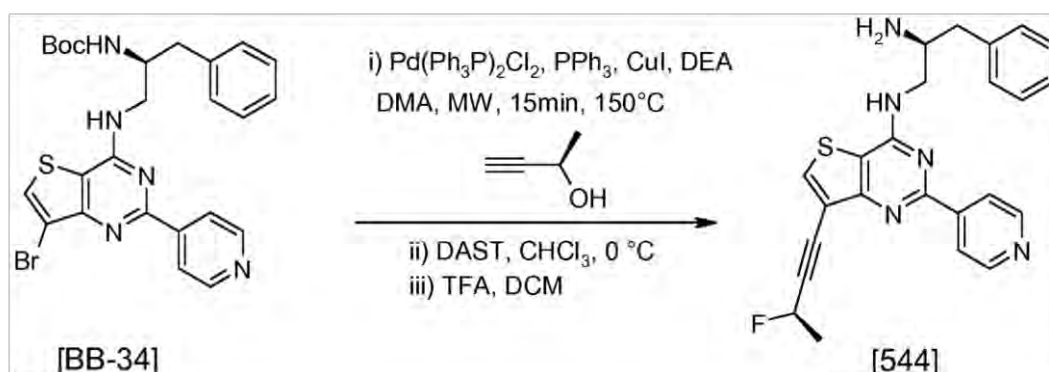
Esquema B10

[0320]



Síntesis de (S)-N*1*-[7-(3-Fluoro-but-1-inil)-2-piridina-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina [544]

[0321]

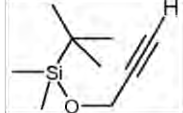


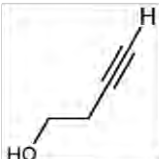
[0322] Un vial de microondas se cargó con [(S) -1-bencil-2-(7-bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il-amino) -etil] éster terc-butílico del ácido [BB-34] (100 mg, 0,185 mmol), (S) - (-) - 3-butin-2-ol (59 ml, 0,740 mmol), bis (trifenilfosfina) paladiocloruro (13 mg, 0,018 mmol), cobre (I) yoduro (4 mg, 0,019 mmol), trifenilfosfina (10 mg, 0,036 mmol), dietilamina (0,28 ml, 2,686 mmol) y DMF (0,8 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a continuación, el producto bruto aislado por extracción líquido-líquido y se purificó por cromatografía en columna (0-5% MeOH: DCM) para proporcionar el alcohol propargílico deseado que se disolvió en CHCl₃ (2 ml) y se enfrió a 0 ° C DAST (100 µl, 0,82 mmol) se edded y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0 ° C. La mezcla de

reacción se inactivó con hielo, se basificó con NaHCO₃ y el producto bruto se extrajo en DCM, a continuación, se cargó en un cartucho de separación de fases. La solución de DCM se enfrió a 0 ° C y TFA añadido. Después de 2 horas la mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX y se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método A) para dar el compuesto del título.

Método LCMS: 5, RT: 3,32 min, MI: 432 [M + 1]. 1H NMR (DMSO, 300 MHz): 8,87 (1H, s, br), 8,67 (2H, d), 8,50 (1H, s), 8,28 (2H, s), 7,99 (2H, d), 7,39-7,33 (5H, m), 5,75 (1H, dq), 3,97-3,92 (1H, m), 3,54-3,45 (2H, m), 2,93-2,77 (2H, m), 1,68 (3H, dd).

[0323] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el esquema B10:

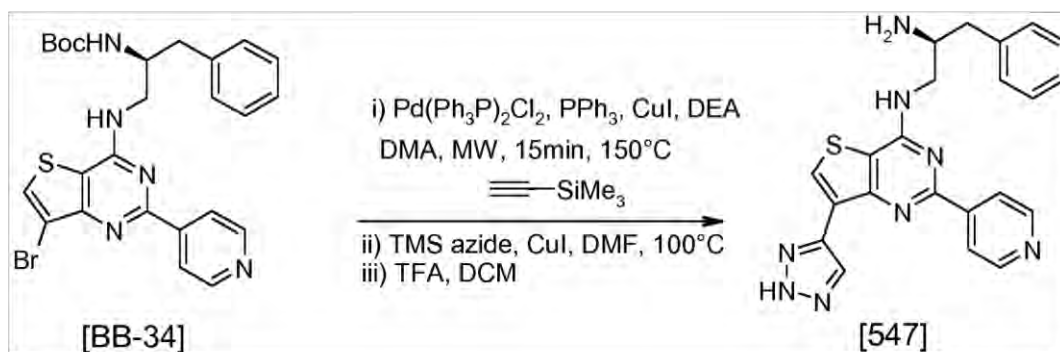
Ex	SM	Alquino [G-136]	Caracterización	
545	[BB-34]		método: 5, RT: 2.97min, MI: 418 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.68 (2H, d), 8.60 (1H, s, br), 8.53 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.03 (2H, d), 7.37-7.30 (5H, m), 5.52 (1H, s), 5.37 (1H, s), 3.90 (1H, d, br), 3.47-3.39 (2H, m), 2.91-2.75 (2H, m)

Ex	SM	Alquino [G-136]	Caracterización	
546	[BB-34]		método: 5, RT: 2.93min, MI: 432 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.68 (2H, d), 8.32 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.03 (2H, d), 7.37-7.30 (5H, m), 4.71 (1H, t), 4.56 (1H, t), 3.88 (1H, d, br), 3.46 (2H, m), 3.01 (1H, t), 2.93 (1H, t), 2.84-2.78 (2H, m)

Síntesis de 7 (S) -3-fenil-N*1*-il-2-7-piridina 4 (3H- [1,2,3] triazol-4-il) tieno [[3,2- d] pirimidina-4-il] -propano-1, 2-diamina [547] (Esquema B11)

Esquema B11

[0324]



Síntesis de (S)-3-Fenil-N*1*-[2-piridina-4-yl-7-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-di- amina [547]

[0325] Un vial de microondas se cargó con [(S) -1-bencil-2- (7-bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il-amino) - etil] éster terc-butílico del ácido [BB-34] (60 mg, 0,114 mmol), (TMS)-acetileno (65 ml, 0,456 mmol), Bis(trifenilfosfina)paladiochloride (9 mg, 0,012 mmol), de cobre (I) yoduro (3 mg, 0,012 mmol), trifenilfosfina (7 mg, 0,024 mmol), dietilamina (0,2 ml) y DMF (0,8 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a continuación, el producto bruto aislado por extracción líquido-líquido.

[0326] A una solución agitada del crudo de acetileno y de cobre (I) yoduro (2 mg, 0,006 mmol) en DMF (2 ml) se añadió TMS azida (30 ml, 0,226 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 ° C. Después de 18 horas la mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX y se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoníaco 2 M / metanol y se evaporó. El producto bruto se disolvió en DCM (2 ml) y se añadió TFA (2 ml), y después de 5 horas la mezcla de reacción otra vez cargados en un cartucho SCX y se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método A) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 2,80 min, MI: 429 [M + 1]. 1H NMR (DMSO, 300 MHz): 8,78 (1H, s), 8,69 (2H, d), 8,53 (1H, s), 8,36 (1H, s, br), 8,10 (2H, d), 7,39-7,33

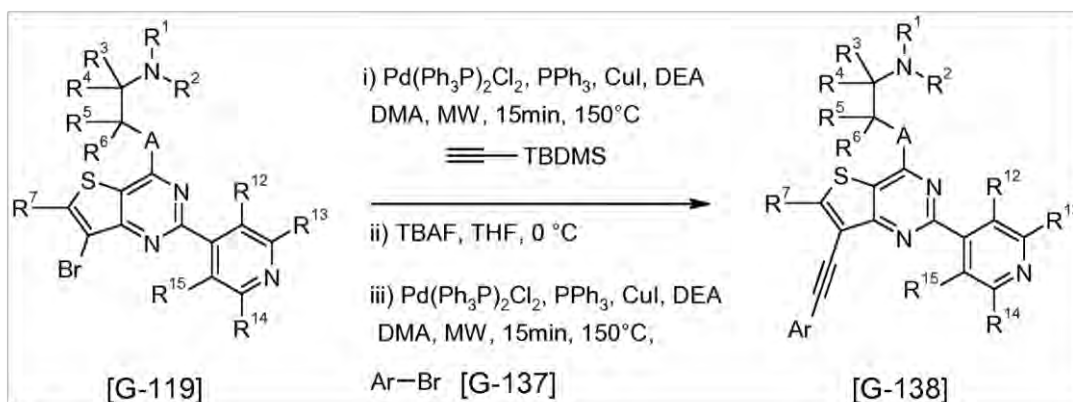
(5H, m), 3,95 (1H, m), 3,51 (2H, m), 2,95-2,93 (1H, m), 2,74 (1H, m).

Síntesis general de los derivados de fórmula general de arilo-etinil-7-4PT32P-sustituido [G-138] (Esquema B12)

[0327] El derivado de fórmula general [G-119] 7-bromo-4PT32P, estuvo implicado en una reacción de acoplamiento de Sonogashira utilizando un protegido acetileno, en presencia de yoduro de cobre (I) con Pd (PPh₃)₂Cl₂ como catalizador, trifenilfosfina como ligando, y una base tal como Et₃N o DEA en un disolvente polar tal como DMA o DMF a una temperatura elevada, ya sea por calentamiento térmico o usando un reactor de microondas. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, el acetileno protegido se desprotege usando una fuente adecuada de fluoruro tal como TBAF, y después se somete a una segunda Sonogashira con el bromuro apropiado, de fórmula general [G-137]. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido, los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, HCl en un disolvente tal como DCM, DCE o 1,4-dioxano o por resinas ácidas sulfónicas de captura y liberación tales como ácido sulfónico de tolueno polímero soportado y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC .

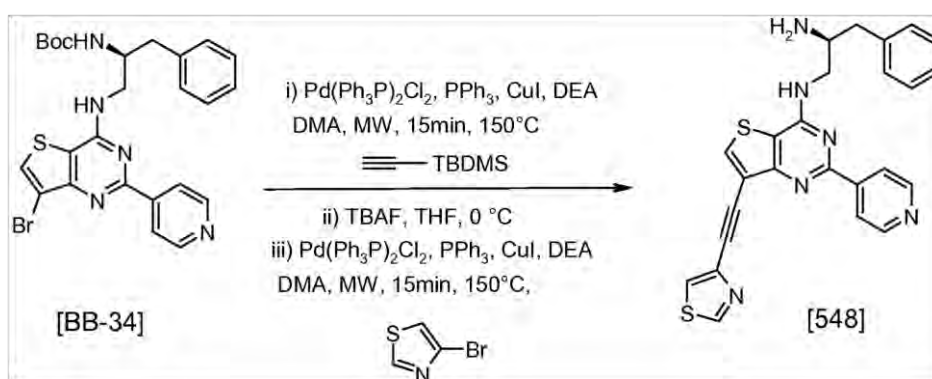
Esquema B12

[0328]



Síntesis de (S)-3-Fenil-N¹*(2-piridina-4-yl-7-tiazol-4-iletinil-tieno[3,2-d]pirimidina-4-yl)-propano-1,2-diamina [548]

[0329]



[0330] Un vial de microondas se cargó con [(S) -1-bencil-2- (7-bromo-2-piridina-4-il- * tieno [3,2-d] no pirimidina-4-ylami-) etil) éster terc-butílico del ácido [BB-34] (500 mg, 0,925 mmol), terc-butildimetilsililacetileno (700 ml, 3,7 mmol), bis (trifenilfosfina) paladiocloruro (65 mg, 0,093 mmol), cobre (I) yoduro (18 mg, 0,093 mmol), trifenilfosfina (50 mg, 0,186 mmol), dietilamina (0,2 ml) y DMF (0,8 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 150 ° C durante 10 min y después la mezcla de reacción en bruto se repartió entre (DCM: H₂O) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto de reacción bruto se disolvió en THF (15 ml), se enfrió a 0 ° C y TBAF (1 M en THF, 1,1 ml, 1,06 mmol) añadido. Después de 3 horas se repartió la mezcla de reacción bruta entre (DCM: H₂O) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida y se utiliza crudo en el segundo acoplamiento de Sonogashira. Al producto de

reacción en bruto (100 mg, 0,2 mmol) se añadió 4-bromotiazol (74 ml, 0,84 mmol), dicloro-bis (trifenilfosfina) paladio (II)(15 mg, 0,021 mmol), PPh₃ (11 mg, 0,042 mmol) , CuI (4 mg, 0,021 mmol) y dietilamina-DMF (1: 4, 1 ml) y luego mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 150 ° C durante 10 min. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre (DCM: H₂O) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto de reacción bruto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después la mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX y se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto crudo se purificó por preparativo HPLC(método A) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 3,05 min, MI: 469 [M + 1]. 1H RMN (MeOD, 300 MHz) 9,08 (1H, d), 8,58 (2H, d), 8,28 (2H, d), 8,27 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,36-7,24 (5H, m) , 3,97 (1H, dd), 3,54-3,47 (2H, m), 2,84-2,81 (2H, m).

[0331] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B12:

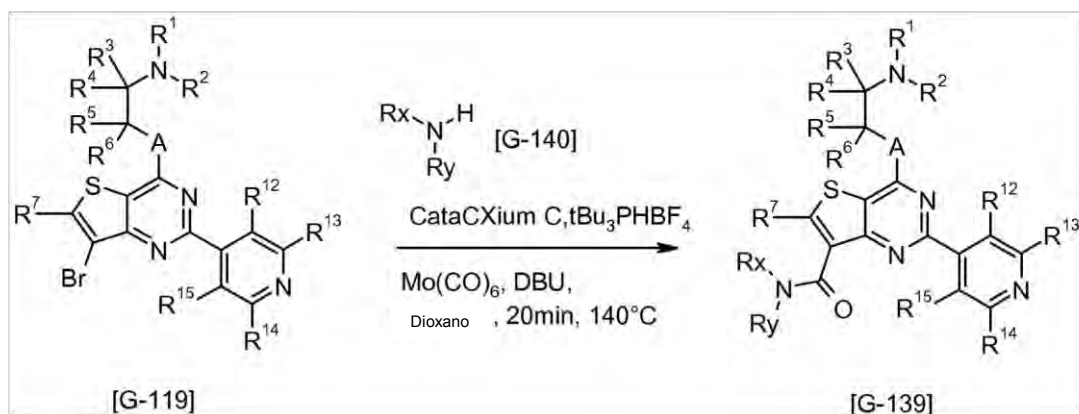
Ex	SM	Arihalida [G- 137]	Caracterización	
539	[BB-34]		método: 5, RT: 3.03min, MI: 452 [M+1]	1H NMR (MeOD, 300MHz): 8.61 (2H, d), 8.44 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.23 (2H, d), 7.71 (1H, s), 7.42-7.38 (5H, m), 6.63 (1H, s), 4.15 (1H, dd), 3.96-3.89 (1H, m), 3.73 (1H, dd), 3.14-3.03 (2H, m).

Síntesis general de derivados de fórmula general 7-amido sustituido-4PT32P [G-139] (Esquema B13)

[0332] El derivado de 7-bromo-4PT32P, de fórmula general [G-119], estuvo implicado en una reacción de tipo de carbonilación utilizando una amina adecuada, de fórmula general [G-140], una fuente de carbonilo como el hexacarbonilo de molibdeno, una catalizador de paladio tal como cataCXium C, un ligando tal como tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio y una base tal como DBU en un disolvente polar tal como dioxano a temperatura elevada, ya sea por calentamiento térmicamente o usando un reactor de microondas. Después de la reacción trabajar hasta, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácida captación-liberación el producto de reacción bruto se purificó por Preparativo de fase inversa HPLC

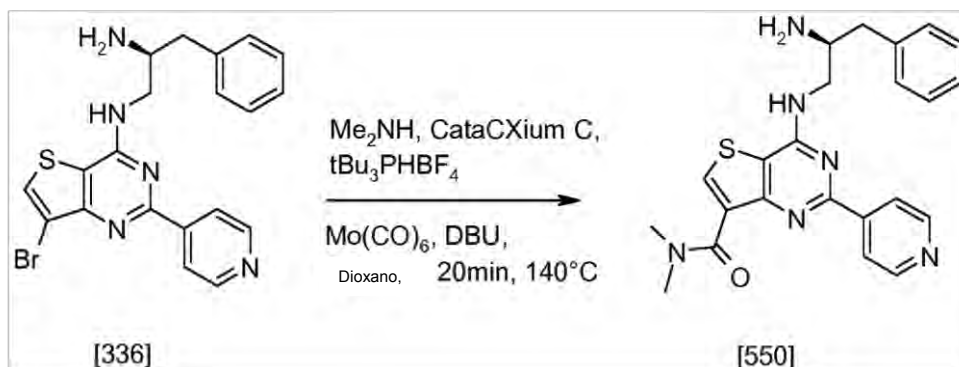
Esquema B13

[0333]



Síntesis de 4 - ((S) -2-amino-3-fenil-propilamino) -2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-7- ácido carboxílico dimetilamida [550]

[0334]

5
10
1520
25
30

[0335] Un vial de microondas se cargó con (S)-N*(1)-(7-bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina [336] (50 mg, 0,114 mmol), dimetilamina (2 M en THF, 570ml, 1,14 mmol), CataCXium C(10 mg, 0,010 mmol), tri-terc-butilfosfonio tetrafluoroborato (6 mg, 0,020 mmol), DBU (51 ml, 0,342 mmol), molibdeno hexacarbonilo denum (30 mg, 0,114 mmol) y dioxano (0,5 ml). La reacción se calentó a 140 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 2,28 min, MI: 433 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,68 (2H, d), 8,26 (2H, s), 8,04 (2H, d), 7,31 (5H, m), 3,81 (1H, d, br), 3,33 (1H, m), 2,67 (3H, m), 1,29 (3H, s), 1,25 (3H, s).

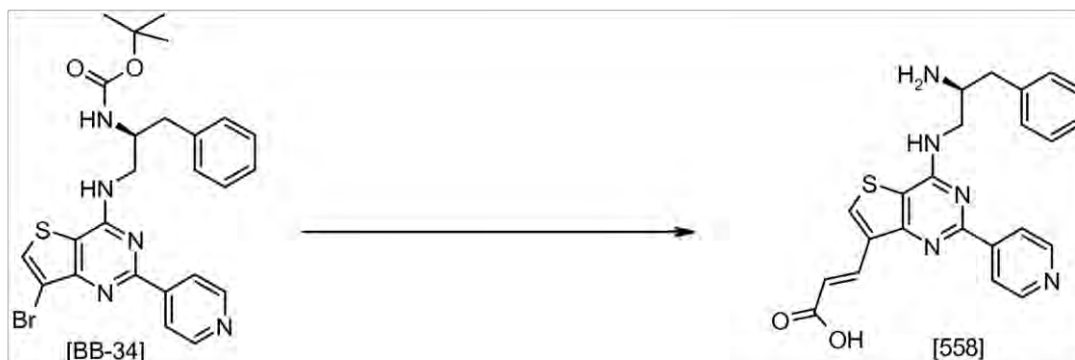
[0336] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B13:

Ex	SM	Amina [G-140]	Caracterización	
551	[336]		método: 8, RT: 3.59 min, MI: 447 [M+1]	
552	[336]		método: 8, RT: 2.80 min, MI: 461 [M+1]	
553	[336]		método: 6, RT: 5.12 min, MI: 419 [M+1]	
554	[336]		método:5, RT: 3.32min, MI: 433 [M+1]	8 (d,2H), 8.77 (s,1H), 8.72 (d,2H), 8.2 (s,1H), 7.33 (m, 5H), 3.91 (m,2H), 3.48 (m,2H), 3.42 (m,1H), 2.88 (m, 2H), 1.27 (t,3H)
555	[336]		método:5, RT: 3.64min, MI: 447 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.76 (s,1H), 8.73 (d,2H), 8.26 (s,1H), 7.97 (d,2H), 7.34 (m,5H), 4.11 (sep,1H), 3.91 (m,2H), 3.48 (m,2H), 3.42 (m,1H), 1.32(d,6H)
556	[336]		método:5, RT: 3.43min, MI: 445 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.72 (d,2H), 8.29 (s,1H), 7.89 (d,2H), 7.33 (m,5H), 3.90 (m,1H), 3.47 (m,2H), 2.95 (m,2H), 2.76 (m,1H), 0.85 (m,2H), 0.65 (m,2H)
557	[336]		método:5, RT: 3.95min, MI: 461 [M+1]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.73 (s,1H), 8.70 (d,2H), 8.27 (s,1H), 7.99 (d,2H), 7.31 (m,5H), 3.86 (m,1H), 3.42 (m,2H), 2.81 (m,2H), 1.49 (s,9H)

35
40

Síntesis de (E)-3-[4-((S)-2-amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-7-il]-éster butílico del ácido acrílico tert [558] (Esquema B14)

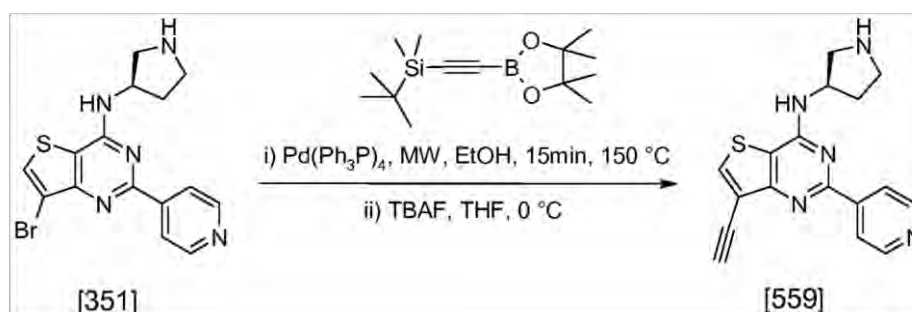
[0337]



[0338] Un vial de microondas se cargó con [(S) -1-bencil-2-(7-bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il-amino) - etil] éster terc-butílico del ácido [BB-34] (50 mg, 0,091 mmol), acrilato de terc-butilo (27 ml, 0,182 mmol), acetato de paladio (2 mg, 0,009 mmol), tri-terc-butilfosfonio tetrafluoroborato (3 mg, 0,010 mmol), acetato de sodio (15 mg, 0,182 mmol) y DMF (1 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (1 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. método LCMS: 5, RT: 2,98 min, MI: 432 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,84 (1H, s, br), 8,65 (2H, d), 8,53 (1H, s), 7,94 (2H, d), 7,78 (1H, d, J = 15 Hz), 7,34 (5H, m), 7,25 (1H, d, J = 15 Hz), 3,94 (1H, d, br), 3,62 (2H, m), 3,01 (1H, dd), 2,85 (1H, m).

Síntesis de (7-etinil-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il) - (R) pirolidina-3-il-amina (559)(Esquema B15)

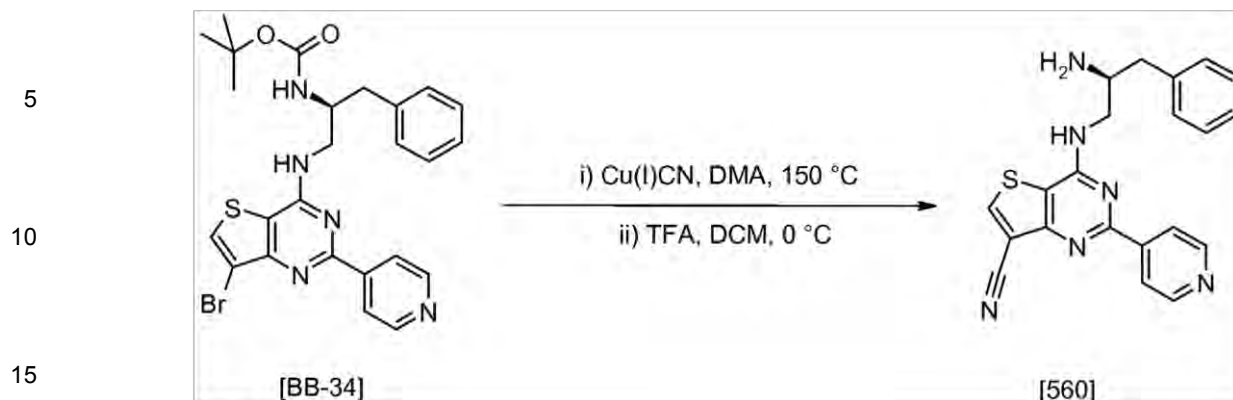
[0339]



[0340] Un vial de microondas se cargó con (7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il) - (R) pirolidina-3-il-amina [351] (70 mg, 0,186 mmol), 2 - [(terc-butil-dimetil-silanil) etinil] éster de pinacol de ácido borónico (100 mg, 0,372 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (22 mg, 0,019 mmol), Na₂CO₃ (2 M en agua, 200 ml, 0,4 mmol) y EtOH (1 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de amoníaco / metanol se concentró a presión reducida y el producto bruto se disolvió en THF (2 ml), se enfrió a 0 ° C y TBAF (190 ml, 1 M en THF, 0,372 mmol). Después de 18 horas la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se repartió entre (DCM: H₂O) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por preparativo HPLC(método B) para producir el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 1,87 min, MI: 322 [M + 1]. 1H NMR (DMSO, 300 MHz): 8,59 (2H, d), 8,52 (1H, s), 8,45 (2H, d), 4,93 (1H, dd), 4,48 (1H, s), 3,68 (1H, m), 3,09 (1H, m), 2,49 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,16 (1H, m).

Síntesis de 4 - ((S) -2-amino-3-fenil-propil-amino) -2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-7-carbonitrilo (560)(Esquema B16)

[0341]



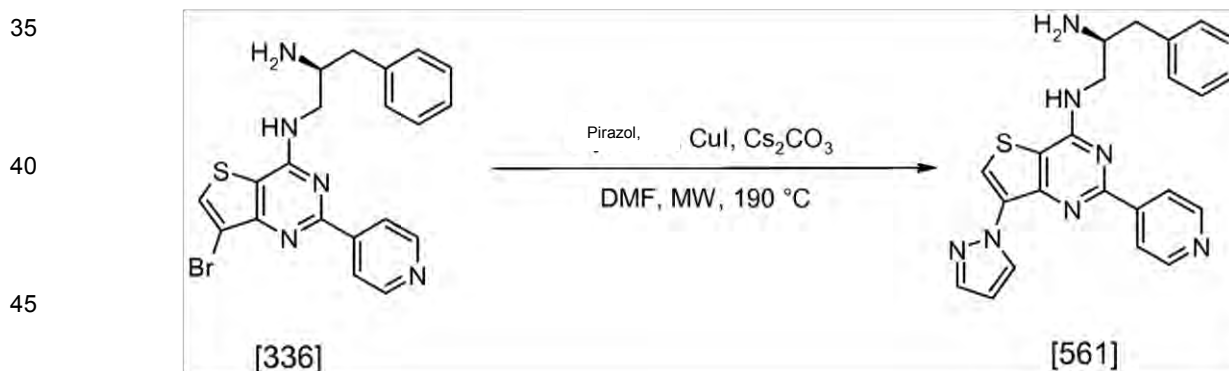
20 **[0342]** Un matraz de fondo redondo se cargó con [(S) -1-bencil-2-(7-bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino) -etil] éster de ácido terc-butil éster [BB-34] (50 mg, 0,093 mmol), cianuro de cobre (25 mg, 0,279 mmol) y DMA (2 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 18 horas. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre (DCM: H₂O) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida hasta un volumen de 2 ml. La mezcla se enfrió a 0 ° C y se añadió TFA (2 ml). Después de 18 horas la solución se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 2,75 min, MI: 387 [M + 1].

25

Síntesis de (S) -3-fenil-N*1*-(7-pirazol-1-il-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il) propano-1 , 2-diamina (561)

30 (Esquema B17)

[0343]



50 **[0344]** Un vial de microondas se cargó con (S) -N * 1 * - (7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il) -3-fenil -propano-1,2-diamina [336] (50 mg, 0,111 mmol), pirazol (12 mg, 0,555 mmol), yoduro de cobre (5 mg, 0,022 mmol), carbonato de cesio (73 mg, 0,222 mmol) y DMF (1 ml). La reacción se calentó a 190 ° C bajo irradiación de microondas durante 5 minutos. Después, la solución se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 3,11 min, MI: 428 [M + 1]. 1H NMR (DMSO) 8,71 (1H, d), 8,65 (2H, d), 7,95 (2H, d), 7,84 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,38 (5H, m), 6,68 (1H , t), 3,94 (1H, m), 3,57 (2H, m), 2,97 (1H, dd), 2,84 (1H, m).

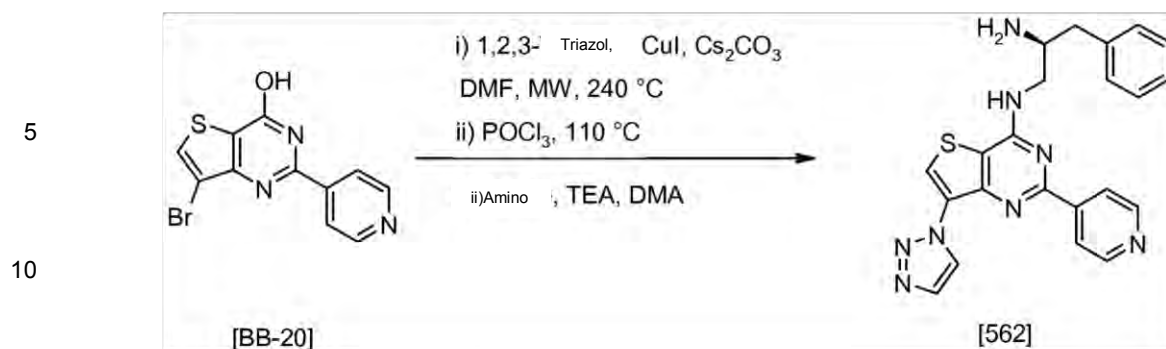
55

60

Síntesis de (S)-3-fenil-N*1*-(2-piridina-4-yl-7-[1,2,3]triazol-1-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-yl)-propano-1,2-diamina (562)(Esquema B18)

[0345]

65



15 **[0346]** Un vial de microondas se cargó con 7-bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-20] (0,13 g, 0,42 mmol), 1, 2,3-triazol (56 mg, 0,811 mmol), yoduro de cobre (6 mg, 0,033 mmol), carbonato de cesio (106 mg, 0,324 mmol) y DMF (1 ml). La reacción se calentó a 240 ° C bajo irradiación de microondas durante 2 horas. Después, la solución se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de amoniaco / metanol se concentró a presión reducida y el producto bruto suspendido en POCl₃ y se calienta a reflujo. Después de 1 hora se enfrió la mezcla de reacción, se concentró y se destiló azeotrópicamente con tolueno dos veces. El residuo se basificó con una solución 2 M de NaOH y el producto se extrajo en DCM (x2). Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) se filtraron y evaporaron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DMA (2 ml) y trietilamina (174 ml, 1,257 mmol) y (S) -3-fenil-propano-1,2-diamina (75 mg, 0,503 mmol) se añadió. Después de 18 horas la solución se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. método LCMS: 17, RT: 2,91 min, MI: 429 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO) 9,23 (1H, s), 8,70 (2H, d), 8,69 (1H, s), 8,07 (2H, d), 8,04 (1H, s), 7,33 (5H, m), 3,92 (1H, m), 3,45 (2H, m), 2,82 (2H, m).

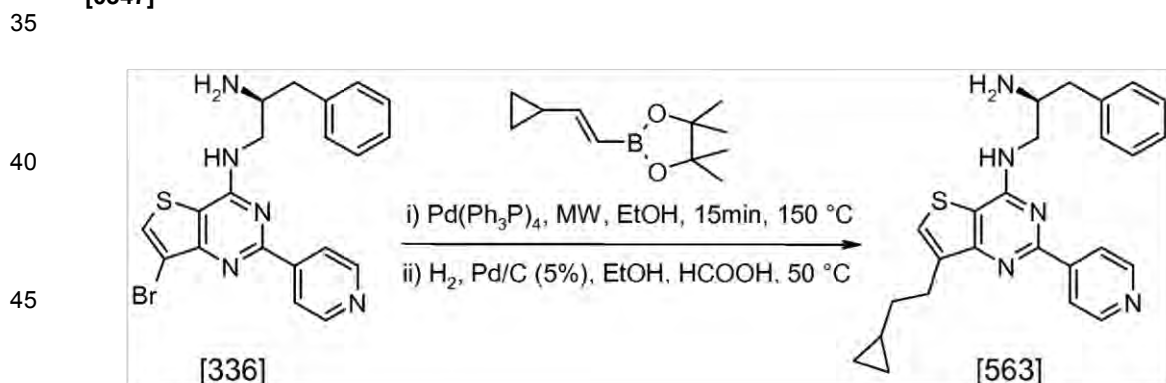
20

25

30

Síntesis de (S)-N*1*-[7-(2-Cyclopropyl-etil)-2-piridina-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidina-4-yl]-3-fenil-propano-1,2-diamina (563)(Esquema B19)

35 **[0347]**



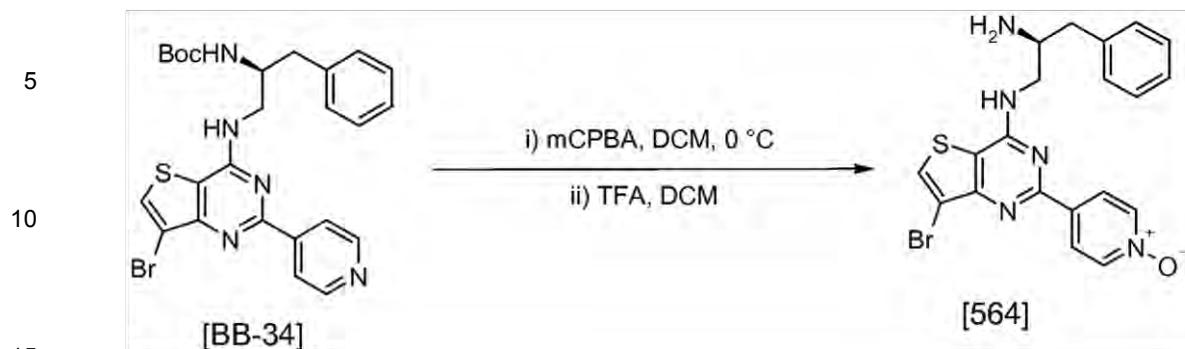
50 **[0348]** Un vial de microondas se cargó con (S) -N * 1 * - (7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-il) -3-fenil -Pro- panel-1,2-diamina [336] (50 mg, 0,114 mmol), éster de pinacol del ácido trans-2-ciclopropilvinilborónico (44 mg, 0,228 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (13 mg, 0,011 mmol), Na₂CO₃ (2 M en agua, 200 ml, 0,4 mmol) y EtOH (1 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de amoniaco / metanol se concentró a presión reducida y el producto bruto se recogió en EtOH, Pd / C(5%, 10 mg) seguido de una pocas gotas de ácido fórmico y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50 ° C durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de celite, se concentró a reducida presión y se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 4,23 min, MI: 430 [M + 1]. 1H NMR (DMSO, 300 MHz) 8,66 (2H, d), 8,41 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,02 (2H, s), 7,79 (1H, d), 7,35 (5H, m), 3,92 (1H, m), 3,49 (2H, m), 2,91 (4H, m), 1,63 (2H, m), 0,76 (1H, m), 0,40 (2H, m), 0,06 (2H, m).

55

60

Síntesis de (S) -N * 1 * - [7-Bromo-2- (1-oxi-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-il] -3-fenil-propano -1,2-diamina (564)(Esquema B20)

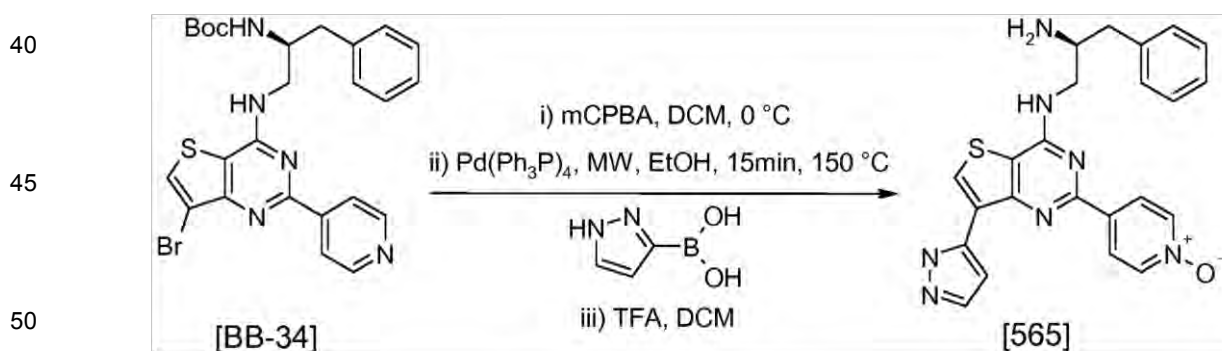
65 **[0349]**



20 **[0350]** A una suspensión agitada de [(S) -1-bencil-2-(7-bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino) etil] -
 ácido carbámico éster terc-butil [BB-34] (100 mg, 0,185 mmol), en DCM (2 ml) a 0 ° C se añadió mCPBA (35 mg,
 0,204 mmol). Después de 18 horas, la reacción se diluyó con DCM (10 ml) y la mezcla se lavó con solución saturada
 25 de Na₂SO₃ (2 x 10 ml) y después H₂O (10 ml) y finalmente salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó
 bajo reducida la presión y el producto bruto se purificó por cromatografía de columna (0-5% MeOH: DCM) para
 proporcionar la reacción deseada intermedia. Este se recogió en HCl 4 N en dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura
 ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción bruta se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El
 producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol /
 30 amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar
 el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 2,81 min, MI: 456-458 [M + 1]. 1H RMN (MeOD, 300 MHz) 8,53 (1H,
 s), 8,31 (q, 4H), 8,10 (1H, s), 7,38-7,31 (5H, m), 4.6 hasta 4.3 (1H, m), 3,64-3,60 (1H, m), 3,31 a 3,29 (1H, m), 2,93
 (2H, m).

Síntesis de (S)-N*1*-[2-(1-Oxy-piridina-4-yl)-7-(2H-pyrazol-3-yl)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-yl]-3-fenil-propano-1,2-di-
 35 amina (565)(Esquema B21)

[0351]



55 **[0352]** A una suspensión agitada de [(S) -1-bencil-2-(7-bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino) etil]
 éster de ácido carbámico terc-butil [BB-34] (200 mg, 0,37 mmol), en DCM (2 ml) a 0 ° C se añadió mCPBA (70 mg,
 0,408 mmol). Después de 18 horas se diluyó la reacción con DCM (10 ml) y la mezcla se lavó con solución saturada
 60 de Na₂SO₃ (2 x 10 ml) y después H₂O (10 ml) y finalmente salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se
 evaporó bajo presión reducida. Al producto de reacción cruda se añadió 1H-pirazol-5- ácido borónico (50 mg, 0,444
 mmol), Pd (PPh₃)₄ (43 mg, 0,037 mmol), Na₂CO₃ (2 M en agua, 200 ml, 0,4 mmol) y EtOH (2 ml) y la mezcla se
 calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se cargó en un cartucho
 65 SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M /
 metanol. El eluyente de amoniaco / metanol se concentró a presión reducida. Este se suspendió en HCl 4 N: dioxina
 (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla reactiuon se evaporó a presión reducida y el
 residuo se disolvió en MeOH, se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde
 el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión

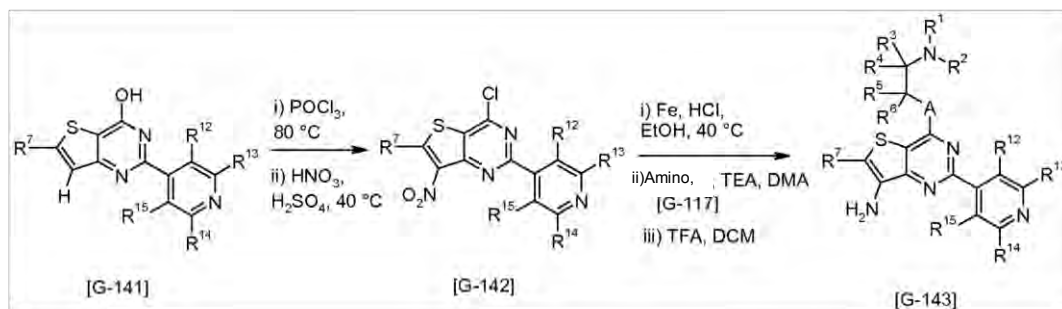
reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 3,08 min, MI: 444 [M + 1]. ¹H NMR (DMSO, 300 MHz) 8,38 (1H, s, br), 8,23 (2H, d), 8,07 (2H, d), 7,83 (1H, s), 7,35-7,29 (6H, m), 3,87 (1H, m), 3,48-3,45 (2H, m), 2,90-2,83 (2H, m).

5 Síntesis general de los derivados de fórmula general 4PT32P 7-amino-sustituido [G-143] (Esquema B22)

[0353] 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol, de fórmula general [G-141], estuvo implicado en una reacción de cloración utilizando oxiclورو de fósforo, a continuación, nitrada en la 7-posición usando una combinación de ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado, para dar compuestos de fórmula general [G-142]. El grupo nitro se redujo posteriormente bajo una reducción con un metal de disolución utilizando hierro y ácido clorhídrico, y finalmente se hace reaccionar con una N-Boc protegido derivado de amina primaria o secundaria, de fórmula general [G-117], en un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP, en presencia de una base de amina terciaria, tal como Et₃N, DIPEA o NMM a temperatura ambiente. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido, los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, HCl en un disolvente tal como DCM, DCE o 1,4-dioxano o por resinas ácidas sulfónicas de captura y liberación tales como ácido tolueno sulfónico soportada en polímero y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC.

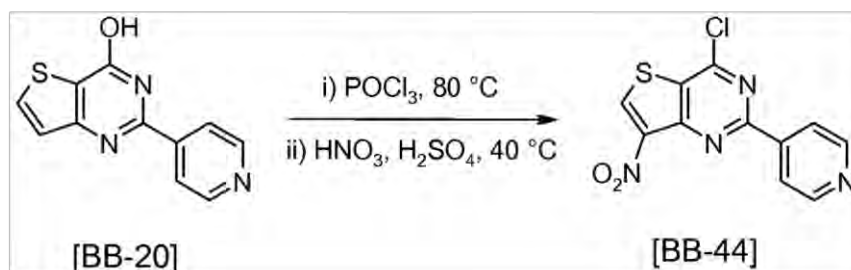
Esquema B22

[0354]



Síntesis de 4-cloro-7-nitro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidinaa [BB-44]

[0355]



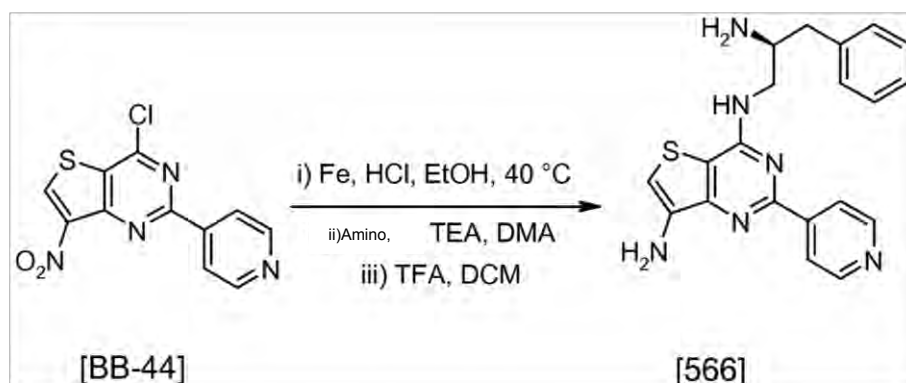
[0356] 2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-20] (5 g, 21,8mmol) se calentó a 80 ° C en fósforo oxiclورو (50 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se evaporó a presión reducida y el producto bruto se zeotropó con tolueno. El residuo fue sometido a trituración con una mezcla de éter dietílico y NaOH 2 N y el sólido formado se recogió por filtración y se lavó con agua seguido de éter para dar el compuesto del título como un sólido beige que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional: Método LCMS: 17, RT: 4,91 min, MI: 248 [M + 1].

[0357] A una solución de 4-cloro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina (4 g, 15,9 mmol) en ácido sulfúrico (10 ml) se añadió ácido nítrico (1 ml) y la reacción mezcla se calentó a 40 ° C. Después de 2 horas la solución se enfrió a 0 ° C

luego se añadió a agua helada vigorosamente agitada, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin más purificación: Método LCMS: 5, RT: 4,54 min, MI: 293 [M + 1]. 1H NMR (DMSO, 300 MHz) 9,83 (1H, s), 9,01 (2H, d), 8,65 (2H, d).

Síntesis de N * 4 * - ((S) -2-amino-3-fenil-propil) -2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4,7-diamina [566]

[0358]



[0359] A una suspensión agitada de 4-cloro-7-nitro-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina [BB-44] (1 g, 3,42 mmol) y polvo de hierro (770 mg, 13,7 mmol) en EtOH (20 ml) a 40 ° C se añadió gota a gota HCl concentrado (20 ml). Después de 20 minutos la mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón. Método LCMS: 18, RT: 3,38 min, MI: 263 [M + 1].

[0360] A una solución de 4-cloro-7-amino-2-piridina-4-il-tieno se añadió [3,2-d] pirimidina (130 mg, 0,476 mmol) en DMA (1 ml) ((S) -2-amino-1-bencil-etil) éster de ácido carbámico terc-butilo (143 mg, 0,571 mmol) seguido de trietilamina (200 ml, 1,43 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre (DCM: H₂O) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida y el producto bruto se cargó en un cartucho de separación de fases y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón. El producto de reacción bruto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método A) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 6, RT: 4,62 min, MI: 377 [M + 1]. 1H NMR (DMSO) 8,67 (2H, d), 8,16 (2H, d), 7,92 (1H, s), 7,28 (5H, m), 6,49 (1H, s), 5,29 (2H, s, br), 3,79 (1H, m), 3,28 (2H, m), 2,69 (2H, m).

[0361] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B22:

Ejemplo	SM	Amina [G-117]	Caracterización
567	[BB-44]		método: 6, RT: 3.90 min, MI: 313 [M+1]

Síntesis general de los derivados 4PT32P 7-heteroarilo sustituidos de fórmula general [G-145] (Esquema B23)

[0362] El derivado de fórmula general [G-119] 7-bromo-sustituido 4PT32P estuvo implicado en una reacción de tipo de Heck utilizando una olefina adecuada, de fórmula general [G-146], un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, un ligando tal como tri-t-butil tetrafluoroborato de fosfonio y una base tal como acetato de sodio en un disolvente polar tal como DMF a temperatura elevada, ya sea por calentamiento térmico o usando un reactor de microondas. El derivado de olefina generado, de fórmula general [G-144], se cicla a continuación utilizando para-toluenosulfonilhidrazida o N-hidroxi-4-toluenosulfonamida para proporcionar ya sea el pirazol o isoxazol correspondiente, respectivamente. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido,

los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, HCl en un disolvente tal como DCM, DCE o 1,4-dioxano o por resinas ácidas sulfónicas de captura y liberación tales como ácido sulfónico de tolueno polímero compatible y el producto de reacción bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC

5

Esquema B23

[0363]

10

15

20

25

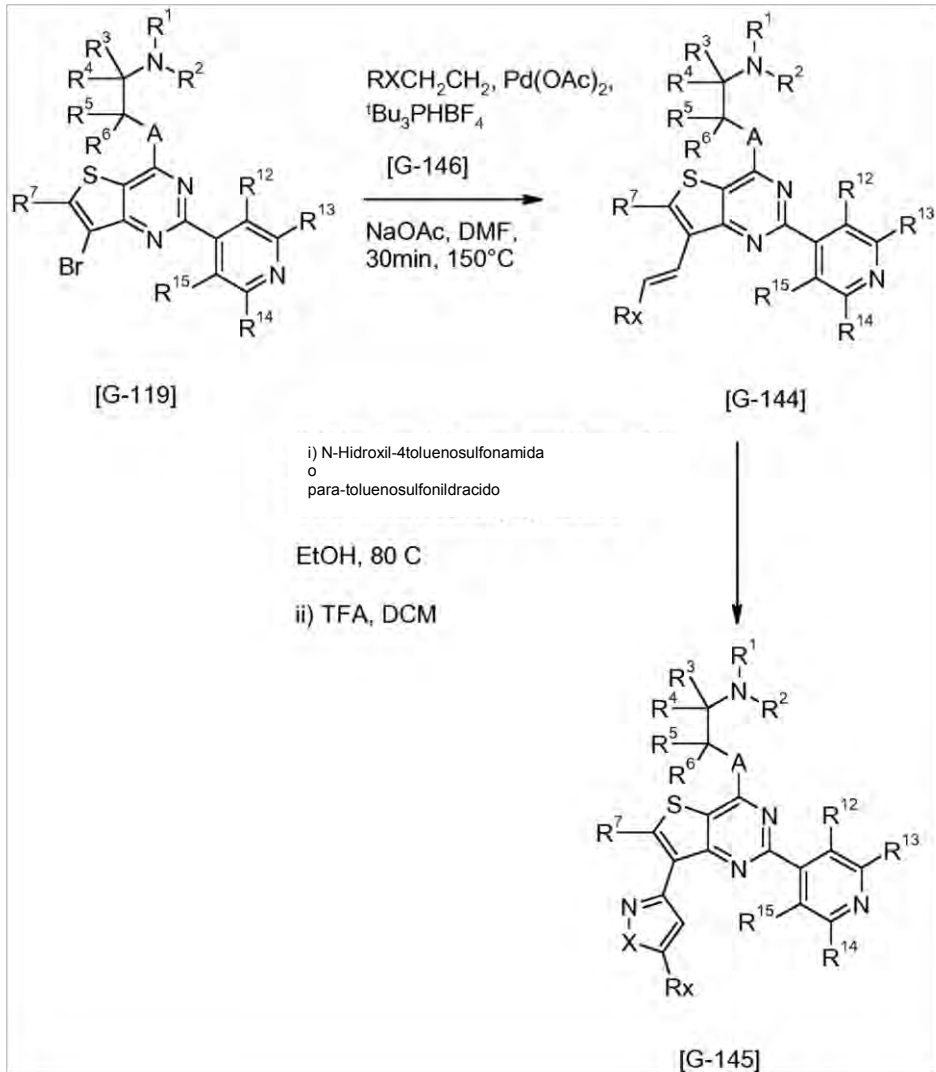
30

35

40

45

50



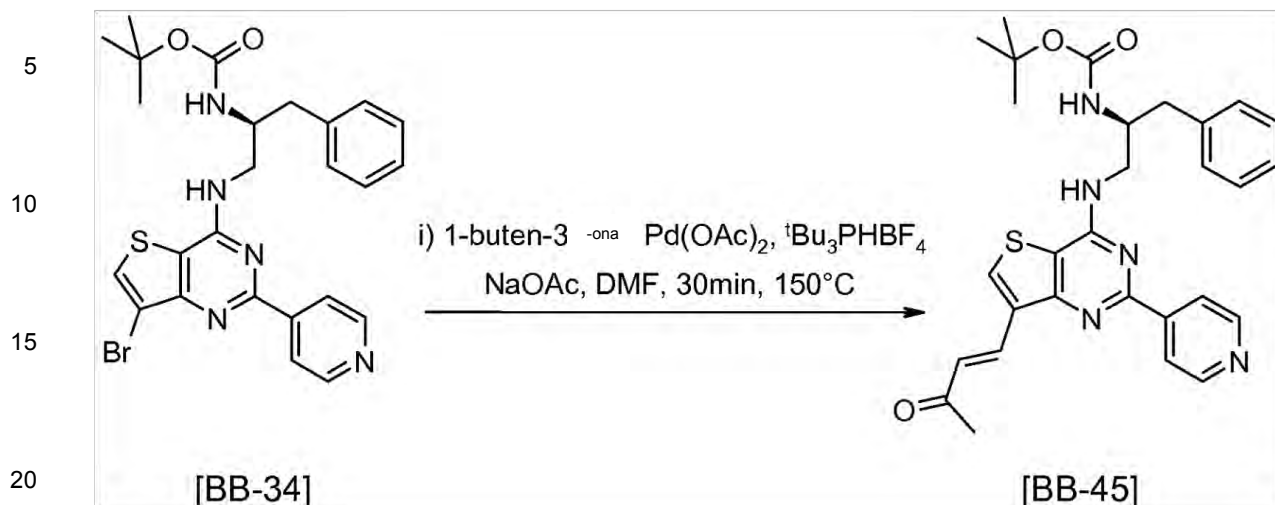
Síntesis de (E) -3- [4 - ((S) -2-amino-3-fenil-propilamino) -2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-7-il] - éster terc-butílico del ácido acrílico [BB-45]

55

[0364]

60

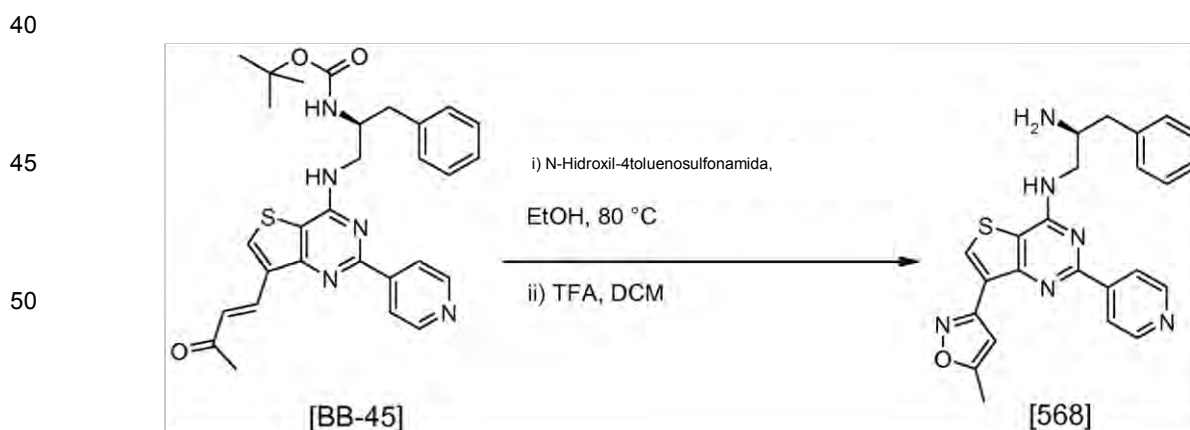
65



25 **[0365]** Un vial de microondas se cargó con [(S) -1-bencil-2- (7-bromo-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino) - etil] éster terc-butílico del ácido [BB-34] (50 mg, 0,091 mmol), acrilato de terc-butilo (27 ml, 0,182 mmol), acetato de paladio (2 mg, 0,009 mmol), tri-terc-butilfosfonio tetrafluoroborato (3 mg, 0,010 mmol), acetato de sodio (15 mg, 0,182 mmol) y DMF (1 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Después, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 2,98 min, MI: 432 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,84 (1H, s, br), 8,65 (2H, d), 8,53 (1H, s), 7,94 (2H, d), 7,78 (1H, d, J = 15 Hz), 7,34 (5H, m), 7,25 (1H, d, J = 15 Hz), 3,94 (1H, d, br), 3,62 (2H, m), 3,01 (1H, dd), 2,85 (1H, m).

35 Síntesis de (S)-N*1*-[7-(5-Metil-isoxazol-3-yl)-2-piridina-4-yl-tieno[3,2-d]pirimidina-4-yl]-3-fenil-propano-1,2-di- amina [568]

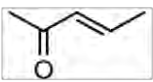
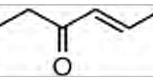
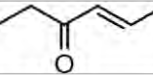
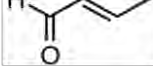
40 **[0366]**



60 **[0367]** N-hidroxi-4-toluenosulfonamida (128 mg, 0,74 mmol) se añadió a una suspensión agitada de (E) -3- [4 - ((S) - 2- Amino-3-fenil-propilamino) -2 piridina-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina-7-il] éster acrílico terc-butílico del ácido [BB-45] (90 mg, 0.166mmol) en etanol (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 ° C. Después de 2 horas la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 3,36 min, MI: 443 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 8,70 (2H, d), 8,66 (1H, s), 8,50 (1H, s, br), 8,11

(2H, d), 7,33 (5H, m), 7,24 (1H, s), 3,89 (1H, m), 3,39 (2H, m), 2,77 (2H, m), 2,55 (3H, s).

[0368] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B23:

Ex	SM	Olefina [G-146]	Reactivo	Caracterización	
569	[BB-34]		para-toluenosulfonilhidrazida	método: 5, RT: 3.33 min, MI: 442 [M+]	
570	[BB-34]		N-hidroxil-4-tolueno sulfonamida	método: 5, RT: 3.65 min, MI: 457 [M+]	
571	[BB-34]		para-toluenosulfonilhidrazida	método: 6, RT: 6.00 min, MI: 456 [M+]	1H NMR (300MHz, DMSO): 8.71 (2H, d), 8.35 (1H, s), 8.26 (1H, s,br), 8.11 (2H, d), 7.38-7.29 (5H, m), 7.09 (1H, s), 3.89 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.69 (2H, q), 1.27 (3H, t).
572	[BB-34]		N-hidroxil-4-tolueno sulfonamida	método: 5, RT: 3.02 min, MI: 429 [M+]	

5

Síntesis general de derivados de fórmula general de 2-amino-piridil-4PT32P-sustituido [G-148], [G-149], [G-150] y [G-151] (Esquema B24)

[0369] El derivado de fórmula general [G-147] 2-cloropiridilo 4PT32P estuvo implicado en una reacción de tipo Buchwald utilizando una amina adecuada, de fórmula general [G-133], un catalizador de paladio tal como Pd (dba) 2 o Pd (OAc) 2, un ligando tal como Xantphos y una base tal como NaOtBu o Cs₂CO₃ en un disolvente polar tal como dioxano o una combinación de dioxano y DMA a alta temperatura ya sea por calentamiento térmicamente o usando un reactor de microondas, para producir aminopiridil 4PT32P derivado de fórmula general [G-148], método A. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio de iones ácidos de captación-liberación, el compuesto intermedio se purificó por cromatografía en columna y los derivados de N-Boc se desprotegeron bajo condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, HCl en un disolvente tal como DCM, DCE o 1,4-dioxano o por resinas ácidas sulfónicas de captura y liberación tales como ácido tolueno sulfónico de polímero apoyado y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC. El derivado 4PT32P 2-cloropiridilo de fórmula general [G-147] estuvo implicado en una reacción de tipo Buchwald utilizando una amida adecuado, de fórmula general [G-152], un catalizador de paladio tal como Pd (dba) 2 o Pd (OAc) 2, un ligando tal como Xantphos y una base tal como NaOtBu o Cs₂CO₃ en un disolvente polar tal como dioxano o una combinación de dioxano y DMA a alta temperatura ya sea por calentamiento térmicamente o usando un reactor de microondas, para producir aminopiridil derivado 4PT32P de fórmula general [G-149], el método de B. Después de la reacción trabajar hasta, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, el compuesto intermedio se purificó por cromatografía en columna y los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, HCl en un disolvente tal como DCM, DCE o 1,4-dioxano o por resinas ácidas sulfónicas de captura y liberación tales como el ácido tolueno sulfónico soportado en polímero y el producto de reacción en bruto se purificó por Preparativo de fase inversa HPLC. El derivado 4PT32P 2-cloropiridilo de fórmula general [G-147] estuvo implicado en una reacción de tipo Buchwald utilizando una urea adecuado, de fórmula general [G-153], un catalizador de paladio tal como Pd (dba) 2 o Pd (OAc) 2, un ligando tal como 2-diciclohexilfosfino-2'- (N, N-dimetilamino) bifenilo y una base tal como NaOtBu o Cs₂CO₃ en un disolvente polar tal como dioxano o una combinación de dioxano y DMA a alta temperatura ya sea por calentamiento térmicamente o el uso de un reactor de microondas, para producir aminopiridil derivado 4PT32P de fórmula general [G-150], el método C. Después de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, el compuesto intermedio se purificó por cromatografía en columna y los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, HCl en un disolvente tal como DCM, DCE o 1,4-dioxano o por resinas ácidas sulfónicas de captura y liberación tales como ácido sulfónico tolueno de polímero apoyado y el producto de reacción en bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC. El derivado de fórmula general [G-147] 4PT32P 2-cloropiridilo estuvo implicado en una reacción de tipo Buchwald utilización de una sulfonamida adecuada, de fórmula general [G-154], un catalizador de paladio tal como Pd (dba) 2 o Pd (OAc) 2, un ligando tal como 2-diciclohexilfosfino-2'- (N, N-dimetilamino) bifenilo y una base tal como NaOtBu o Cs₂CO₃ en un disolvente polar tal como dioxano o una combinación de dioxano y DMA a alta temperatura ya sea por calentamiento térmico o el uso de un reactor de microondas, para producir aminopiridil 4PT32P derivado de fórmula general [G-151], el método de D. Después de la preparación de la reacción, por lo general mediante una extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, el compuesto intermedio se purificó por cromatografía en columna y los derivados de N-Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, HCl en un disolvente tal como DCM, DCE o 1,4-dioxano o por resinas ácidas sulfónicas de captura y liberación tales

como ácido sulfónico de tolueno polímero compatible y el producto de reacción bruto se purificó por preparativo de fase inversa HPLC

Esquema B24

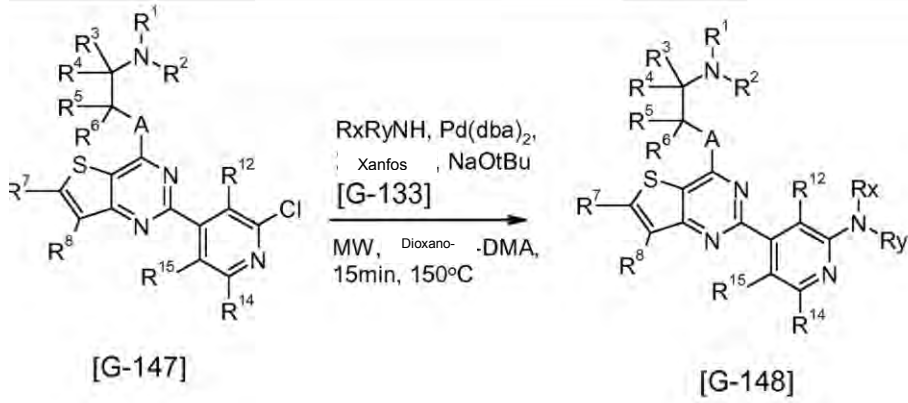
5

Método A

10

15

20



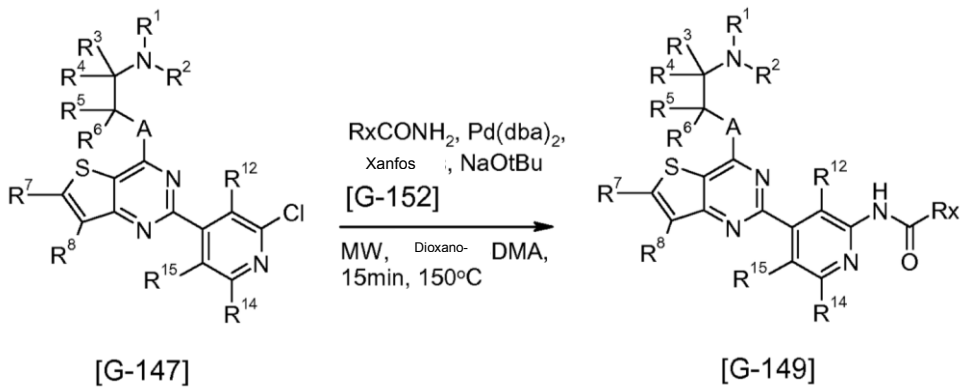
25

Método B

30

35

40



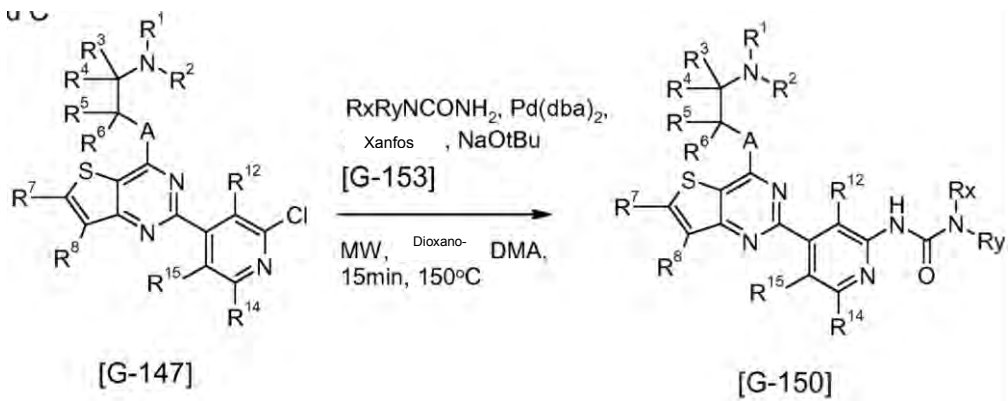
45

Método C

50

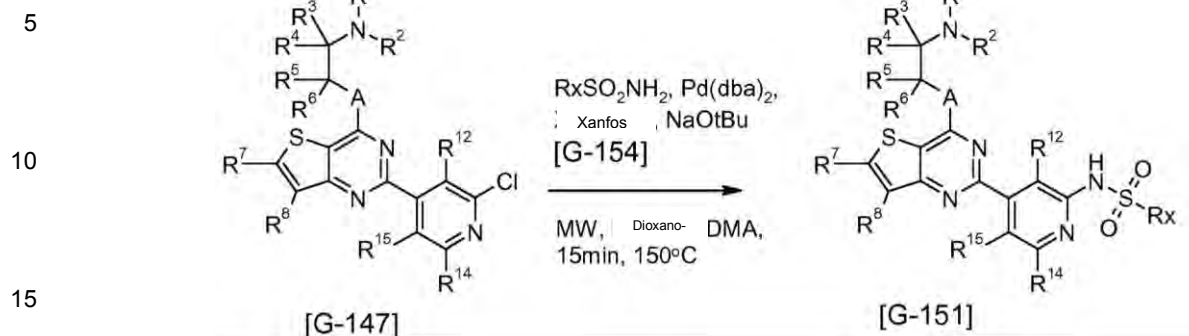
55

60



65

Método D



Método A

20

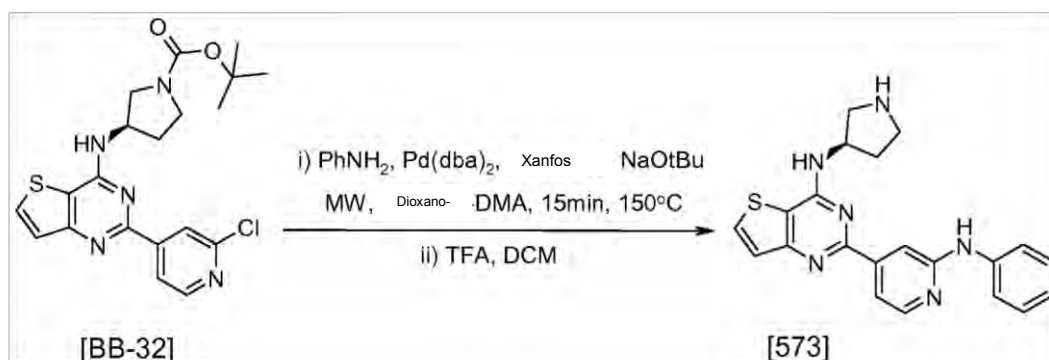
Síntesis de [2- (2-fenilamino-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-il] - (R) piroldina-3-il-amina [573]

[0370]

25

30

35



40

45

50

[0371] Un vial de microondas se cargó con (R) -3- [2- (2-cloro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino] - piroldina-1- ácido carboxílico-éster de terc-butilo [BB-32] (50 mg, 0,116 mmol), anilina (22 μ l, 0,232 mmol), Pd (dba) 2 (4 mg, 0,006 mmol), Xantphos (7 mg, 0,012 mmol), NaOtBu (23 mg, 0,232 mmol), DMA (pocas gotas) y dioxano (1 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y NH4Cl saturado (50%) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO4), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto de reacción bruto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 2,16 min, MI: 389 [M + 1]. 1H RMN (300 MHz, DMSO): 9,40 (1H, s), 8,40 (1H, d), 8,36 (1H, s), 8,27 (1H, d), 8,20 (1H, d), 7,94 (1H, s), 7,74 (2H, d), 7,67 (1H, d), 7,48 (1H, d), 7,27 (2H, t), 6,88 (1H, t), 4,94-4,85 (1H, m), 3,66 (1H, dd) , 3,39-3,19 (3H, m), 2,34-2,30 (1H, m), 2,17 a 2,10 (1H, m).

Método B

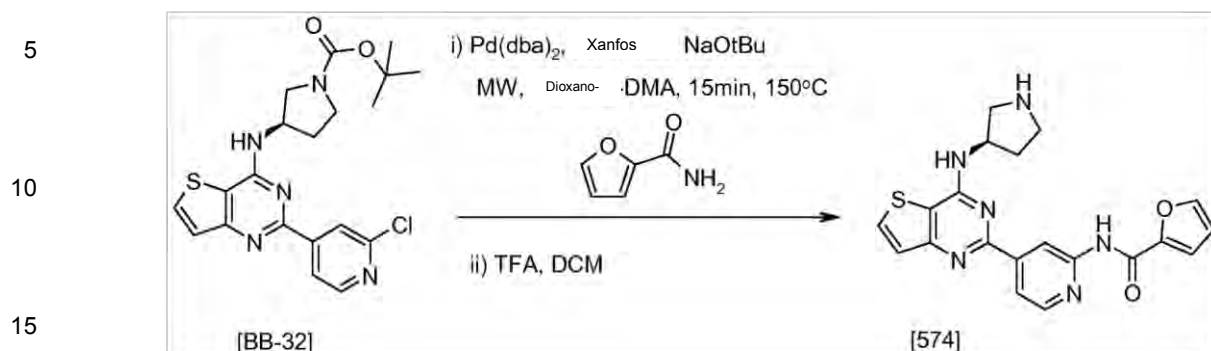
55

Síntesis de Furan-2- ácido carboxílico {4- [4 - ((R) piroldina-3-ilamino) tieno [3,2-d] pirimidina-2-il] piridina-2-il} amida del ácido [574]

[0372]

60

65

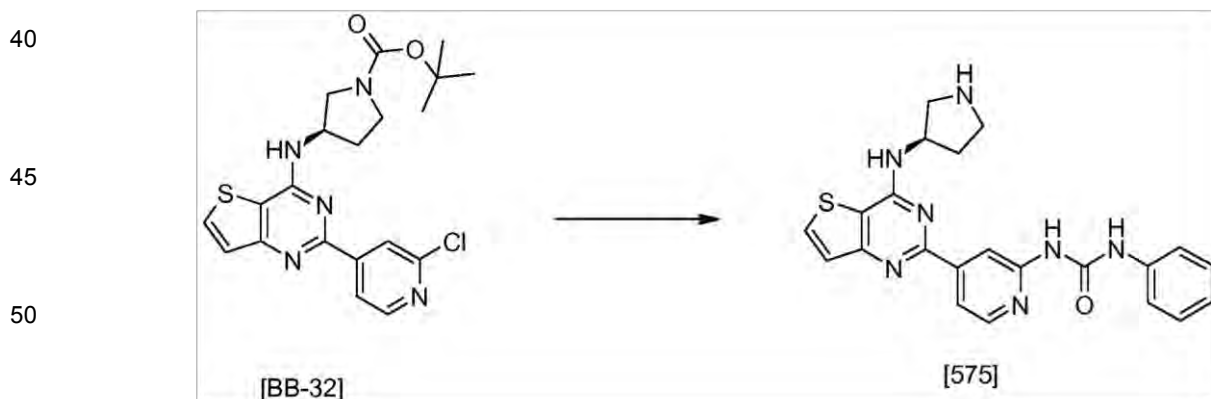


20 **[0373]** Un vial de microondas se cargó con (R) -3- [2- (2-cloro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino] -
 pirolidina -1-carboxilato de tert-butilo [BB-32] (50 mg, 0,11 mmol), furano-2-carboxamida (mg, 0,23 mmol), Pd (dba) 2
 (4 mg, 0,006 mmol), Xantphos (7 mg , 0,012 mmol), NaOtBu (23 mg, 0,23 mmol), DMA (unas gotas) y dioxano (1
 25 ml). La reacción se calentó a 150 ° C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se
 repartió entre DCM y NH₄Cl saturado (50%) y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a
 presión reducida. El producto de reacción bruto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (2 ml) fue añadida y la mezcla se
 30 agitó a 0 ° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se
 disolvió en 10% HCOOH: MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX que se lavó con MeOH y el producto se libera
 del cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de amoniaco / metanol se concentró a presión
 reducida. El producto en bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método
 LCMS: 5, RT: 3,04 min, MI: 407 [M + 1]. 1H NMR (DMSO) 9,86 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,44 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,21
 (1H, d), 8,06 (1H, dd), 7,53 (1H , d), 4,88 (1H, m), 4,52 (1H, dd), 4,04-3,97 (1H, m), 3,88-3,82 (1H, m), 3,52 (1H, dd),
 3,29 a 3,15 (3H, m), 2,34-1,89 (4H, m).

Método C

35 Síntesis de 1-fenil-3- {4- [4 - ((R) pirolidina-3-ilamino) tieno [3,2-d] pirimidina-2-il] piridina-2-il} -urea [575]

[0374]



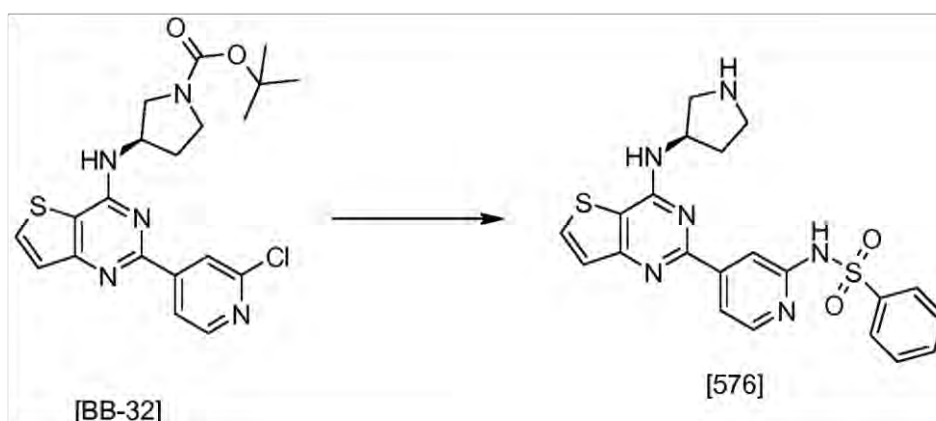
55 **[0375]** Un vial de microondas se cargó con (R) -3- [2- (2-cloro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino] -
 pirolidina-1 éster terc-butílico del ácido carboxílico [BB-32] (100 mg, 0,23 mmol), N-fenilurea (38 mg, 0,278 mmol),
 Pd (dba) 2 (11 mg, 0,012 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2 ' (N, N-dimetilamino) bifenilo (9 mg, 0,023 mmol), Cs₂CO₃
 (106 mg, 0,32 mmol), DMA (unas gotas) y dioxano (0,5 ml). La reacción se calentó a 180 ° C durante 10 minutos
 60 bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y NH₄Cl (50%) y la fase orgánica
 recogida a continuación, se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el
 cartucho con una solución de amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoniaco se concentró a presión
 reducida y el producto bruto se disolvió HCl 4 N: dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La
 mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 10% HCOOH: MeOH y se
 65 cargó sobre un cartucho SCX que se lavó con MeOH y el producto se libera del cartucho con una solución de
 amoniaco 2 M / metanol. El eluyente de amoniaco / metanol se concentró a presión reducida. El producto en bruto
 se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 3,05 min, MI:

432 [M + 1]. ¹H RMN (MeOD) 8,46 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,36 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,96 (1H, dd), 7,53 (2H, dd), 7,49 (1H, d), 7,33 (2H, t), 7,08 (1H, t), 5,04 (1H, m), 3,87 (1H, d), 3,63-3,45 (3H, m), 2,58-2,49 (1H, m), 2,40-2,29 (1H, m).

Método D

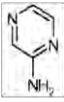

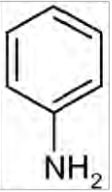
Síntesis de N- {4- [4 - ((R) pirolidina-3-ilamino) tieno [3,2-d] pirimidina-2-il] piridina-2-il} bencenosulfonamida [576]

[0376]





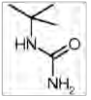

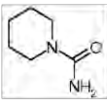
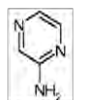
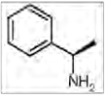
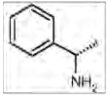
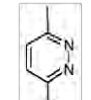
[0377] Un vial de microondas se cargó con (R) -3- [2- (2-cloro-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ilamino] -pirolidina-1 éster carboxílico de tert-butilo [BB-32] (100 mg, 0,23 mmol), bencenosulfonamida (44 mg, 0,278 mmol), Pd (dba) 2 (11 mg, 0,012 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N , N-dimetilamino) bifenilo (9 mg, 0,023 mmol), Cs₂CO₃ (106 mg, 0,32 mmol), DMA (pocas gotas) y dioxano (0,5 ml). La reacción se calentó a 180 ° C durante 10 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y NH₄Cl (50%) y la fase orgánica recogida a continuación, se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de metanol / amoníaco se concentró a presión reducida y el producto bruto se disolvió HCl 4 N: dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en 10% HCOOH: MeOH y se cargó sobre un cartucho SCX que se lavó con MeOH y el producto se libera del cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de amoníaco / metanol se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por Preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 5, RT: 2,74 min, MI: 453 [M + 1]. ¹H NMR (DMSO) 8,41 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,10 (1H, d), 7,92-7,89 (2H, m), 7,75 (1H, dd), 7,55-7,50 (5H, m) , 4,85-4,80 (1H, m), 3,60 (1H, dd), 3,43-3,25 (3H, m), 2,38-2,31 (1H, m), 2,19 a 2,11 (1H, m).

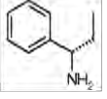
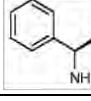
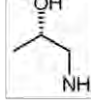
[0378] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con la síntesis general que se muestra en el Esquema B24:

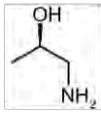
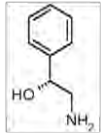

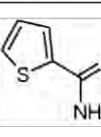
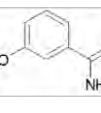
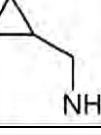
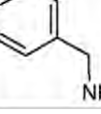
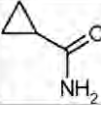
Ejemplo	Método	SM	Amina	Caracterización	
577	A	[BB-32]		método: 5, RT: 1.85 min, MI: 391 [M+1]	
578	B	[BB-32]		método: 5, RT: 2.78 min, MI: 411 [M+1]	¹ H NMR (DMSO, 300MHz): 9.15 (1H, s), 8.49 (2H, d), 8.30 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.07 (1H, d), 7.97 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.54 (1H, d), 6.71 (1H, dd), 4.90-4.88 (1H, m), 3.55 (1H, dd), 3.31-3.15 (3H, m), 2.37-2.30 (1H, m), 2.15 (1H, m)
579	A	[BB-31]		método: 5, RT: 2.81 min, MI: 407 [M+1]	¹ H NMR (MeOD, 300MHz): 8.32 (2H, s), 8.11 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.53 (2H, dd), 7.45 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.27 (2H, t), 6.95 (1H, t), 4.90 (1H, m), 3.73 (1H, dd), 3.56-3.29 (3H, m), 2.51-2.44 (1H, m), 2.32-2.30 (1H, m).

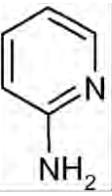
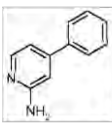
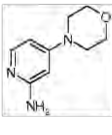
ES 2 575 143 T3

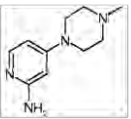

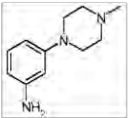

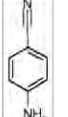
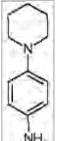
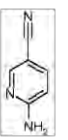
580	A	[BB-31]		método: 5, RT: 4.37 min, MI: 409 [M+1]	1H NMR (MeOD, 300MHz): 8.85 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.29 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.11 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.91-7.88 (3H, m), 7.68 (1H, d), 7.50 (1H, d), 4.93-4.87 (1H, m), 3.78 (1H, dd), 3.62-3.43 (3H, m), 2.56-2.45 (1H, m), 2.40-2.30 (1H, m)
-----	---	---------	---	--	--

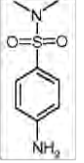
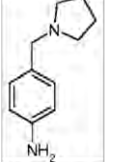
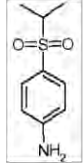
Ejemplo	Método	SM	Amina	Caracterización	
581	C	[BB-32]		método: 7, RT: 1.90 min, MI: 384 [M+1]	1H NMR (MeOD, 300MHz): 8.84 (1H, s), 8.31 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 4.92-4.89 (1H, m), 3.54 (1H, dd), 3.23-3.20 (1H, m), 3.15-3.10 (2H, m), 3.08 (6H, s), 2.41-2.37 (1H, m), 2.09-2.02 (1H, m).
582	C	[BB-32]		método: 7, RT: 3.40 min, MI: 412 [M+1]	1H NMR (MeOD, 300MHz): 8.25 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 4.93-4.89 (1H, m), 3.51 (1H, Cdd), 3.18-3.09 (2H, m), 2.41-2.37 (1H, m), 2.07-2.05 (1H, m), 1.43 (9H, s).
583	C	[BB-32]		método: 7, RT: 2.26 min, MI: 370 [M+1]	1H NMR (MeOD, 300MHz): 8.27 (1H, d), 8.04 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 4.93-4.89 (1H, m), 3.48 (1H, dd), 3.26-3.22 (1H, m), 3.12-3.08 (1H, m), 3.04 (1H, dd), 2.90 (3H, s), 2.41-2.34 (1H, m), 2.06-1.99 (1H, m).
584	C	[BB-32]		método: 7, RT: 2.48 min, MI: 424 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 9.15 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.19 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.51 (1H, d), 4.79-4.75 (1H, m), 3.45-3.44 (2H, m), 3.21 (1H, dd), 3.07-3.02 (4H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 2.02-1.97 (1H, m), 1.60-1.50 (2H, m), 1.49-1.41 (4H, m), 1.40-1.35 (2H, m).
585	A	[BB-39b]		método: 5, RT: 2.41 min, MI: 409 [M+1]	1H NMR (MeOD, 300MHz): 9.52 (1H, d), 8.49 (1H, s), 8.30 (1H, dd), 8.20 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.47 (1H, d), 4.95-4.88 (1H, m), 3.76 (1H, dd), 3.61-3.50 (3H, m), 2.53-2.46 (1H, m), 2.36-2.31 (1H, m).
586	A	[BB-32]		método: 6, RT: 5.68 min, MI: 417 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.39 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.43 (d, 3H)
587	H			método: 6, RT: 5.7 min, MI: 417 [M+1]	
588	A	[BB-32]		método: 6, RT: 5.22 min, MI: 405 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.46 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.09 (m, 1H)

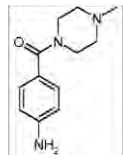
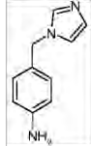
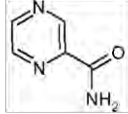
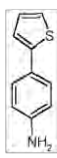

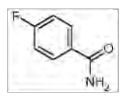
Ejemplo	Método	SM	Amina	Caracterización	
589	A	[BB-32]		método: 6, RT: 5.93 min, MI: 431 [M+1]	1H NMR (DMSO, 300MHz): 8.31 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.76 (q, 2H), 0.90 (t, 3H)
590	A	[BB-32]		método: 6, RT: 5.95 min, MI: 431 [M+1]	
591	A	[BB-32]			

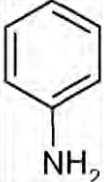
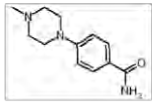
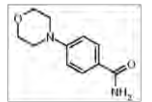
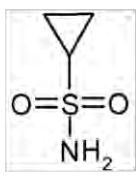
592	A	[BB-32]			
593	A	[BB-32]		método: 6, RT:5.49min, MI: 433 [M+1]	
594	A	[BB-32]		método:5, RT: 1.8min, MI: 353 [M+1]	
595	B	[BB-32]		método:5, RT:5.41min, MI: 423 [M+1]	
596	B	[BB-32]		método:5, RT:5.61min, MI: 447 [M+1]	
597	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.61 min, MI: 367 [M+1],	
598	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.82 min, MI: 403 [M+1],	
599	B	[BB-32]		método: 10, RT: 1.52 min, MI: 381 [M+1],	

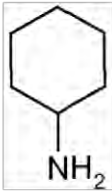
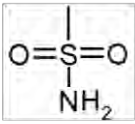
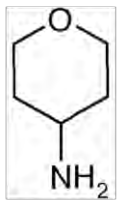

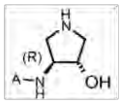
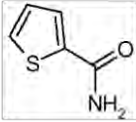
Ejemplo	Método	SM	Amina	Caracterización	
600	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.53 min, MI: 390 [M+1],	
601	A	[BB-32]		método: 10, RT: 2.26 min, MI: 466 [M+1],	
602	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.39 min, MI: 475 [M+1],	

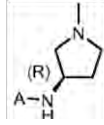
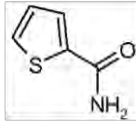
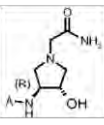
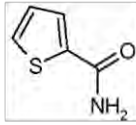
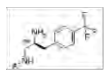
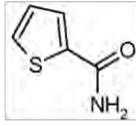
603	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.28 min, MI: 488 [M+1],	
604	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.71 min, MI: 415 [M+1],	
605	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.44 min, MI: 487 [M+1],	
606	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.76 min, MI: 414 [M+1],	
607	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.86 min, MI: 414 [M+1],	
608	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.45 min, MI: 472 [M+1],	
609	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.71 min, MI: 415 [M+1],	

Ejemplo	Método	SM	Amina	Caracterización	
610	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.89 min, MI: 496 [M+1],	
611	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.39 min, MI: 472 [M+1],	
612	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.85 min, MI: 496 [M+1],	

613	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.35 min, MI: 529 [M+1],	
614	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.35 min, MI: 469 [M+1],	
615	B	[BB-32]		método: 10, RT: 1.60 min, MI: 419 [M+1],	
616	A	[BB-32]		método: 10, RT: 2.28 min, MI: 471 [M+1],	
617	A	[BB-32]		método: 10, RT: 2.33 min, MI: 471 [M+1],	
618	A	[BB-32]		método: 10, RT: 1.90 min, MI: 435 [M+1],	

Ejemplo	Método	SM	Amina	Caracterización	
619	A	[BB-39b]		método: 5, RT: 3.05 min, MI: 407 [M+1]	1H NMR (MeOD) 8.10 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.67 (2H, dd), 7.47 (1H, d), 7.33-7.24 (3H, m), 7.01 (1H, t), 4.95-4.89 (1H, m), 3.76 (1H, dd), 3.64-3.55 (1H, m), 3.50-3.40 (1H, m), 2.53-2.44 (1H, m), 2.37-2.31 (1H, m).
620	B	[BB-32]		método: 10, RT: 1.49 min, MI: 515 [M+1],	
621	B	[BB-32]		método: 10, RT: 1.93 min, MI: 502 [M+1],	
622	D	[BB-32]		método: 7, RT: 2.28 min, MI: 417 [M+1]	1H NMR (MeOD) 8.38 (1H, s), 8.17 (1H, d), 8.07 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 4.99-4.97 (1H, m), 3.86 (1H, dd), 3.62-3.56 (1H, m), 3.50-3.46 (2H, m), 2.89-2.86 (1H, m), 2.58-2.51 (1H, m), 2.37-2.32 (1H, m), 1.19-1.16 (2H, m), 1.03-0.99 (2H, m).

623	A	[BB-32]		método:7, RT: 2.21 min, MI: 395 [M+1]	1H NMR (MeOD) 7.99 (2H, d), 7.48 (1H, s), 7.41 (2H, d), 4.92-4.89 (1H, m), 3.70-3.65 (1H, m), 3.52 (1H, dd), 3.31-3.29 (1H, m), 3.20-3.13 (2H, m), 2.40-2.36 (1H, m), 2.09-2.04 (3H, m), 1.81-1.78 (2H, m), 1.68-1.66 (1H, m), 1.48-1.41 (2H, m), 1.30-1.26 (3H, m).
624	D	[BB-32]		método:7, RT: 2.07 min, MI: 391 [M+1]	1H NMR (MeOD) 8.29 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.07 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.49 (1H, d), 5.01-4.95 (1H, m), 3.86 (1H, dd), 3.63-3.57 (1H, m), 3.52-3.47 (2H, m), 3.20 (3H, s), 2.59-2.51 (1H, m), 2.38-2.32 (1H, m).
625	A	[BB-32]		método:7, RT: 1.60 min, MI: 397 [M+1]	1H NMR (MeOD) 8.03 (1H, d), 8.00 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 4.96-4.94 (1H, m), 4.00-3.94 (3H, m), 3.65-3.55 (3H, m), 3.40-3.34 (2H, m), 3.29-3.19 (1H, m), 2.45-2.38 (1H, m), 2.16-2.13 (1H, m), 2.03-2.00 (2H, m), 1.61-1.54 (2H, m).
626	A	[BB-32]		método: 5, RT: 1.87 min, MI: 355 [M+1]	
627		H		método: 10, RT: 1.67 min, MI: 440 [M+1],	

Ejemplo	Método	SM	Amina	Caracterización	
628		H		Método: 10, RT: 1.84 min, MI: 437 [M+1],	
629		H		Método: 10, RT: 1.62 min, MI: 496 [M+1],	
630				Método: 10, RT: 2.56 min, MI: 555 [M+1],	

Síntesis de 2 - ((R) -3- [2- (2-fenilamino-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4ilamino] pirolidina-1-il) acetamida [631]
[0379]

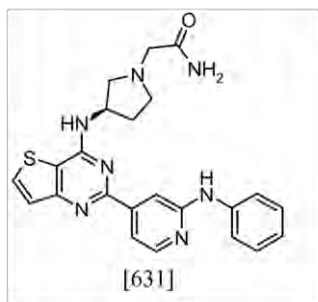
5

10

15

5

10



15 **[0380]** Un tubo sellado que contiene [2- (2-fenilamino-piridina-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-il) - (R) pirolidina-3-il-
 amina [573] (261 mg, 0,67 mmol) se cargó con yodoacetamida (150 mg, 0,81 mmol), carbonato de cesio (0,88 g, 2,7
 mmol) y acetonitrilo (7,0 ml) se calentó a 70 ° C hasta que se completó. Partición entre diclorometano y se sentó ac.
 NaHCO₃, separación de la capa orgánica, el secado (MgSO₄), la filtración, la concentración y la purificación por RP-
 HPLC, gradiente de acetonitrilo / agua proporcionó el compuesto del título como un sólido (106 mg, rendimiento
 20 35%) de color amarillento. HPLC: Método: 10, RT: 1,61 min, MI: 446 [M + 1].

Síntesis general de sustituido 4-amino-2-pirazolilo-4-il-tieno [3,2-d] pirimidina de fórmula general [F-156] (Esquema B25)

25 **[0381]** Un derivado de amida de ácido 4,5-sustituido-3-amino-tiéfeno-2-carboxílico de fórmula general [G-107] se
 somete a una reacción de ciclación con un derivado de aldehído de pirazol de fórmula general [G-157] en presencia
 de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano en un disolvente adecuado tal como metanol. La reacción se lleva a cabo
 convenientemente a una temperatura elevada, por ejemplo 140 ° C en un reactor de microondas durante 20 minutos.
 aromatización completa se logra posteriormente con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona en un disolvente adecuado
 30 tal como diclorometano a temperatura ambiente, a la 6, 7 rendimiento - sustituido 2-pirazolilo-4-il-tieno [3,2- d]
 pirimidina-4-ol, de fórmula general [G-155]. El correspondiente 6, 7 sustituido con 2-pirazolilo-4-il-tieno [3,2-d]
 pirimidina-4-ol, de fórmula general [G-155] se hizo reaccionar con cloruro de 2,4,6- triisopropilbencenosulfonilo - en
 un disolvente aprótico polar tal como DMA, DMF, NMP con una base de alquilamina terciaria, tal como Et₃N, DIPEA
 o NMM y una cantidad catalítica de DMAP y crudo utilizado y se hace reaccionar adicionalmente con un derivado
 35 amino primario o secundario, de fórmula general [G- 117]. Después de la reacción, por lo general mediante una
 extracción líquido-líquido o purificación por intercambio iónico ácido de captación-liberación, los derivados de N-
 Boc se desprotegeron en condiciones ácidas con un ácido fuerte tal como TFA, TCA, ácido metanosulfónico, HCl o
 H₂SO₄ en una disolvente tal como DCM, DCE, THF, EtOH o MeOH y el producto de reacción en bruto se purificó por
 preparativo de fase inversa HPLC.

40

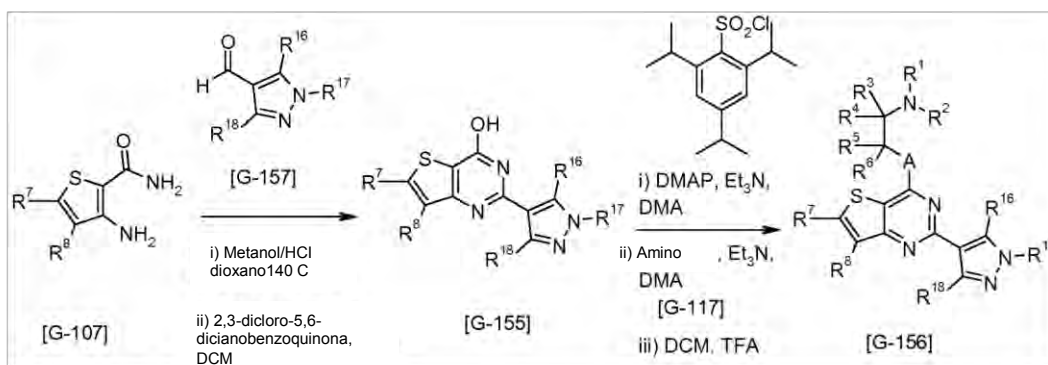
Esquema B25

[0382]

45

50

55

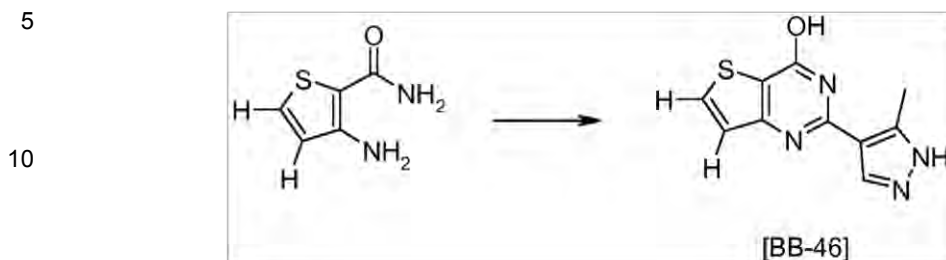


60

65

Síntesis de 2- (5-metil-1H-pirazol-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-46]

[0383]



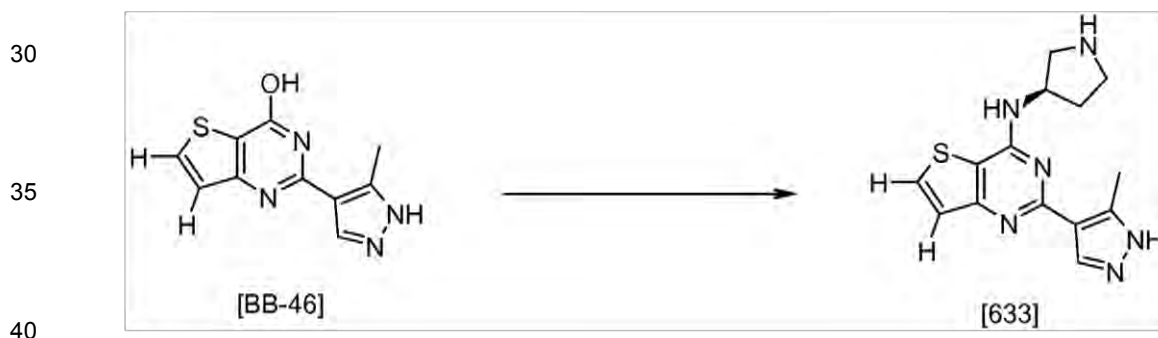
15

[0384] Un vial de microondas se cargó con amida de 3-amino-tiofeno-2-carboxílico (0,25 g, 1,76 mmol), 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (165 mg, 1,5 mmol), cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (7 l, 0,03 mmol) y metanol (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 140 ° C durante 20 minutos bajo irradiación de microondas. Después de la terminación, la mezcla se concentró a presión reducida. A una solución del producto en bruto en diclorometano (3 ml) se añadió 2, 3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (440 mg, 1,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la terminación, el precipitado formado se filtró y se lavó con metanol. El residuo se utilizó sin ninguna purificación adicional en la siguiente etapa. método LCMS: 8, RT: 2,48 min, MI: 233 [M + 1]. 1H NMR (DMSO) 12,38 (1H, br s), 8,36 (1H, s), 8,16 (1H, d), 7,35 (1H, d), 2,56 (3H, s).

20

25 Síntesis de [2- (5-metil-1H-pirazol-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-il] - (R) piroolidina-3-il-amina [633]

[0385]



45

[0386] A una solución de 2- (5-metil-1H-pirazol-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-46] (0,28 mg, 1,2 mmol) en DMA (10 ml) se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (438 mg, 1,45 mmol), trietilamina (0,34 ml, 2,4 mmol) y DMAP (16 mg, 0,12 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después (R) - (+) - 1-Boc-3-aminopirrolidina (220 mg, 1,2 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml) y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto de reacción bruto se disolvió en DCM (5 ml) y TFA (2 ml) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación, la mezcla se cargó en un cartucho SCX-2 y se lavó con metanol. El producto fue lanzado desde el cartucho con una solución de amoníaco 2 M / metanol. El eluyente de amoníaco / metanol se concentró a presión reducida seguida de trituración en éter y el producto bruto se purificó por preparativo HPLC(método B) para dar el compuesto del título. Método LCMS: 6, RT: 3,80 min, MI: 301 [M + 1].

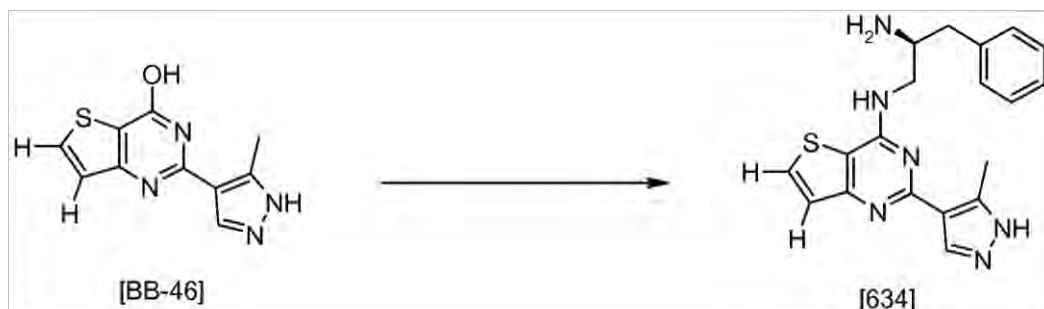
50

55

[0387] N * 1 * - [2- (5-metil-1H-pirazol-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-il] -3- (S) -fenil-propano 1,2-diamina [634] se preparó de acuerdo con el procedimiento anterior a partir de 2- (5-metil-1H-pirazol-4-il) tieno [3,2-d] pirimidina-4-ol [BB-46] y (S)-(-1-aminometil-2-fenil-etil) éster terc-butílico del ácido carbámico para dar el compuesto del título. Método de LCMS: 6, RT: 3,65 min, MI: 365 [M + 1].

60

65



15

VI. Biología

20

[0388] PKCi IC50 Ensayo

25

[0389] Los ensayos se basan en la capacidad de la PKC para fosforilar un sustrato peptídico disponible en el mercado in vitro.

30

El sustrato peptídico es FAM-PKCε pseudopéptido péptido derivado, y comprende la secuencia de aminoácidos 5FAM-ERM RP RK R QGSVRRRV-NH₂. Recombinante, PKC humana de longitud completa expresada en células de insecto SF₂1 también está disponible comercialmente. Recombinante, PKC quinasa humana-dominio se expresó y se purificó en casa.

35

[0390] El procedimiento siguiente explica cómo se obtienen las curvas de respuesta de dosis para los inhibidores de la PKC. La pantalla descrita es para un formato de 384 bien pero el ensayo se puede adaptar a 1536 u otros formatos como sea necesario.

40

[0391] Los compuestos a ensayar se disuelven en 100% DMSO. Los compuestos se diluyen como se requiere para dar una concentración final de 4% de DMSO (v / v) en el ensayo. 1 ml se sembraron en 384 placas de ensayo de fondo plano bajo vinculante así negras que se utilizan inmediatamente. Las diluciones y adiciones de compuesto a placas de ensayo se llevaron a cabo utilizando sistemas de manipulación de líquido de Matrix WellMate® y Matrix PlateMate® Plus.

45

[0392] En el día de la pantalla de PKCi / solución de trabajo de sustrato y solución de trabajo de ATP, se preparan en tampón que contenía 20 mM Tris-HCl pH 7,5, 10 mM de MgCl₂, 0,01% de Triton X100, 250 μM de EGTA y DTT 1 mM. La concentración final de PKC utilizado varía en función del lote de proteína, pero es típicamente 15pm. La concentración final de sustrato peptídico en el ensayo es 100 nM. ATP se utiliza a una concentración final de 150 μM o 25 μM en los ensayos que contienen longitud completa o PKC quinasa-dominio, respectivamente, que corresponde a cinco veces o igual a la KMAPP para ATP para cada enzima, respectivamente. La concentración de tampón final en el ensayo es de 18 mM Tris-HCl pH 7,5, 9 mM MgCl₂, 0,009% Triton X100, 225 μM y EGTA 0,9 mM de DTT. Controles pertinentes se incluyen, es decir, sin compuesto y sin enzima. 5 μl PKCi / sustrato en la solución de trabajo 30 pM y 200 nM, respectivamente, se añade a los pocillos, seguido de solución de trabajo de 4 μl ATP 375 μM en o 62,5 mM de longitud completa o PKC quinasa dominio respectivamente, usando una pipeta de 16 Matrix canal. La reacción se deja incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente, antes de la reacción se detiene y se desarrolló mediante la adición de reactivo de desarrollo IMAPTM 20 ml (Molecular Devices). reactivo de desarrollo IMAP consiste en 0,25% (v / v) IMAP reactivo de unión progresiva, 17% (v / v) IMAP progresiva tampón de unión A y 3% (v / v) IMAP progresiva tampón de unión B. Las placas se incuban entonces durante 2 horas a temperatura ambiente antes de leer usando un lector de placas apropiadas, por ejemplo, un analista de Molecular Devices HT o una Pherastar BMG. Las placas se leen usando un protocolo de polarización de fluorescencia con excitación a 485 nm y emisión a 530 nm, y el espejo dicroico a 505 nm.

50

[0393] Los valores de porcentaje de inhibición se calcularon a partir de valores de polarización de fluorescencia, utilizando el compuesto no y no hay valores de control de la enzima como 0% y 100% de inhibición, respectivamente. Determinación de CI50 se realizó con el software ExcelFit (IDBS) mediante ajuste de la curva 205. Factores Z' se determinan para cada plato probado y están todos por encima de 0,5.

55

Resultos

60

[0394] Los datos biológicos para los compuestos de ejemplo se presenta en la siguiente tabla. Actividades, se establecen de la siguiente manera:

65

IC50 en el ensayo IMAP contra PKCi de larga duración en ATP de 150 μM:

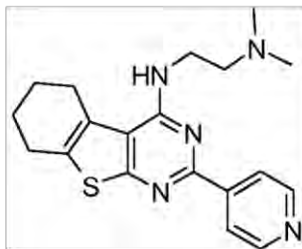
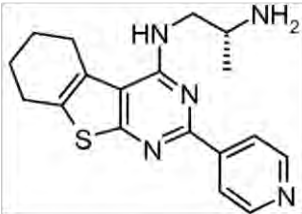
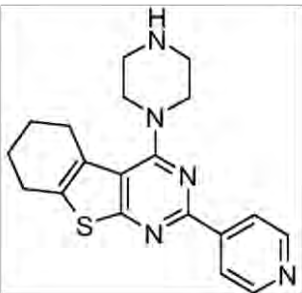
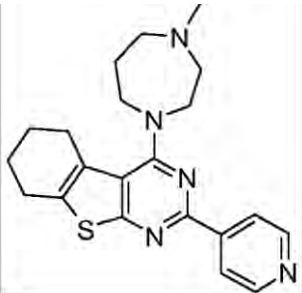
A = <100 nM
 B = 100 nM a 1000 nM
 C = 1.000 nM a 10.000 nM
 D = 10.000 nM a 40.000 nM

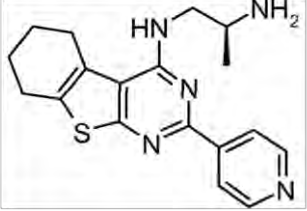
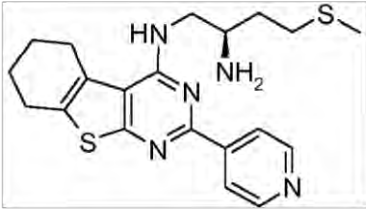
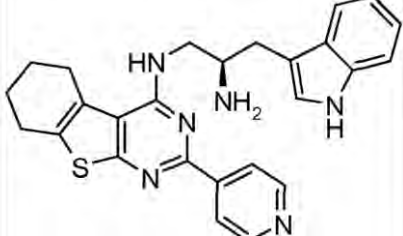
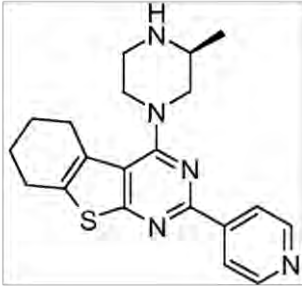
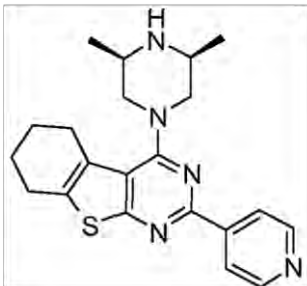
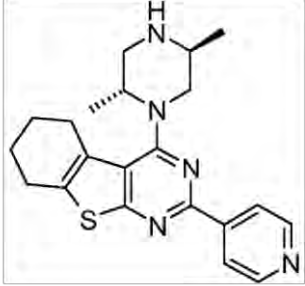
5

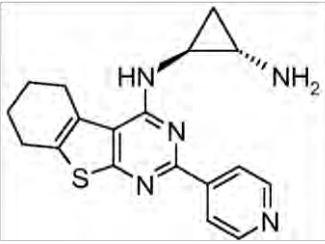
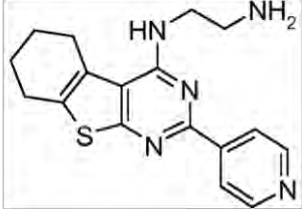
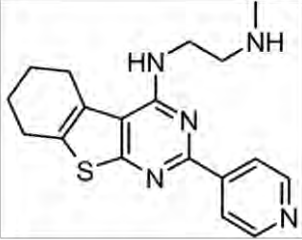
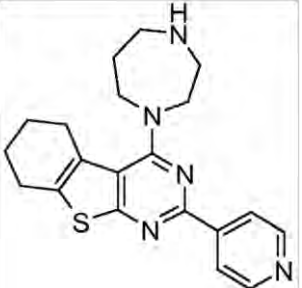
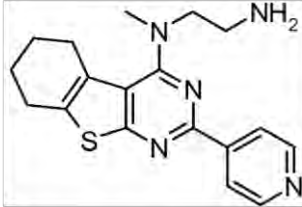

IC50 en el ensayo IMAP contra el dominio de quinasa PKCi en ATP 25 µM:

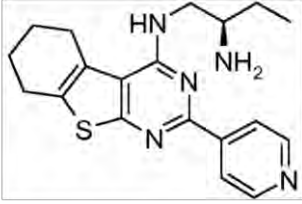
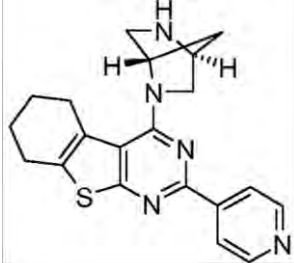
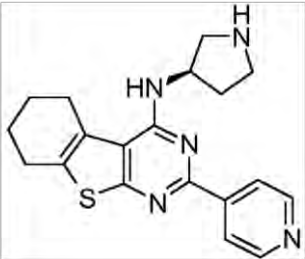
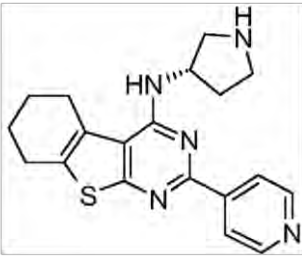
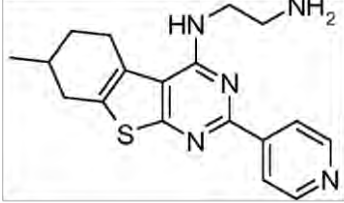
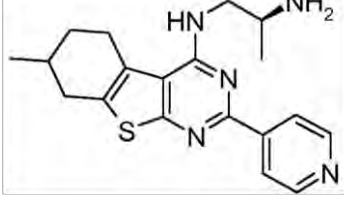
A* = <100 nM
 B* = 100 nM a 1000 nM
 C* = 1000 nM a 10.000 nM
 D* = 10.000 nM a 40.000 nM

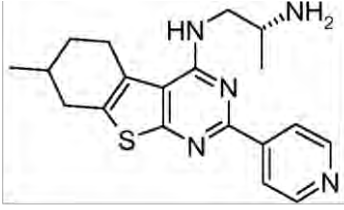
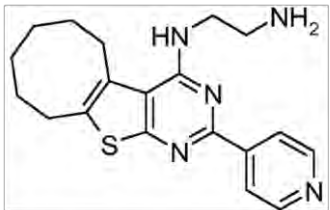
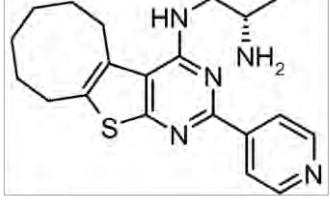
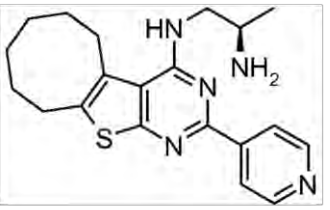
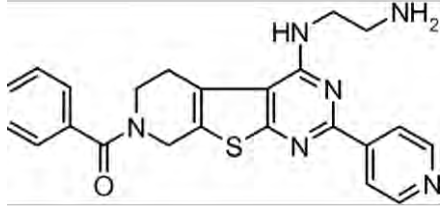
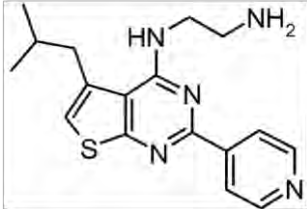
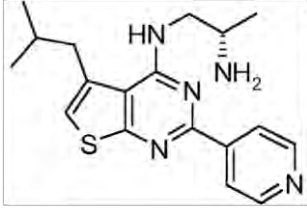
10

Ex	Actividad	Estructura	Nombre
1	C*		N,N-Dimetil-N'-(2-piridina-4-il-5,6,7,8- tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2, 3-d]pirimidina-4- il)-etano-1,2-diamina
2	B*		(R)-N*1*-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-te trahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1, 2-diamina
3	B*		4-Piperazinaaaa-1-il-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2, 3-d]pirimidina
4	B*		4-(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-2-piridina-4-il-5, 6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3- d]pirimidina

5	A*		<p>(S)-N*1*-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-te trahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1, 2-diamina</p>
6	C*		<p>(R)-4-Metilsulfanil-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- il)-butano-1,2-diamina</p>
7	C*		<p>(R)-3-(1H-Indol-3-il)-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- il)-propano-1,2-diamina</p>
8	B*		<p>4-((S)-3-Metil-Piperazinaaaa-1-il)-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina</p>
9	C*		<p>4-((3R,5S)-3,5-Dimetil-Piperazinaaaa-1-il)-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4, 5]tieno[2,3-d]pirimidina</p>
10	C*		<p>4-((2R,5S)-2,5-Dimetil-Piperazinaaaa-1-il)-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4, 5]tieno[2,3-d]pirimidina</p>

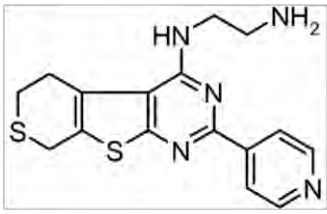
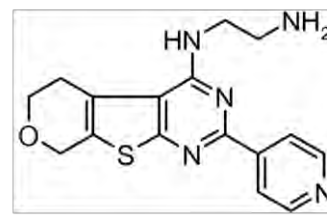
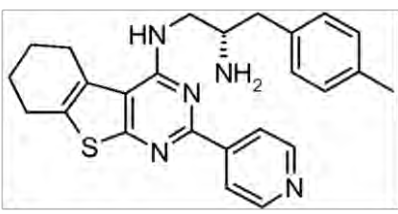
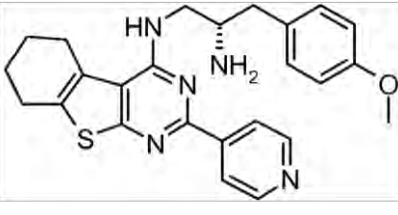
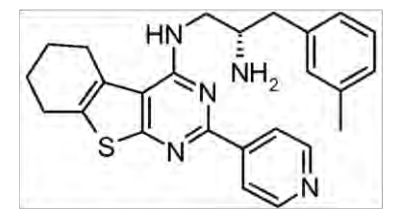
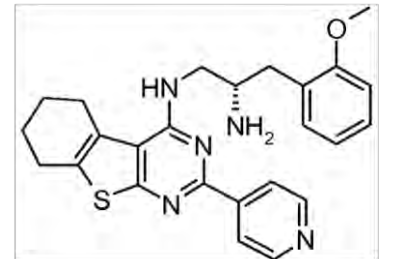
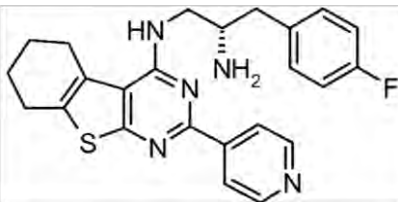
11	D*		<p>(1S,2S)-N-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-ciclopropano-1,2-diamina</p>
12	B		<p>N*1*-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina</p>
13	B*		<p>N-Metil-N'-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d] pirimidina-4-il)-etano-1, 2-diamina</p>
14	B*		<p>4-[1,4]Diazepan-1-il-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina</p>
15	B*		<p>N*1*-Metil-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6,7,8- tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- il)-etano-1,2-diamina</p>
16	C*		<p>(R)-4-Metil-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6,7,8- tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- il)-pentano-1,2-diamina</p>

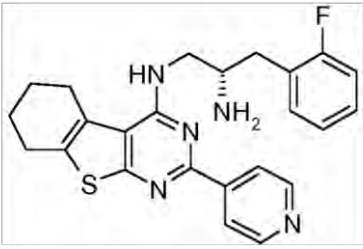
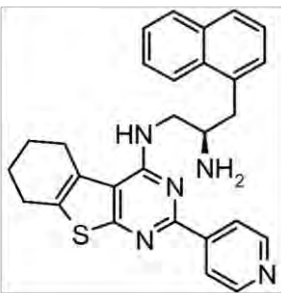
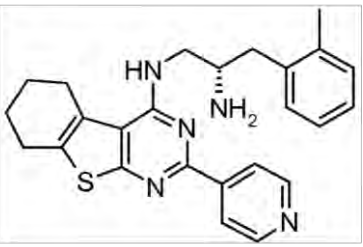
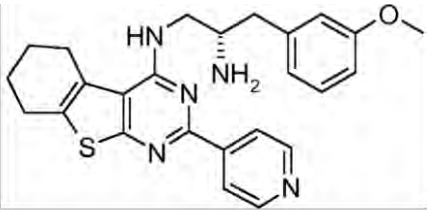
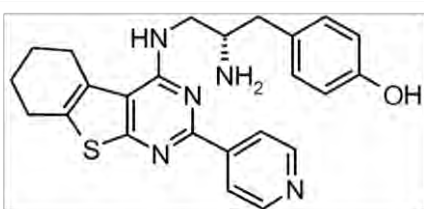
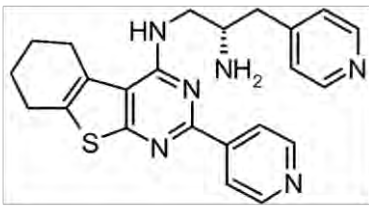
17	C*		<p>(R)-N*1*-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-te trahidrobenczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-butano-1, 2-diamina</p>
18	B*		<p>4-(1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benczo[4, 5]tieno[2,3-d]pirimidina</p>
19	B*		<p>(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benczo[4, 5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
20	C*		<p>(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benczo[4, 5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-(S)-pirolidina-3-il-amina</p>
21	B*		<p>N*1*-(7-Metil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-etano-1, 2-diamina</p>
22	C*		<p>(S)-N*1*-(7-Metil-2-piridina-4-il-5,6,7,8- tetrahydro-benczo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- il)-propano-1,2-diamina</p>

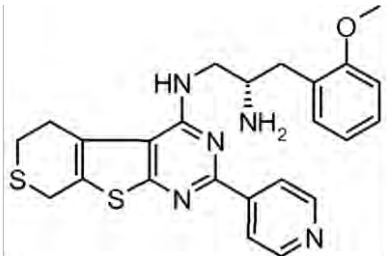
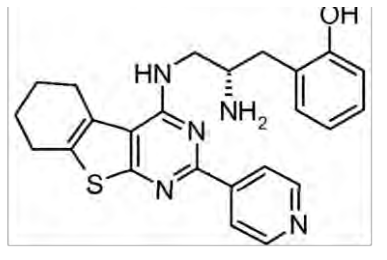
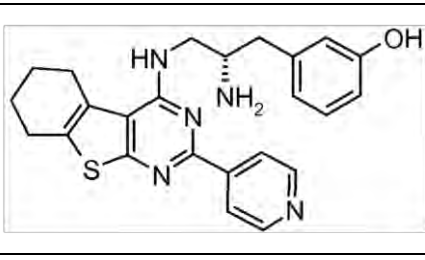
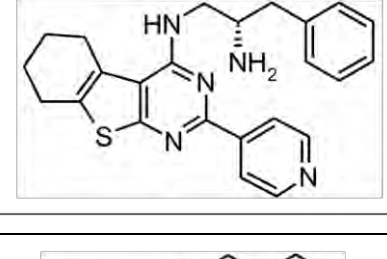
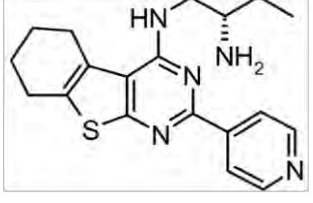
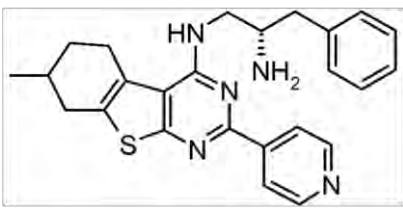

23	C*		(R)-N*1*-(7-Metil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
24	B*		N*1*-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8,9,10-hexahidro-11-tia-1,3-diaza-cicloocta[a]inden-4-il)-etano-1,2-diamina
25	C*		(S)-N*1*-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8,9,10-hexahidro-11-tia-1,3-diaza-cicloocta[a]inden-4-il)-propano-1,2-diamina
26	C*		(R)-N*1*-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8,9,10-hexahidro-11-tia-1,3-diaza-cicloocta[a]inden-4-il)-propano-1,2-diamina
27	D		[4-(2-Amino-Etilamino)-2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-7-il]-fenilmetanona
28	B*		N*1*-(5-Isobutil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina
29	B*		(S)-N*1*-(5-Isobutil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina

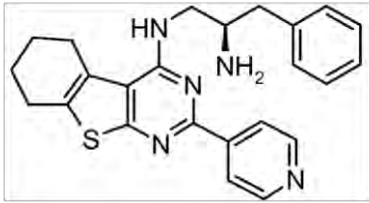
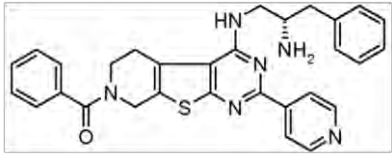
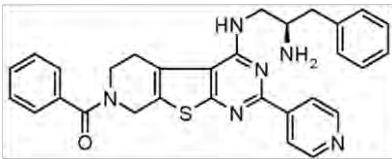

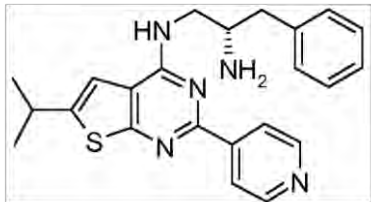
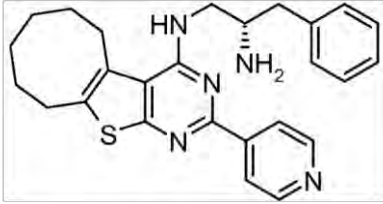


30	C*		(R)-N*1*-(5-Isobutil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
31	C*		(S)-N*1*-(5-Etil-6-Metil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
32	D*		(R)-N*1*-(5-Etil-6-Metil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
33	C*		N*1*-(6-Etil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina
34	C*		(S)-N*1*-(6-Etil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
35	C*		(R)-N*1*-(6-Etil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
36	B*		N*1*-(5,6-Dimetil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina


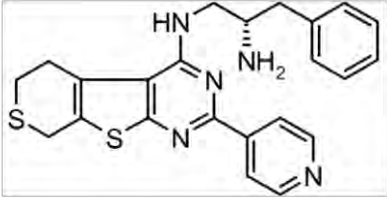
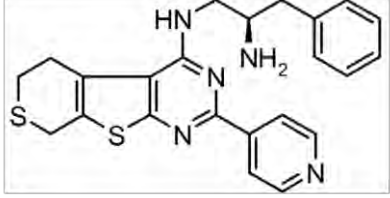
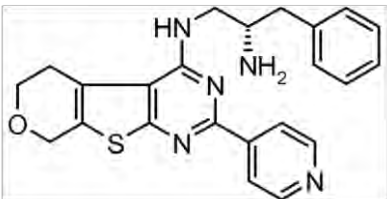
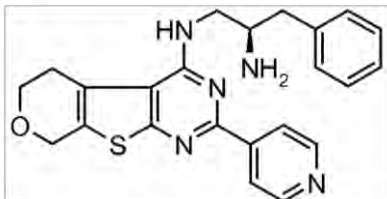
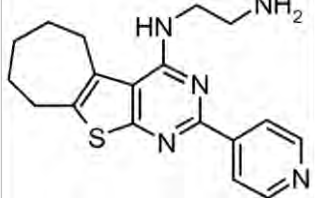
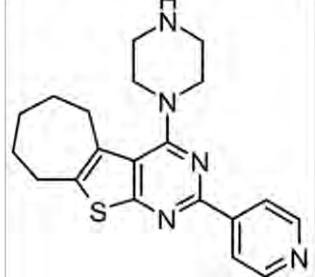
37	C*		(S)-N*1*-(5,6-Dimetil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
38	C*		(R)-N*1*-(5,6-Dimetil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
39	B*		4-(2-Amino-Etilamino)-5-Metil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-6-ácido carboxílico amida
40	C*		N*1*-(6-Isopropil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina
41	D*		(R)-N*1*-(6-Isopropil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
42	C		N*1*-(1,4-Dioxa-spiro[7.7]-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
43	C		N*1*-(7,7-Dimetil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina

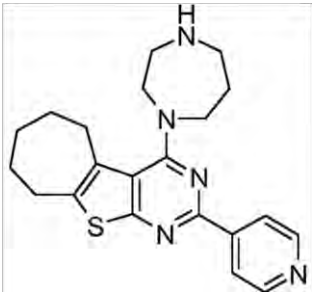
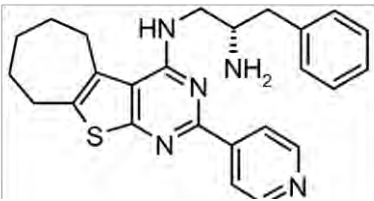
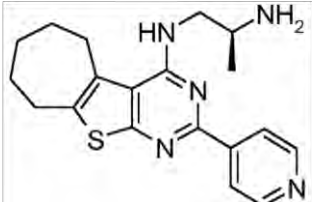
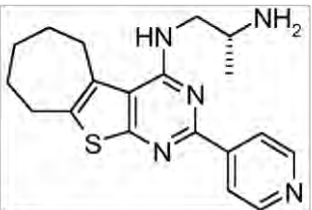
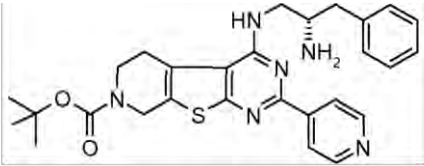

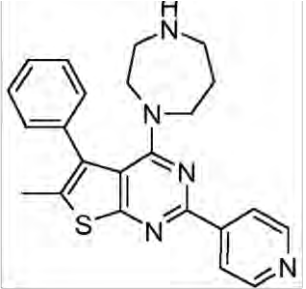
44	C		<p>N*1*-(2-Piridina-4-il-5, 8-dihidro-6H-tiopirano[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina</p>
45	D		<p>N*1*-(2-Piridina-4-il-5, 8-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina</p>
46	C		<p>(S)-N*1*-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-3-p-tolil-propano-1,2-diamina</p>
47	B		<p>(S)-3-(4-Metoxi-fenil)-N*1*-(2-piridina-4-il-5, 6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina</p>
48	B		<p>(S)-N*1*-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-3-m-tolil-propano-1,2-diamina</p>
49	C		<p>(S)-3-(2-Metoxi-fenil)-N*1*-(2-piridina-4-il-5, 6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina</p>
50	C		<p>(S)-3-(4-Fluoro-fenil)-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6, 7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina</p>

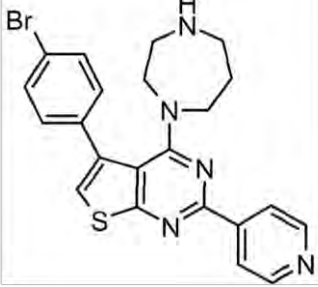
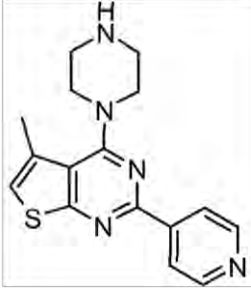
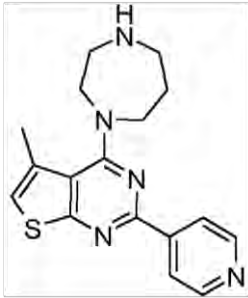
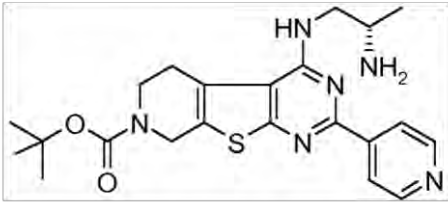
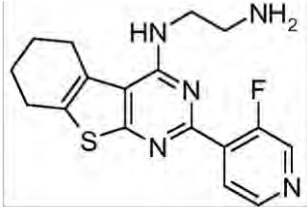
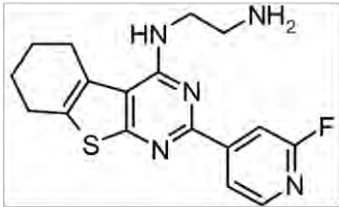
51	B		(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6, 7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
52	C		(R)-3-Naftaleno-1-il-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6,7, 8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
53	B		(S)-N*1*-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-3-o-tolil-propano-1,2-diamina
54	C		(S)-3-(3-Metoxi-fenil)-N*1*-(2-piridina-4-il-5, 6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
55	C		4-[(S)-2-Amino-3-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il-amino)-propil]-fenol
56	C		(S)-3-Piridina-4-il-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina

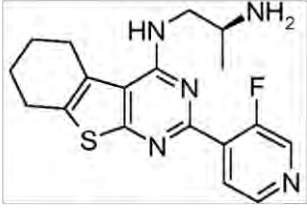
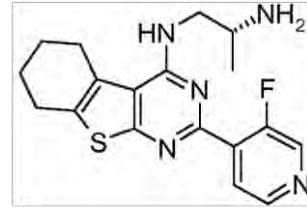


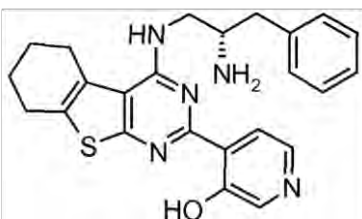
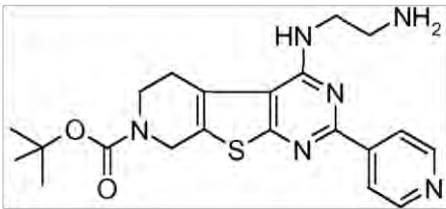
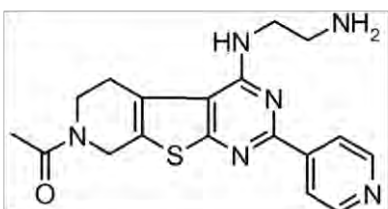
64	D		(S)-3-(2-Metoxi-fenil)-N*1*-(2-piridina-4-il-5, 8-dihidro-6H-tiopirano[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
65	A		2-[(S)-2-Amino-3-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il-amino)-propil]-fenol
66	B		3-[(S)-2-Amino-3-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il-amino)-propil]-fenol
67	A*		(S)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
68	C*		(S)-N*1*-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-butano-1,2-diamina
69	B*		(S)-N*1*-(7-Metil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-3-fenilpropano-1,2-diamina
70	C		(R)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diaza-benzo[a]azulen-4-il)-propano-1,2-diamina

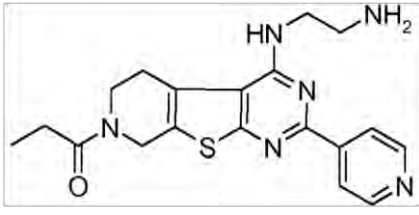
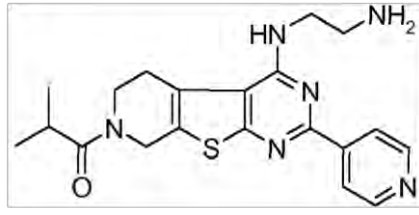
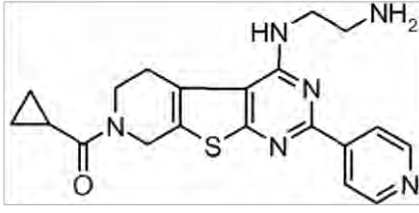
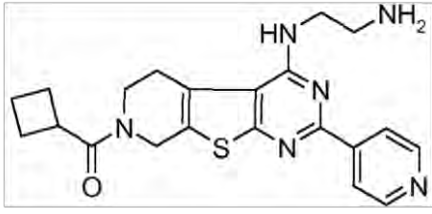
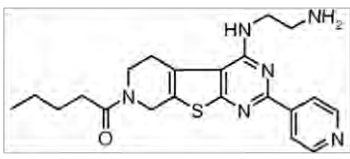
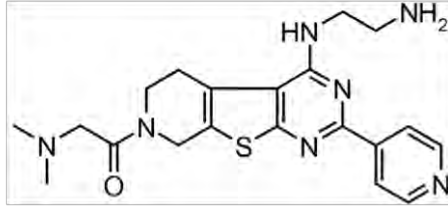
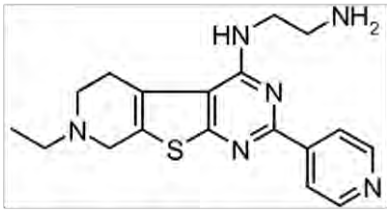
71	C*		(R)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6,7,8- tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- il)-propano-1,2-diamina
72	C		[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina- 4-il-5,8-dihidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-7-il]-fenil-metanona
73	C		[4-((R)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina- 4-il-5,8-dihidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-7-il]-fenil-metanona
74	B*		4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-5-Metil- 2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-6- ácido carboxílico amida
75	C*		(S)-N*1*-(6-Isopropil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina
76	B*		(S)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-5,6,7,8,9,10-hexahidro-11-tia-1,3-diaza-cicloocta[a]inden- 4-il)-propano-1,2-diamina
77	D		(S)-N*1*-(7,7-Dimetil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)- 3-fenil-propano-1,2-diamina
78	C		(S)-3-Fenil-N*1*-(1,4-Dioxaspiro[7.7]-(2- piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4, 5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2- diamina

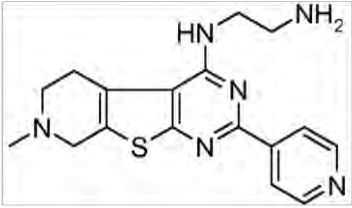

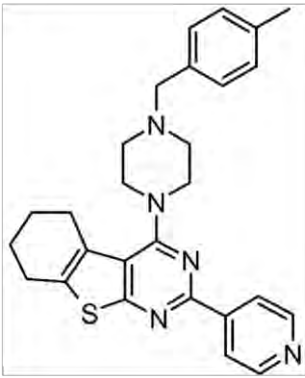
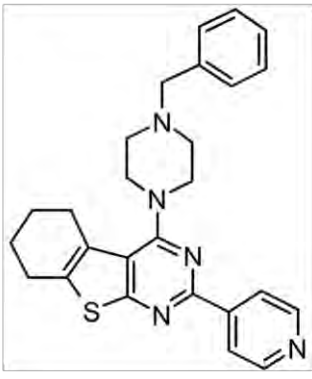
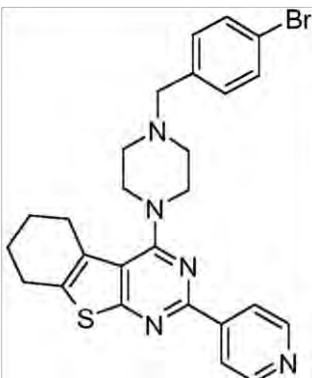
79	B		(R)-3-Fenil-N*1*-(1,4-Dioxa-spiro[7.7]- (2- piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4, 5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2- diamina
80	B		(S)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-tiopyrano[4',3':4,5] tieno[2,3-d]pirimidina-4- il)-propano-1,2-diamina
81	C		(R)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-5,8-dihidro- 6H-tiopyrano[4',3':4,5] tieno[2,3-d]pirimidina-4- il)-propano-1,2-diamina
82	C		(S)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirano[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- il)-propano-1,2-diamina
83	D		(R)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-5,8-dihidro- 6H-pirano[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- il)-propano-1,2-diamina
84	B*		N*1*-(2-Piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahydro-5H-10- tia-1,3-diazabenz[a]azulen-4-il)-etano-1,2- diamina
85	B*		4-Piperazinaaaa-1-il-2-piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahydro- 5H-10-tia-1,3-diaza-benz[a] azuleno

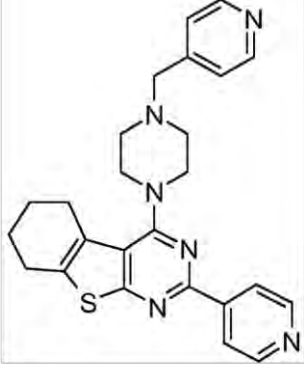
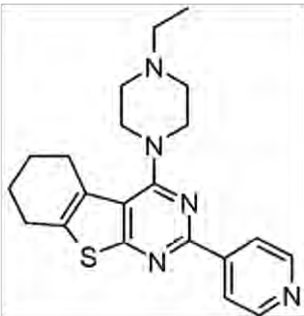
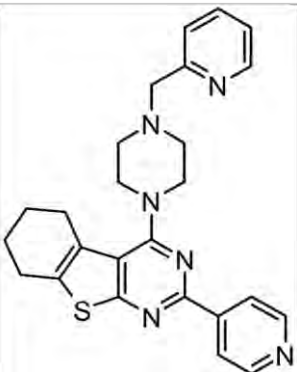
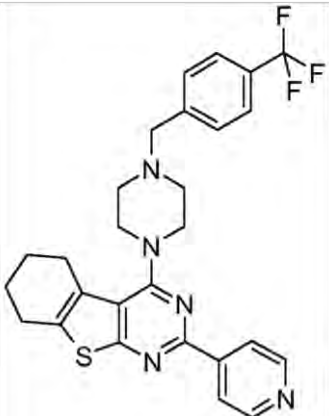
86	B*		<p>4-[1,4]Diazepan-1-il-2-piridina-4-il -6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diaza-benzo[a] azuleno</p>
87	B*		<p>(S)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-6,7,8,9- tetrahidro-5H-10-tia-1,3-diaza-benzo[a]azulen- 4-il)-propano-1,2-diamina</p>
88	B*		<p>(S)-N*1*-(2-Piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H- 10-tia-1,3-diazabeno[a]azulen-4-il)-propano- 1,2-diamina</p>
89	B*		<p>(R)-N*1*-(2-Piridina-4-il-6,7,8,9-tetrahidro-5H- 10-tia-1,3-diaza-benzo[a]azulen-4-il)-propano- 1,2-diamina</p>
90	C		<p>4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina- 4-il- 5,8-dihidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-7-ácido carboxílico tert-butil éster</p>
91	C*		<p>N*1*-(6-Metil-5-fenil-2-piridina-4-il-tieno[2, 3- d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina</p>
92	C*		<p>4-[1,4]Diazepan-1-il-6-Metil-5-fenil-2- piridina-4-il- tieno[2,3-d]pirimidina</p>

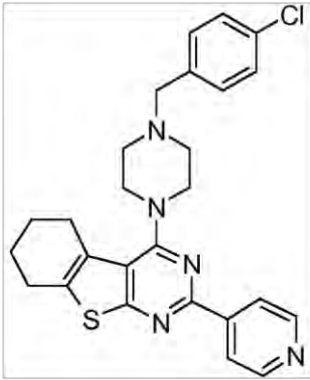
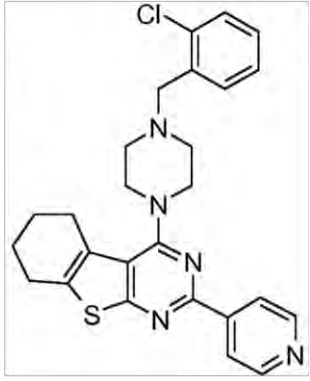
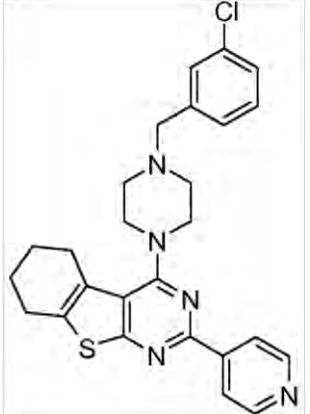
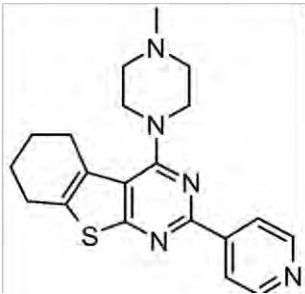
93	C*		5-(4-Bromo-fenil)-4-[1,4]diazepan-1-il-2- piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
94	A*		5-Metil-4-Piperazinaaaaa-1-il-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
95	B*		4-[1,4]Diazepan-1-il-5-Metil-2-piridina-4-il-tieno[2,3-d]pirimidina
96	D		4-((S)-2-Amino-propilamino)-2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-7-ácido carboxílico tert-butil ester
97	C*		N*1'-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il] -etano-1, 2-diamina
98	D*		N*1'-[2-(2-Fluoro-piridina-4-il)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-etano-1, 2-diamina

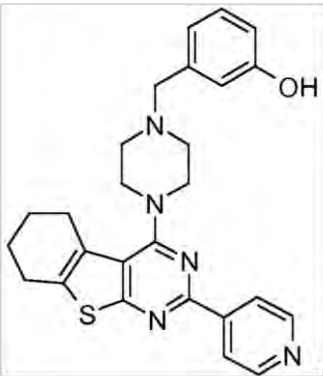
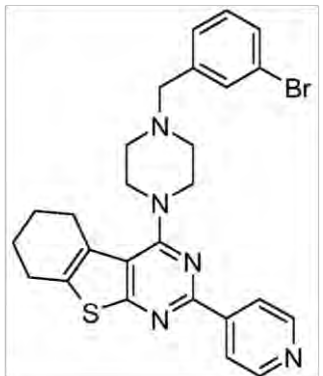
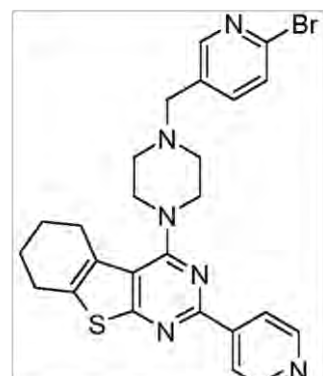
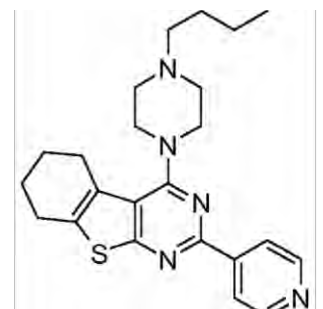
99	C*		(S)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
100	C*		(R)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
101	C		(S)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
102	D		(S)-N*1*-[2-(3-Metoxi-piridina-4-il)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
103	C		4-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-2-il]-piridina-3-ol
104	D		1-[4-(2-Amino-Etilamino)-2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-7-il]-2,2-Dimetil-propan-1-ona
105	C		1-[4-(2-Amino-Etilamino)-2-piridina-4-il-5,8-dihidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-7-il]-etanona

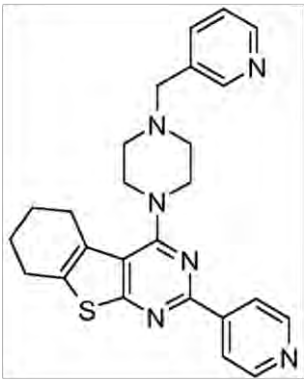
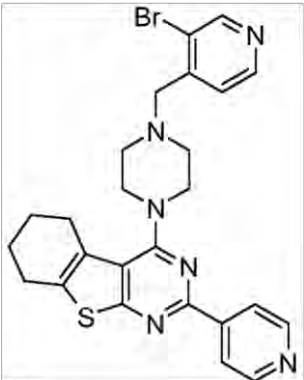
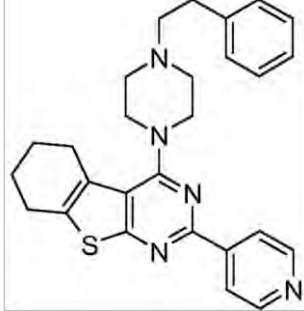
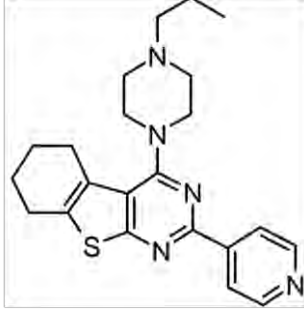
106	D		1-[4-(2-Amino-Etilamino)-2-piridina-4-il-5,8- diidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-7-il]-propan-1-ona
107	D		1-[4-(2-Amino-Etilamino)-2-piridina-4-il-5,8- diidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-7-il]-2-Metil-propan-1-ona
108	D		[4-(2-Amino-Etilamino)-2-piridina-4-il-5,8- diidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-7-il]-ciclopropil-metanona
109	D		[4-(2-Amino-Etilamino)-2-piridina-4-il-5,8- diidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-7-il]-cyclobutil-metanona
110	D		1-[4-(2-Amino-Etilamino)-2-piridina-4-il-5,8- diidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-7-il]-pentan-1-ona
111	D		1-[4-(2-Amino-Etilamino)-2-piridina-4-il-5,8- diidro-6H-pirido[4',3':4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-7-il]-2-Dimetilamino-etanona
112	D		N*1*-(7-Etil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- il)-etano-1,2-diamina

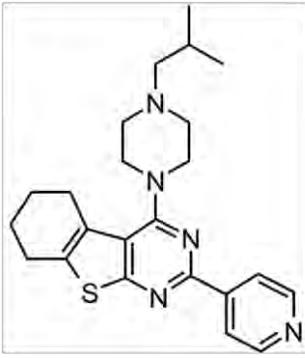
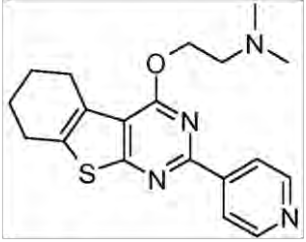
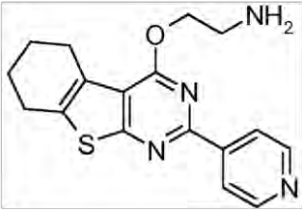
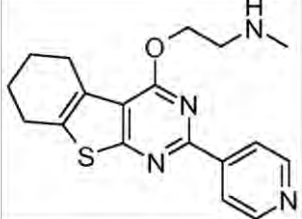
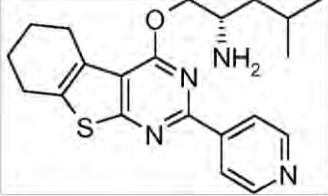
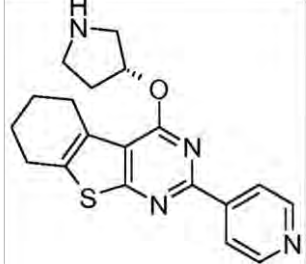
113	D		<p>N*1*-(7-Metil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina</p>
114	D		<p>N*1*-(7-Isobutil-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[4',3':4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina</p>
115	D*		<p>4-[4-(4-Metil-benzil)-Piperazinaaaa-1-il]-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina</p>
116	D*		<p>4-(4-Benzil-Piperazinaaaa-1-il)-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina</p>
117	D*		<p>4-[4-(4-Bromo-benzil)-Piperazinaaaa-1-il]-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina</p>

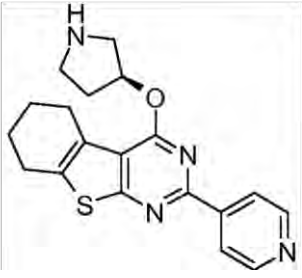
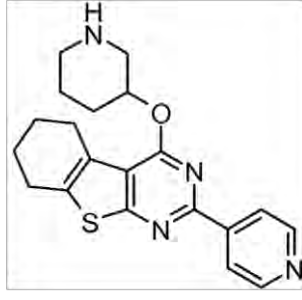
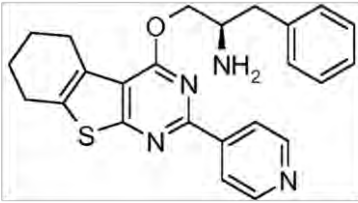
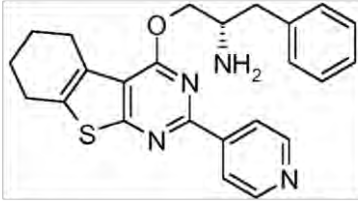
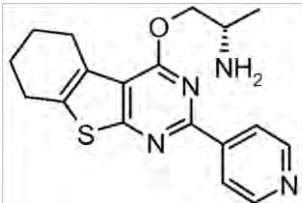
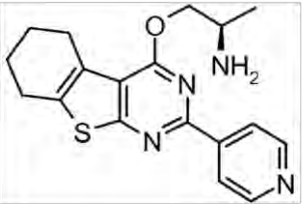
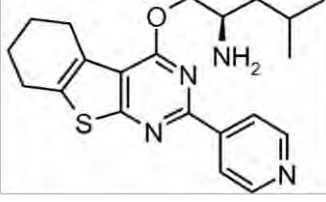
118	C*		2-Piridina-4-il-4-(4-piridina-4-ilMetil-Piperazinaaaa-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
119	C*		4-(4-Etil-Piperazinaaaa-1-il)-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
120	D*		2-Piridina-4-il-4-(4-piridina-2-ilMetil-Piperazinaaaa-1-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
121	D*		2-Piridina-4-il-4-[4-(4-trifluoroMetil- benzil)-Piperazinaaaa-1-il]-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina

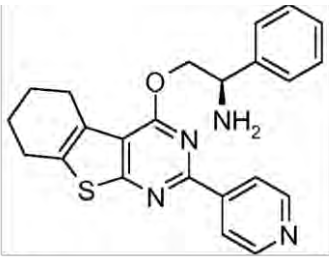
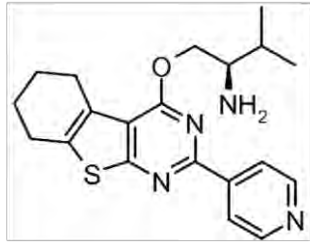
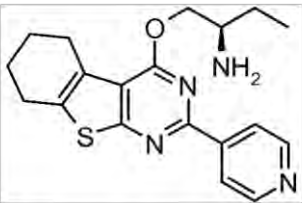
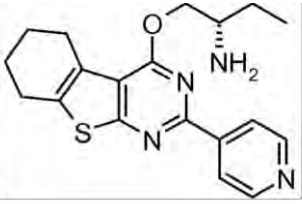

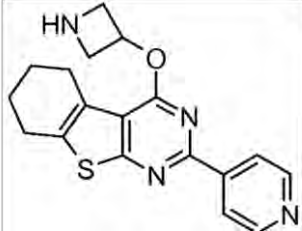
122	D*		4-[4-(4-Chloro-benzil)-Piperazinaaaa-1-il]-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
123	D*		4-[4-(2-Chloro-benzil)-Piperazinaaaa-1-il]-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
124	D*		4-[4-(3-Chloro-benzil)-Piperazinaaaa-1-il]-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
125	C*		4-(4-Metil-Piperazinaaaa-1-il)-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina

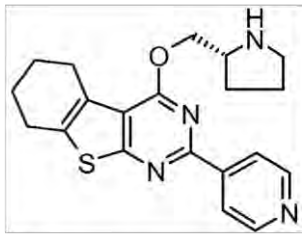
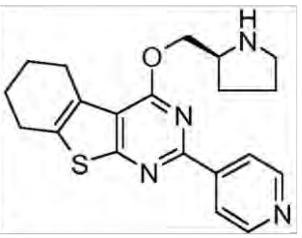


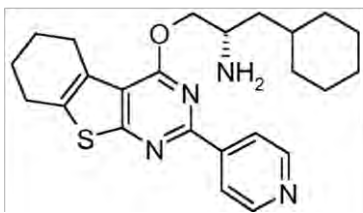
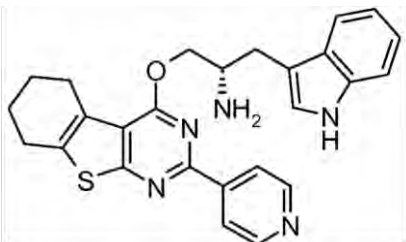
126	D*		3-[4-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il)-Piperazinaaaa-1-ilMetil]-fenol
127	D*		4-[4-(3-Bromo-benzil)-Piperazinaaaa-1-il]-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
128	D*		4-[4-(6-Bromo-piridina-3-ilMetil)-Piperazinaaaa-1-il]-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
129	D*		4-(4-Butil-Piperazinaaaa-1-il)-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina

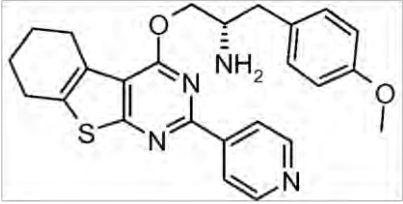
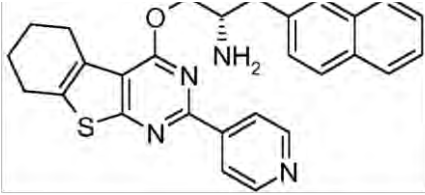
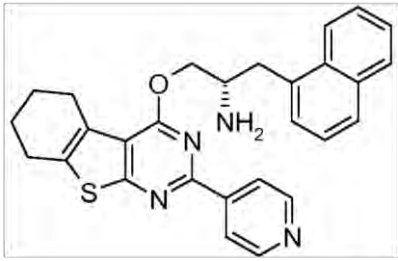
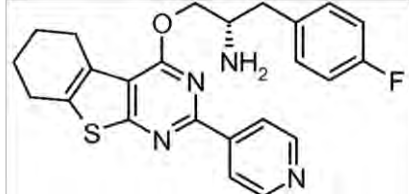
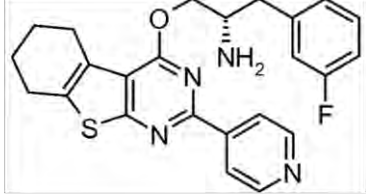
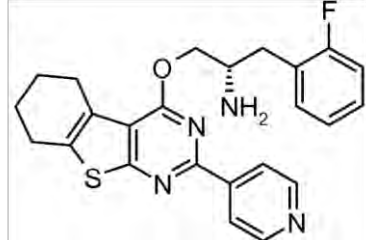
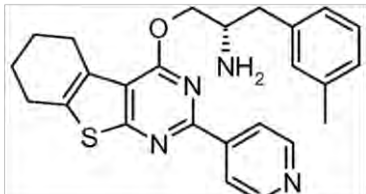
130	D*		2-Piridina-4-il-4-(4-(4-(3-ilMetil-Piperazinaaaa-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
131	D*		4-[4-(3-Bromo-piridina-4-ilMetil)-Piperazinaaaa-1-il]-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
132	D*		4-(4-PhenEtil-Piperazinaaaa-1-il)-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
133	D*		4-(4-Propil-Piperazinaaaa-1-il)-2-piridina-4-il-5,6,7,8- tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina

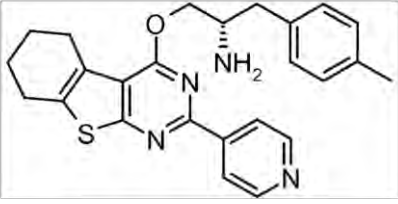
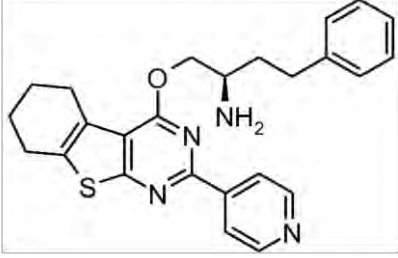
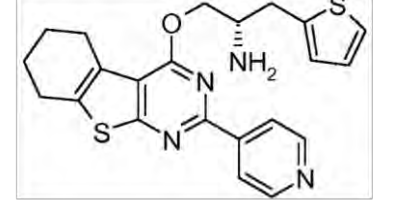
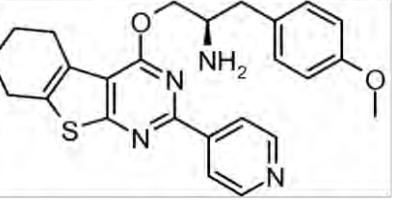
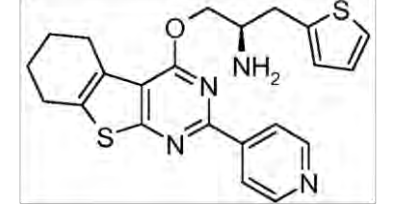
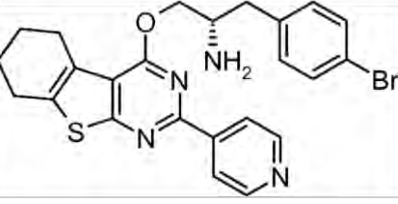
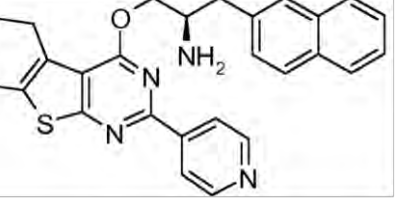
134	D*		4-(4-Isobutil-Piperazinaaaa-1-il)-2-piridina-4-il-5,6,7, 8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
135	C*		Dimetil-[2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etil]-amina
136	B*		2-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-iloxi)-Etilamina
137	C*		Metil-[2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etil]-amina
138	C*		(S)-3-Metil-1-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxiMetil)-butilamina
139	C		2-Piridina-4-il-4-((R)-pirolidina-3-iloxi)-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina

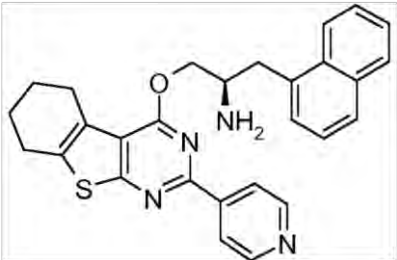
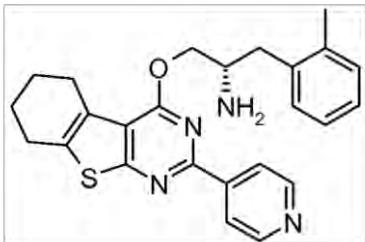
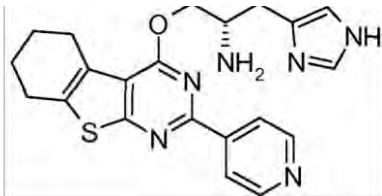

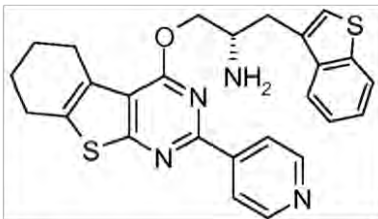
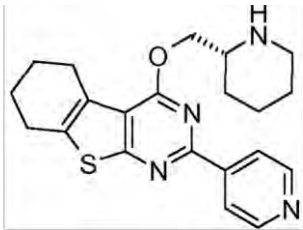

140	C*		2-Piridina-4-il-4-((S)-pirolidina-3-iloxi)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
141	C*		4-(Piperidinaa-3-iloxi)-2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
142	D*		(R)-2-Fenil-1-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloximetil)-Etilamina
143	B*		(S)-2-Fenil-1-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxiMetil)-Etilamina
144	B*		(S)-1-Metil-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
145	C*		(R)-1-Metil-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
146	C*		(R)-3-Metil-1-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxiMetil)-butilamina

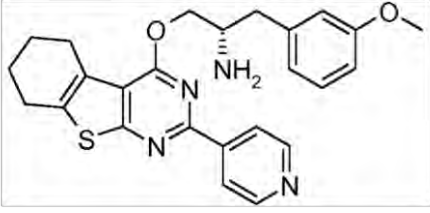

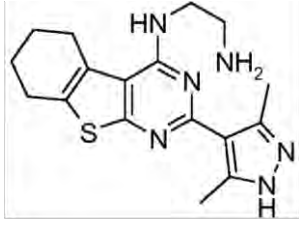

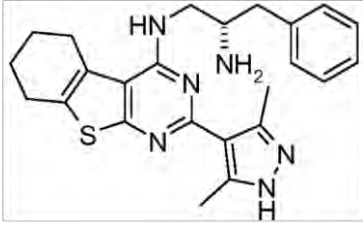
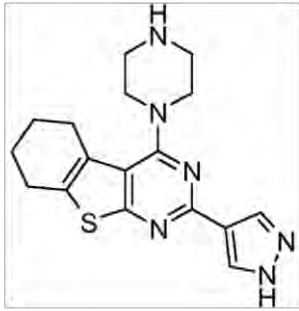
147	D*		(R)-1-Fenil-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
148	D*		(R)-2-Metil-1-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxiMetil)-propilamina
149	C*		(R)-1-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxiMetil)-propilamina
150	C*		(S)-1-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxiMetil)-propilamina
151	C*		(S)-2-Metil-1-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxiMetil)-propilamina
152	C*		4-(Azetidina-3-iloxi)-2-piridina-4-il -5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina

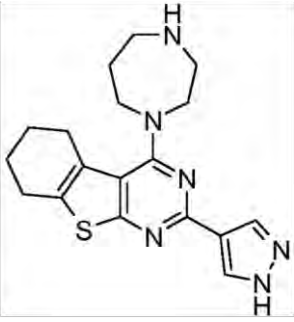


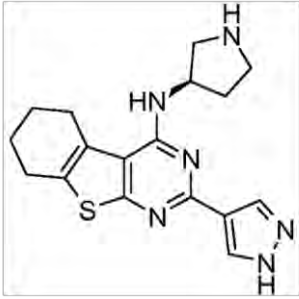
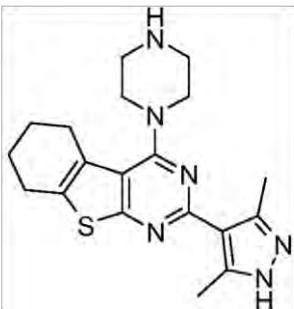
153	C*		2-Piridina-4-il-4-((R)-1-pirolidina-2-ilMetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3- d]pirimidina
154	C*		2-Piridina-4-il-4-((S)-1-pirolidina-2-ilMetoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3- d]pirimidina
155	C*		(S)-1-Fenil-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
156	C*		(S)-1-Ciclohexil-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8- tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
157	C*		(S)-2-Ciclohexil-1-(2-piridina-4-il-5,6,7,8- tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxiMetil)-Etilamina
158	D*		(S)-2-(1H-Indol-3-il)-1-(2-piridina-4-il-5,6,7,8- tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloximetil)-Etilamina

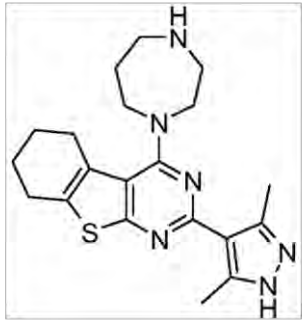
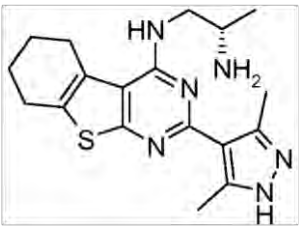
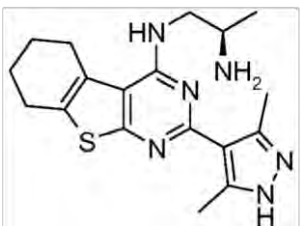
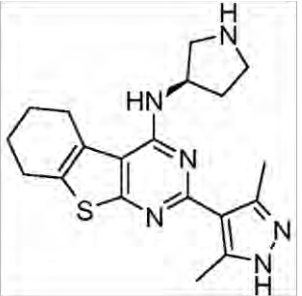

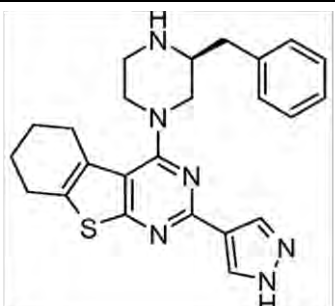
159	C*		(S)-1-(4-Metoxi-benzil)-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
160	D*		(S)-1-Naftaleno-2-ilMetil-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
161	C*		(S)-1-Naftaleno-1-ilMetil-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
162	D*		(S)-1-(4-Fluoro-benzil)-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
163	C*		(S)-1-(3-Fluoro-benzil)-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
164	C*		(S)-1-(2-Fluoro-benzil)-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
165	C*		(S)-1-(3-Metil-benzil)-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina

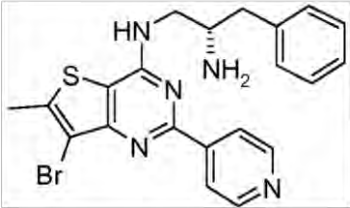
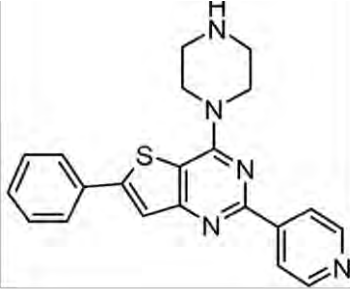
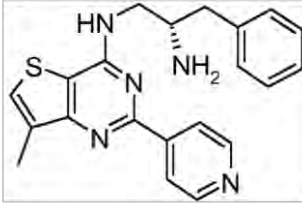
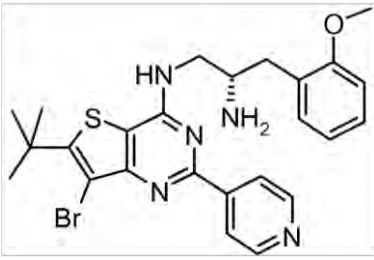
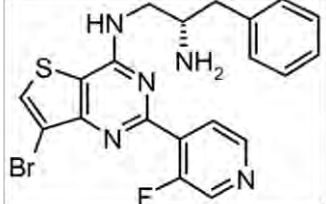
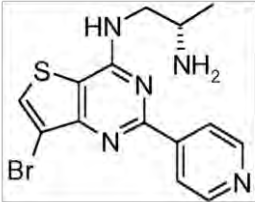
166	C*		<p>(S)-1-(4-Metil-benzil)-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina</p>
167	D*		<p>(R)-3-Fenil-1-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloximetil)-propilamina</p>
168	C*		<p>(S)-2-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-iloxi)-1-tiofeno-2- ilmetil-Etilamina</p>
169	D*		<p>(R)-1-(4-Metoxi-benzil)-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina</p>
170	D*		<p>(R)-2-(2-Piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-iloxi)-1-tiofeno-2- ilMetil-Etilamina</p>
171	C*		<p>(S)-1-(4-Bromo-benzil)-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina</p>
172	D*		<p>(R)-1-Naftaleno-2-ilmetil-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-iloxi)-Etilamina</p>

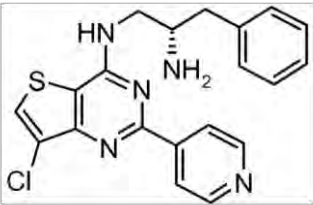
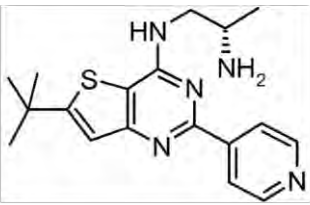
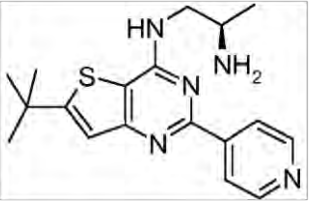
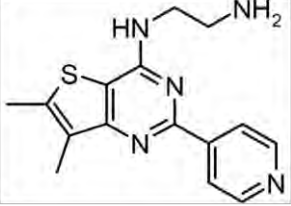
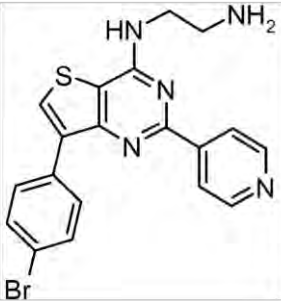
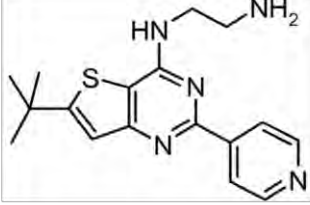
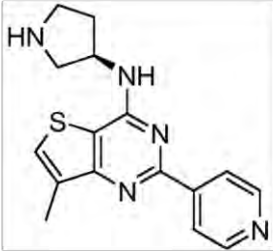
173	C*		(R)-1-Naftaleno-1-ilMetil-2-(2-piridina-4-il-5, 6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-4-iloxi)-Etilamina
174	C*		(S)-1-(2-Metil-benzil)-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
175	D*		(S)-1-(1H-Imidazol-4-ilMetil)-2-(2-piridina-4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-4-iloxi)-Etilamina
176	D*		(R)-1-Benzo[b]tiofeno-3-ilMetil-2-(2-piridina- 4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-4-iloxi)-Etilamina
177	D*		(S)-1-Benzo[b]tiofeno-3-ilMetil-2-(2-piridina- 4-il-5,6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3- d]pirimidina-4-iloxi)-Etilamina
178	C*		4-((R)-1-Piperidinaa-2-ilMetoxi)-2-piridina-4-il-5, 6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3- d]pirimidina
179	D*		4-((S)-1-Piperidina-2-ilMetoxi)-2-piridina-4-il-5, 6,7,8-tetrahydro-benzo[4,5]tieno[2,3- d]pirimidina

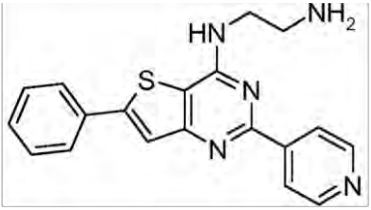
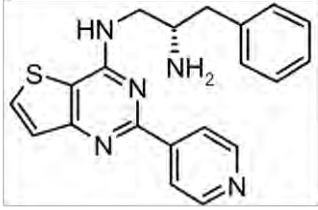
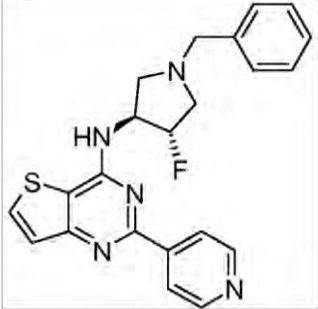
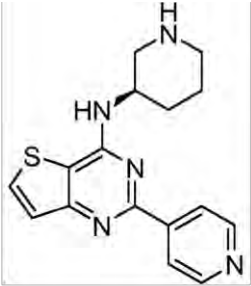
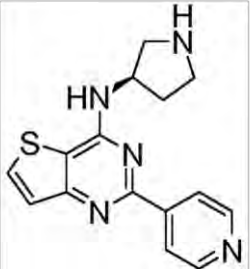
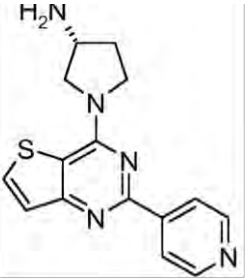
180	C*		(S)-1-(3-Metoxi-benzil)-2-(2-piridina-4-il-5,6,7, 8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4- iloxi)-Etilamina
181	B*		N*1*-[2-(1H-Pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-etano-1, 2-diamina
182	B*		N*1*-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-etano-1,2-diamina
183	B*		(S)-3-Fenil-N*1*-[2-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
184	C*		(S)-N*1*-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7, 8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
185	B*		4-Piperazinaaaa-1-il-2-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina

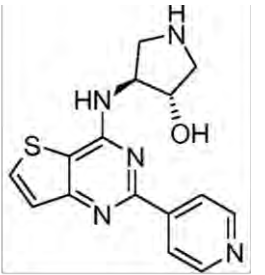
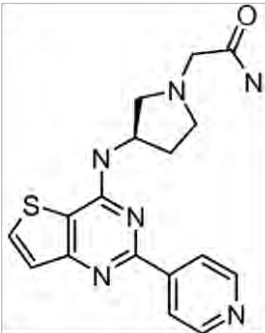

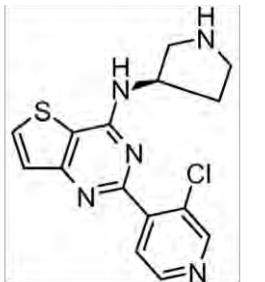
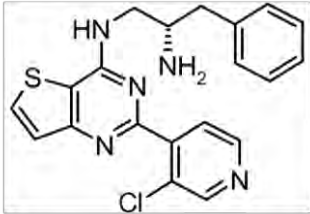
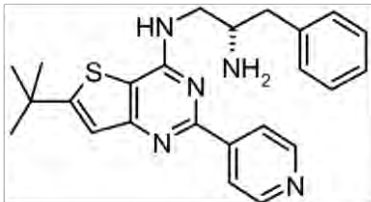
186	B*		4-[1,4]Diazepan-1-il-2-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
187	B*		(S)-N*1*-[2-(1H-Pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-propano-1, 2-diamina
188	C*		(R)-N*1*-[2-(1H-Pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-propano-1, 2-diamina
189	B*		[2-(1H-Pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-(R)-pirolidina-3-il-amina
190	B*		2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-4-Piperazinaaaa-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina

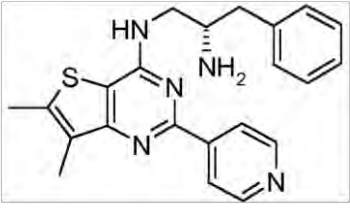


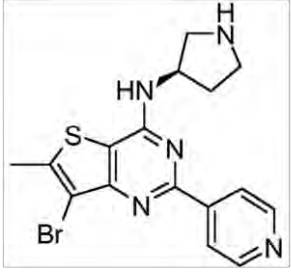
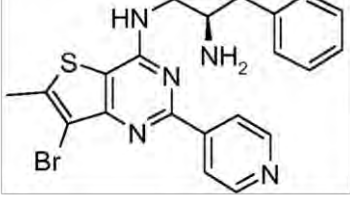
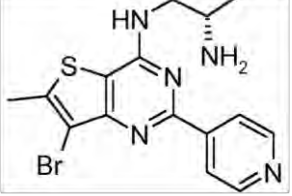
191	B*		4-[1,4]Diazepan-1-il-2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina
192	C*		(S)-N*1*-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
193	D*		(R)-N*1*-[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
194	B*		[2-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-(R)-pirolidina-3-il-amina
195	>60 mM		N*1*-[2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina-4-il]-etano-1,2-diamina
196	C		4-((S)-3-Benzil-Piperazinaaaa-1-il)-2-(1H-pirazol-4-il)-5,6,7,8-tetraidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidina

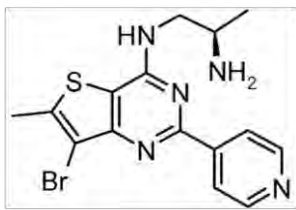
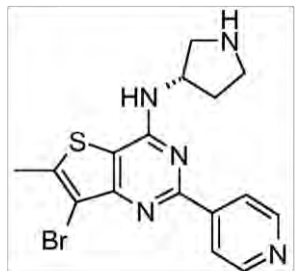
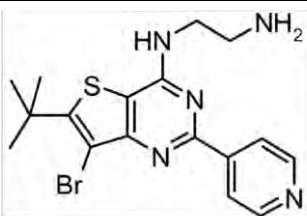
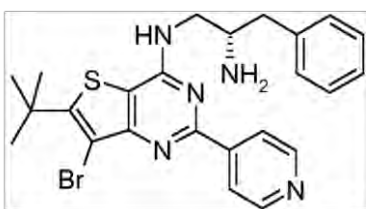

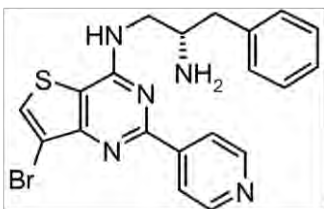
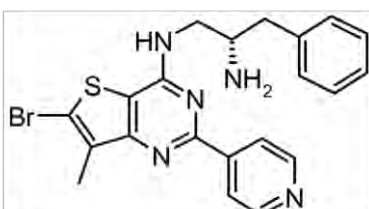
Ex	548	Estructura	Nombre
300	A		(S)-N*1 2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
301	C		6-Fenil-4-piperazinaaaa-il-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
302	A*		(S)-N*1 2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
303	D		((S)-N*1*-(7-Bromo-6-tert-butil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-(2-metoxifenil)-propano-1,2-diamina
304	A		(S)-N*1 2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
305	B		(S)-N*1*-(7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina



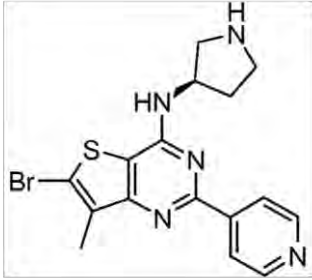
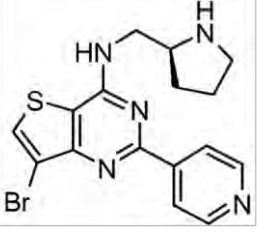
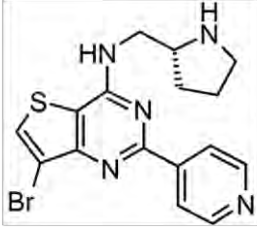

306	A		(S)-N*1*-(7-Chloro-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina
307	D*		(S)-N*1*-(6-tert-Butil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
308	D*		(R)-N*1*-(6-tert-Butil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
309	C		N*1*-(6,7-Dimetil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina
310			N*1*-[7-(4-Bromo-fenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-etano-1,2-diamina
311	D*		N*1*-(6-tert-Butil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina
312	C		(7-Metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina

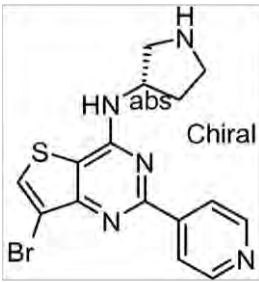
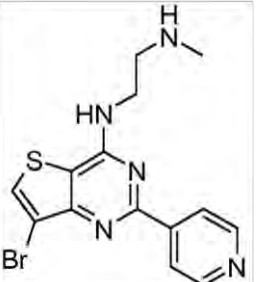

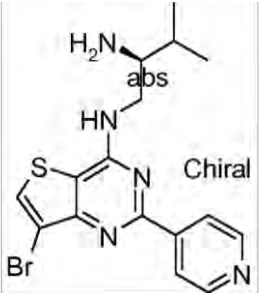

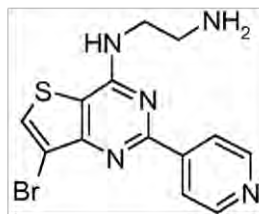
313	D*		N*1*-(6-Fenil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina
314	B		(S)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
315	D		((3S,4S)-1-Benzil-4-fluoro-pirolidina-3-il)-(2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-amina
316	C		(R)-Piperidina-3-il-(2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-amina
317	C		2-Piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina
318	D		(R)-1-(2-Piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-pirolidina-3-il-amina

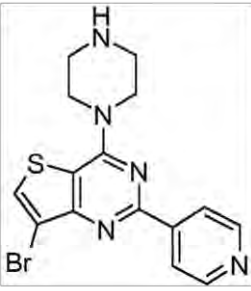

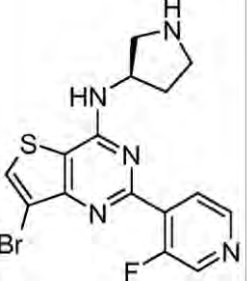
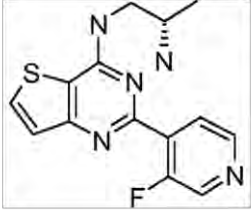
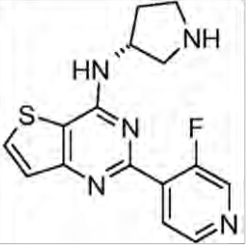
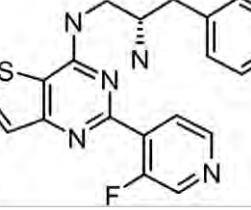
319	C		3S,4S)-4-(2-Piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilamino)-pirolidina-3-ol
320	D		2-[(R)-3-(2-Piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilamino)-pirolidina-1-il]-acetamida
321	D		((3S,4R)-4-Fluoro-pirolidina-3-il)-(2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-amina
322	C		[2-(3-Cloro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-(R)-pirolidina-3-il-amina
323	C		S)-N*1*-[2-(3-Cloro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
324	D		S)-N*1*-(6-tert-Butil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina

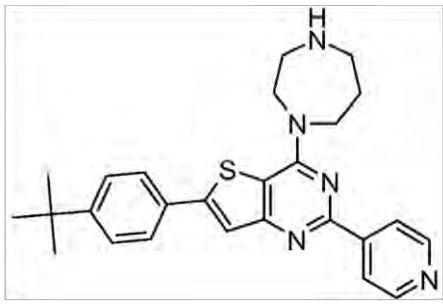
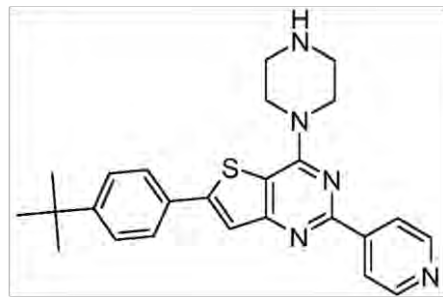
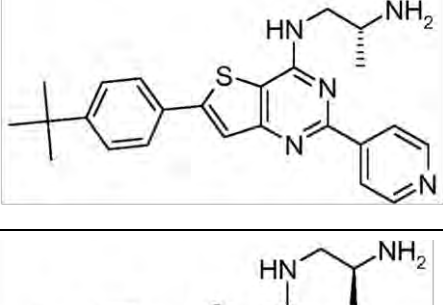
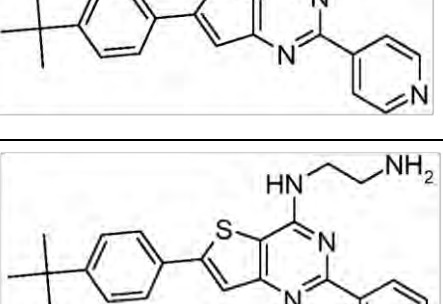
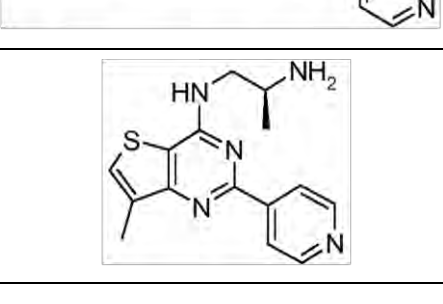
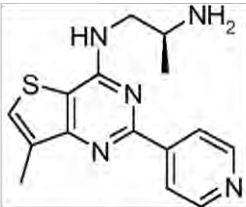
325	B		(S)-N*1*-(6,7-Dimetil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2- diamina
326	C		(S)-N*1*-[7-(4-Bromo-fenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2- diamina
327	C		(R)-N*1*-[7-(4-Bromo-fenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2- diamina
328	B		(7-Bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina
329	C		(R)-N*1*-(7-Bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2- diamina
330	C		(R)-N*1*-(7-Bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2- diamina

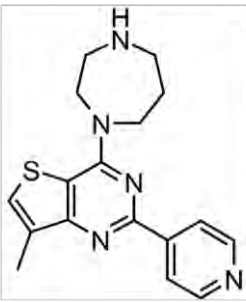
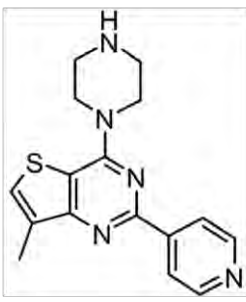
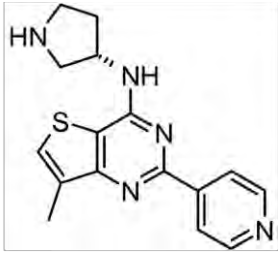
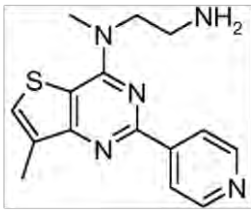
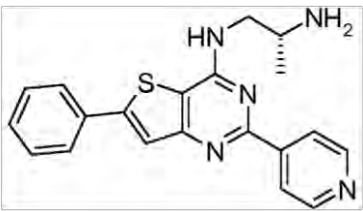
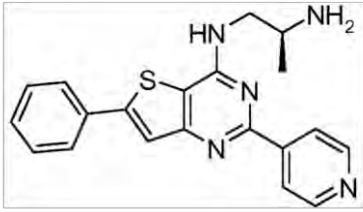
331	C		(S)-N*1*-(7-Bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
332	C		(7-Bromo-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(S)-pirolidina-3-il-amina
333	D		N*1*-(7-Bromo-6-tert-butil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina
334	C		(S)-N*1*-(7-Bromo-6-tert-butil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina
335	D		(R)-N*1*-(7-Bromo-6-tert-butil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina
336	A		(S)-N*1*-(7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina
337	B		(S)-N*1*-(6-Bromo-7-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina

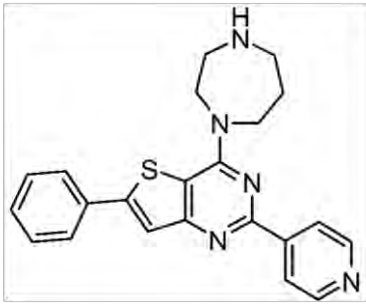
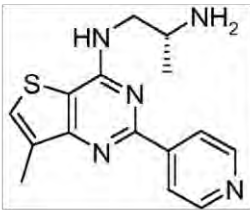
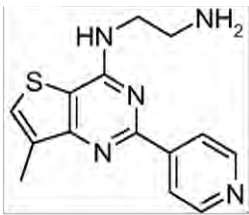


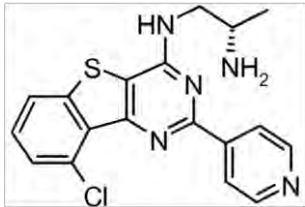
338	D		2-(7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il-amino)-acetamida
339	D		-(7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N,N-Dimetiletano-1,2-diamina
340	B		6-Bromo-7-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina
341	D		7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(S)-1-pirolidina-2-ilmetil-amina
342	D		7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-1-pirolidina-2-ilmetil-amina
343	B		(7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-piperidina-3-il-amina

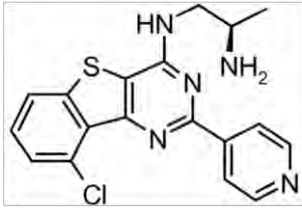
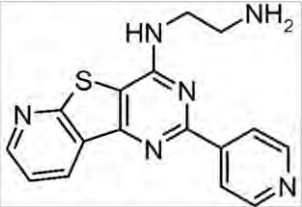
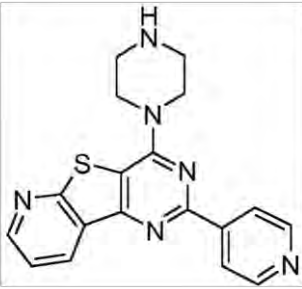
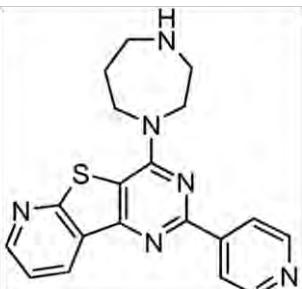
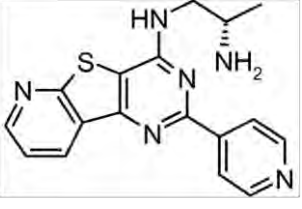
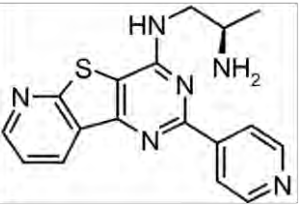
344	C		7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(S)-pirolidina-3-il-amina
345	C		N-(7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N'-metil-etano-1,2-diamina
346	C		(S)-N*1*-(7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-4-metil-pentano-1,2-diamina
347	B		(S)-N*1*-(7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-metil-butano-1,2-diamina
348	B		(S)-N*1*-(7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-ciclohexil-propano-1,2-diamina
349	B		N*1*-(7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina

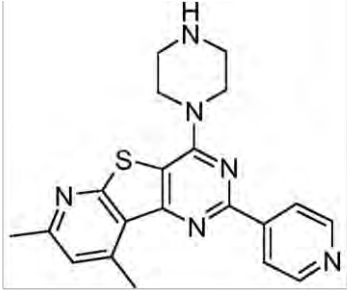
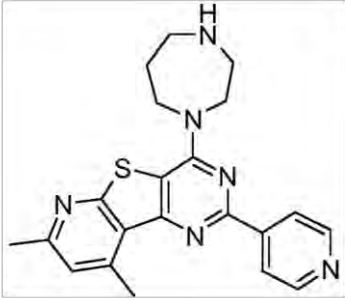
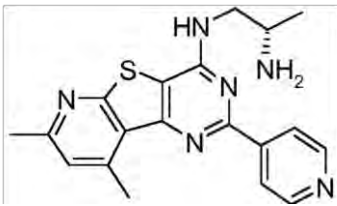
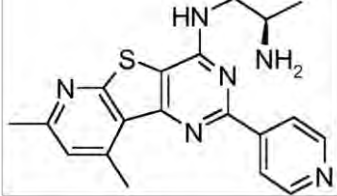
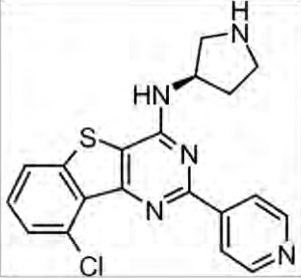
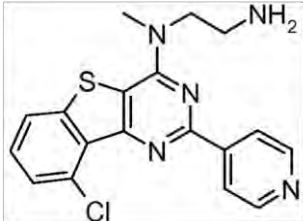
350	B		7-Bromo-4-piperazina-1-il-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
351	A		7-Bromo-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina
352	C		[7-Bromo-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina
353	D		(S)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
354	D		[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina
355	C		(S)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

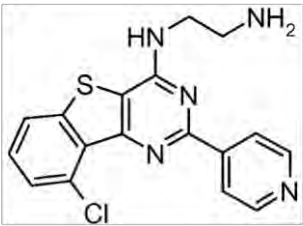
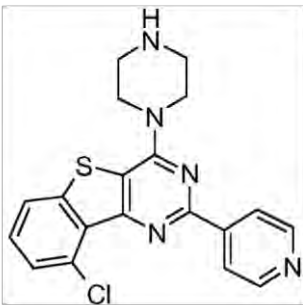
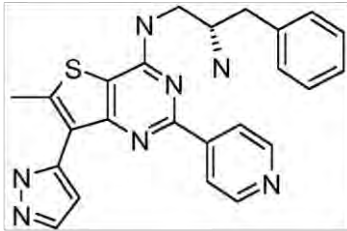
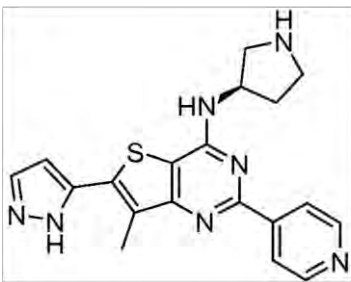


356	D*		6-(4-tert-Butil-fenil)-4-[1,4]diazepan-1-il-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
357	D		6-(4-tert-Butil-fenil)-4-piperazinaa-1-il-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
358	D*		(R)-N*1*-[6-(4-tert-Butil-fenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
359	D*		(S)-N*1*-[6-(4-tert-Butil-fenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
360	D*		N*1*-[6-(4-tert-Butil-fenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-etano-1,2-diamina
361	B*		(S)-N*1*-(7-Metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina

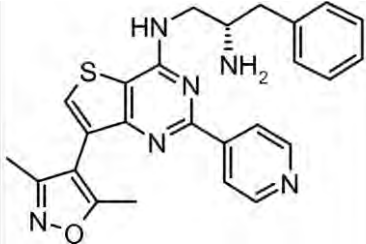
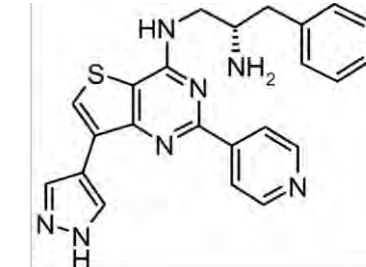
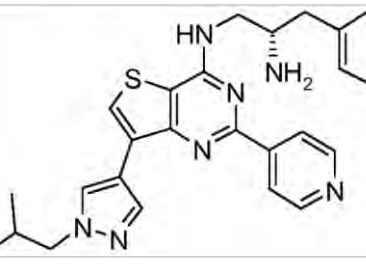
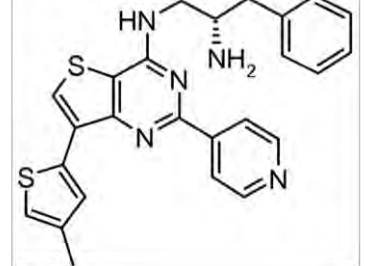
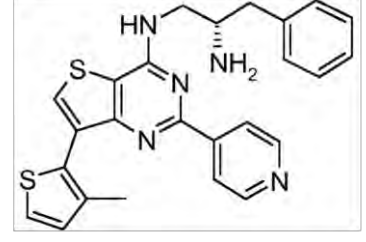
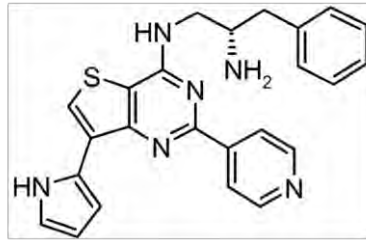
362	B*		4-[1,4]Diazepan-1-il-7-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
363	B*		7-Metil-4-piperazina-1-il-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
364	C*		(7-Metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(S)-pirolidina-3-il-amina
365	C*		N*1*-Metil-N*1*-(7-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina
366	D*		(R)-N*1*-(6-Fenil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
367	D*		(S)-N*1*-(6-Fenil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina

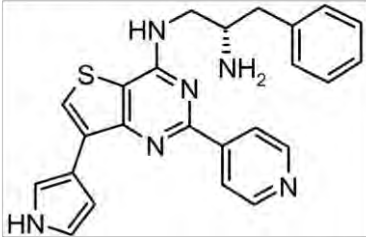
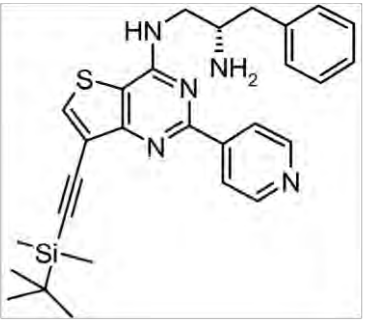
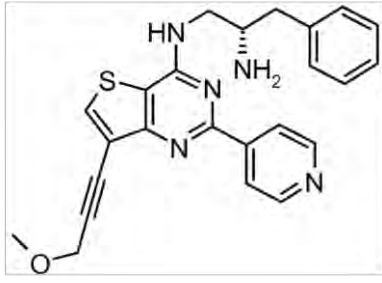
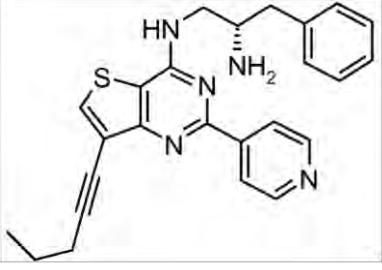
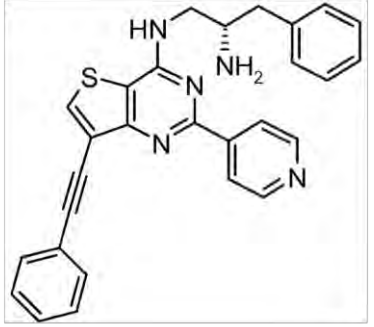
368	C*		4-[1,4]Diazepan-1-il-6-fenil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina
369	C*		(R)-N*1*-(7-Metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
370	B*		N*1*-(7-Metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina
371	B*		9-Cloro-4-[1,4]diazepan-1-il-2-piridina-4-il-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina
372	B*		(S)-N*1*-(9-Cloro-2-piridina-4-il-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenilpropano-1,2-diamina
373	B*		S)-N*1*-(9-Cloro-2-piridina-4-il-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina

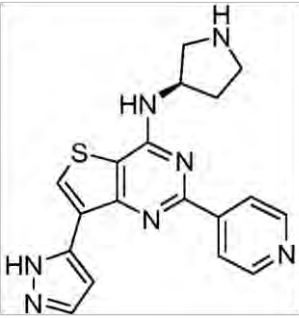
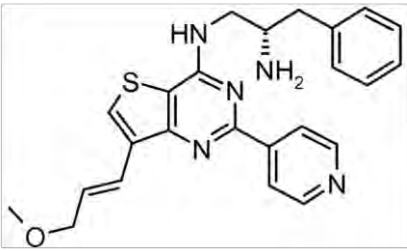
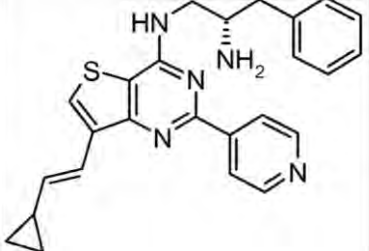

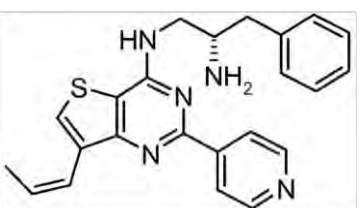
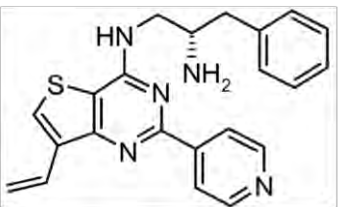
374	B*		R)-N*1*-(9-Chloro-2-piridina-4-il-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
375	C*		N*1*-(2-Piridina-4-il-pyrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina
376	D*		4-Piperazina-1-il-2-piridina-4-il-pyrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina
377	C*		4-[1,4]Diazepan-1-il-2-piridina-4-il-pyrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina
378	C*		(S)-N*1*-(2-Piridina-4-il-pyrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
379	D*		(R)-N*1*-(2-Piridina-4-il-pyrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina


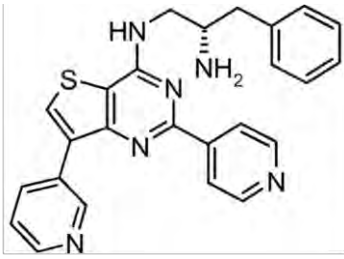
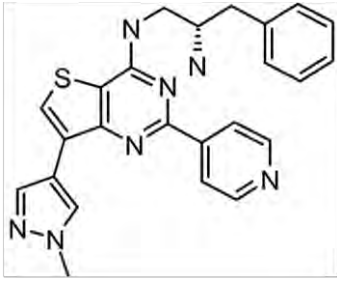

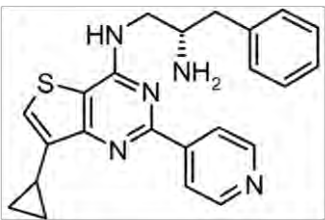

380	C*		7,9-Dimetil-4-piperazinaa-1-il-2-piridina-4-il-pyrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina
381	C*		4-[1,4]Diazepan-1-il-7,9-Dimetil-2-piridina-4-il-pyrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina
382	B*		S)-N*1*-(7,9-Dimetil-2-piridina-4-il-pyrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2- diamina
383	C*		(R)-N*1*-(7,9-Dimetil-2-piridina-4-il-pyrido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2- diamina
384	C*		(9-Cloro-2-piridina-4-il-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina
385	C*		N*1*-(9-Cloro-2-piridina-4-il-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-N*1*-metil-etano-1,2- diamina

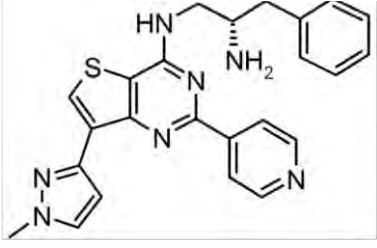
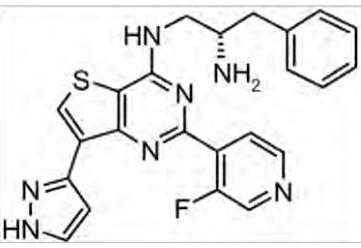
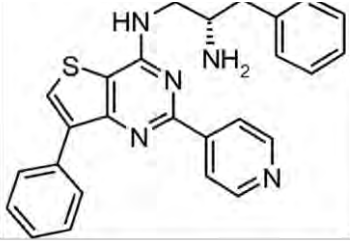
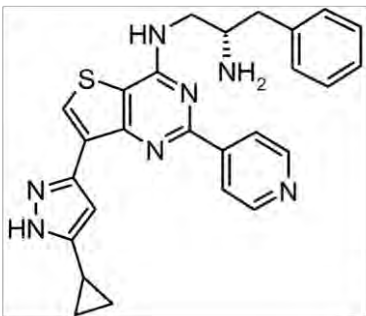
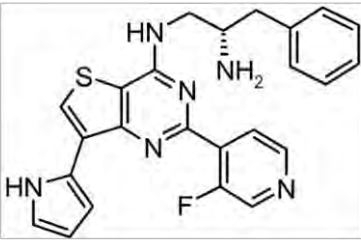
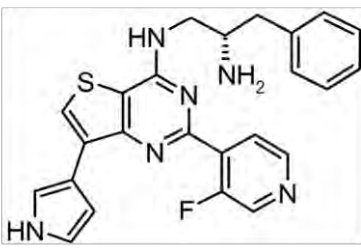
386	B*		N*1*-(9-Chloro-2-piridina-4-il-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-etano-1,2-diamina
387	B*		9-Chloro-4-piperazinaa-1-il-2-piridina-4-il-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina
388	A		(S)-N*1*-[6-Metil-7-(2H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
389	C		7-Metil-6-(2H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il-(R)-pirolidina-3-il-amina
390	A		S)-3-Fenil-N*1*-[7-(2H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
391	C		(S)-N*1*-[7-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

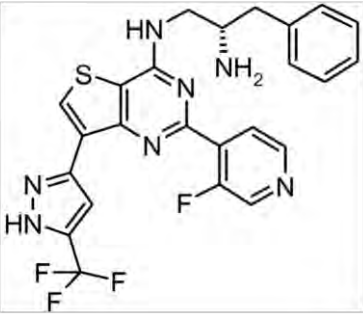

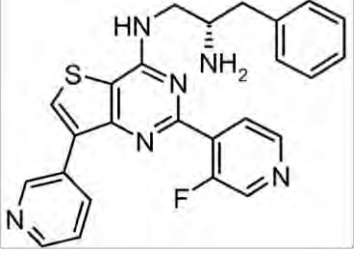


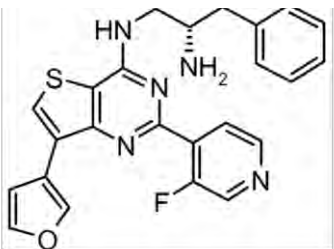
392	C		N*1*-[7-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
393	B		(S)-3-Fenil-N*1*-[7-(1H-pirazol-4-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
394	C		(S)-N*1*-[7-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
395	C		(S)-N*1*-[7-(4-Metil-tiofen-2-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
396	B		(S)-N*1*-[7-(3-Metil-tiofen-2-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
397	B		(S)-3-Fenil-N*1*-[2-piridina-4-il-7-(1H-pyrrol-2-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina

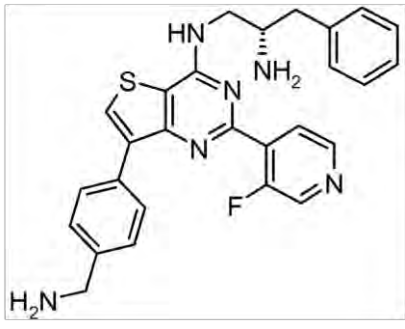

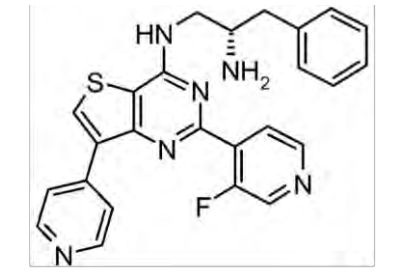


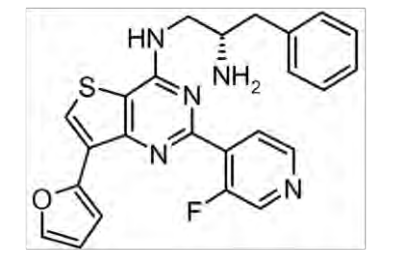
398	B		(S)-3-Fenil-N*1*-[2-piridina-4-il-7-(1H-pyrrol-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2- diamina
399	C		(S)-N*1*-[7-[(tert-Butil-Dimetil-silanil)-etini]-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
400	A		(S)-N*1*-[7-(3-Metoxi-prop-1-inil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
401	B		(S)-N*1*-(7-Pent-1-inil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2- diamina
402	B		(S)-3-Fenil-N*1*-(7-feniletinil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina


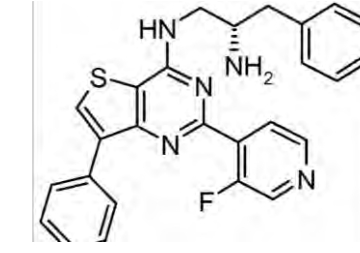
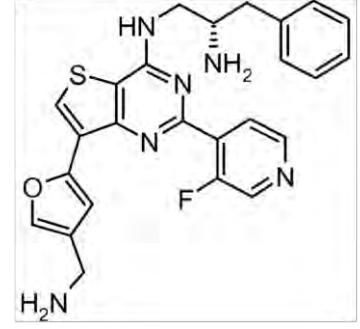
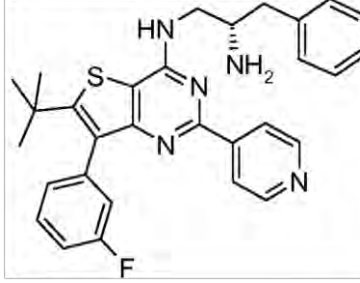
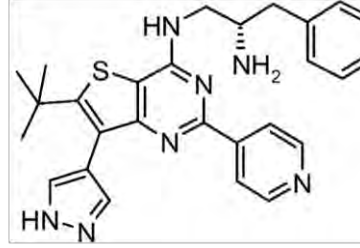
403	A		[7-(2H-Pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-(R)-pirolidina-3-il-amina
404	B		(S)-N*1*-[7-((E)-3-Metoxi-propenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
405	A		(S)-N*1*-[7-((E)-2-Cyclopropil-vinil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
406	C		(S)-N*1*-[7-((E)-3,3-Dimetil-but-1-enil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
407	A		(S)-3-Fenil-N*1*-[7-((Z)-propenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
408	A		(S)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-7-vinil-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina


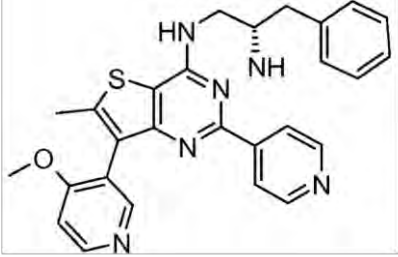
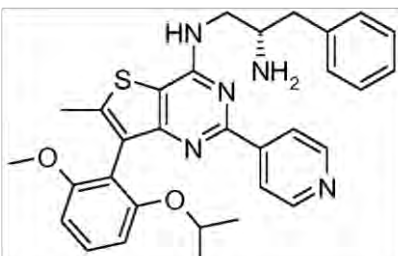
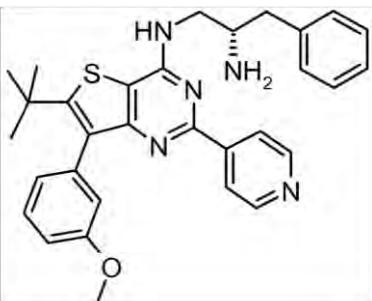
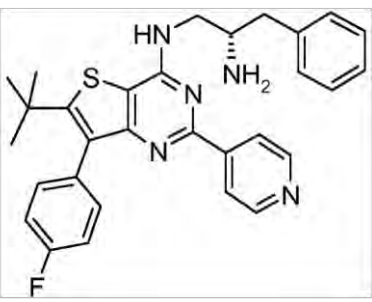
409	B		(S)-N*1*-[7-(4-Fluoro-fenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
410	C		(S)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-7-piridina-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
411	C		(S)-N*1*-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
412	C		(S)-N*1*-[7-(5-Metil-furan-2-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
413	A		S)-N*1*-(7-Cyclopropil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina
414	B		(R)-3-Fenil-N*1*-[7-(1H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina

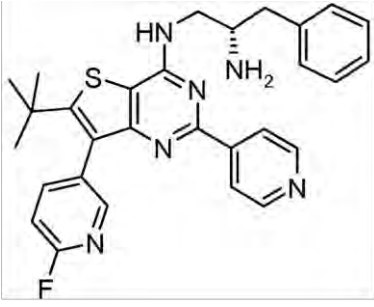
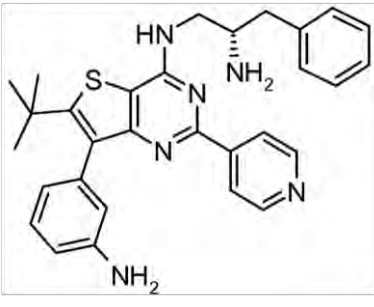
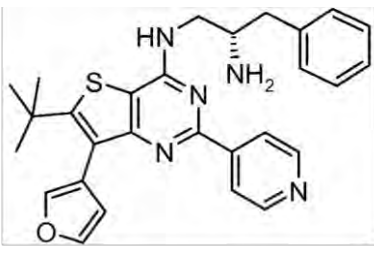
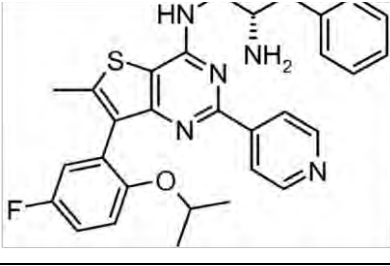
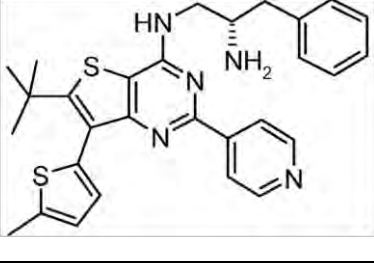
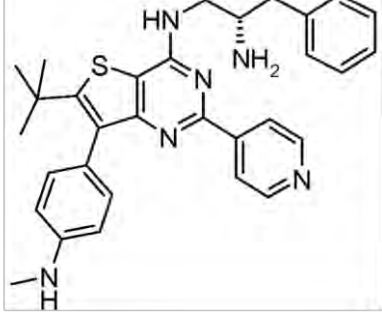
415	C		(S)-N*1*-[7-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
416	A		(S)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-(1H-pirazol-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
417	B		(S)-3-Fenil-N*1*-(7-fenil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
418	B		(S)-N*1*-[7-(5-Cyclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
419	B		(S)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-(1H-pirrol-2-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
420	B		(S)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-(1H-pirrol-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

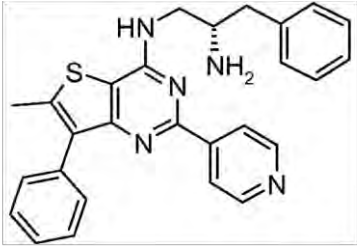
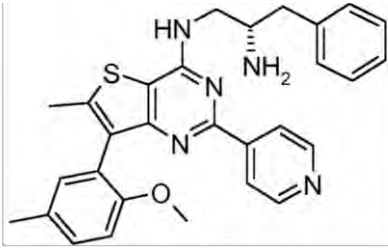
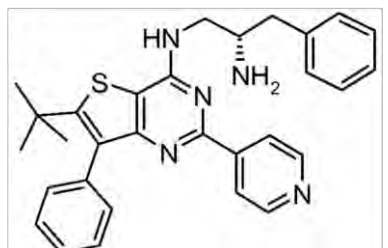
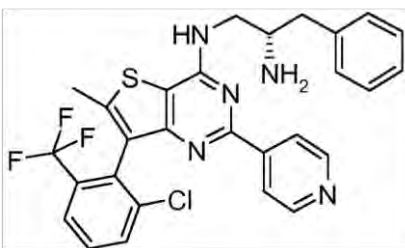
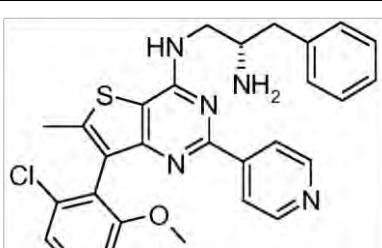
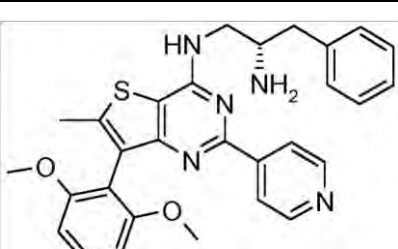
421	C		(S)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
422	C		R)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-pirimidina-5-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
423	C		(R)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-piridina-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
424	C		{4-[4-((R)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-fenil}-metanol
425	C		{3-[4-((R)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-fenil}-metanol
426	B		(R)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-furan-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

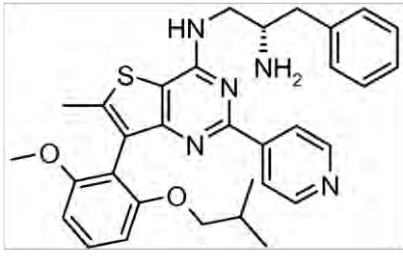
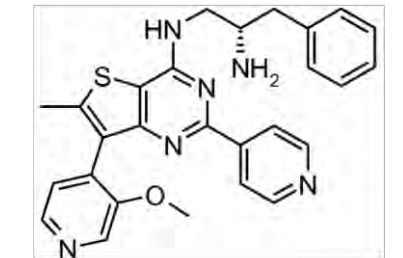
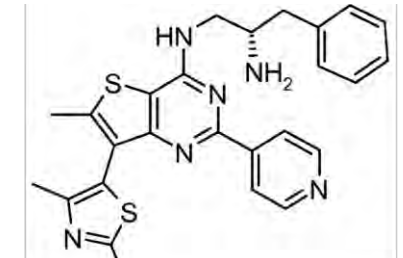
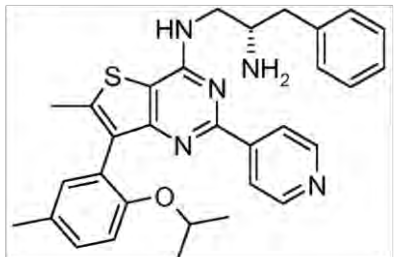
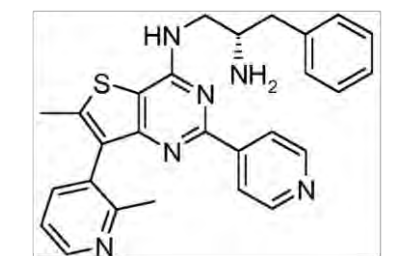
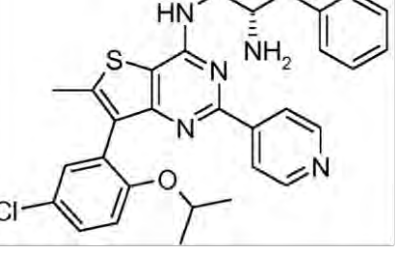
427	C		R)-N*1*-[7-(4-Aminometil-fenil)-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
428	C		(R)-N*1*-[7-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
429	C		(R)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
430	C		(R)-N*1*-[7-(4-Fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
431	C		(R)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-tiofen-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
432	B		(R)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-furan-2-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

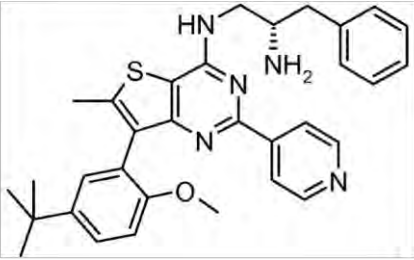
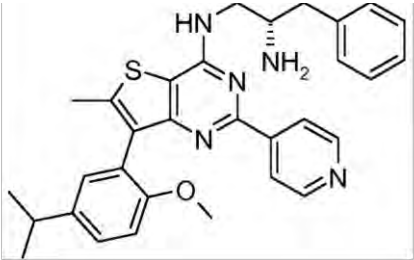
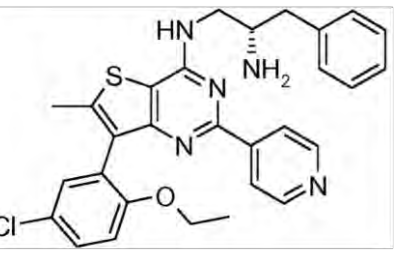
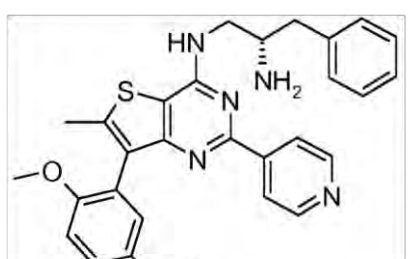
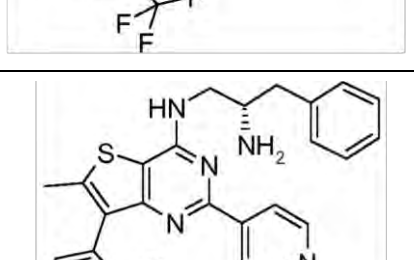
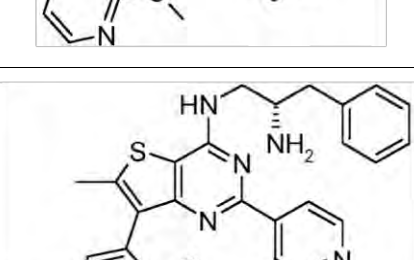
433	C		(S)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-o-tolil-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
434	C		(S)-N*1*-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-7-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
435	C		(S)-N*1*-[7-(4-Aminometil-furan-2-il)-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
436	D		(S)-N*1*-[6-tert-Butil-7-(3-fluoro-fenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
437	C		(S)-N*1*-[6-tert-Butil-7-(1H-pirazol-4-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

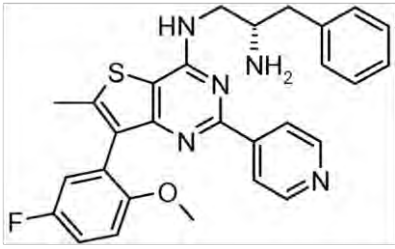

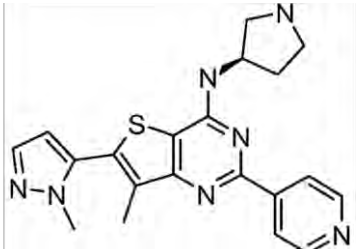
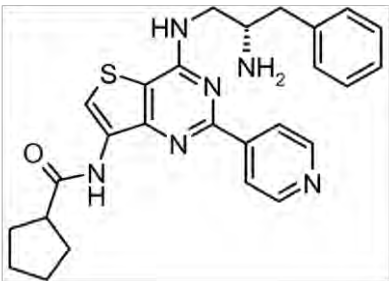
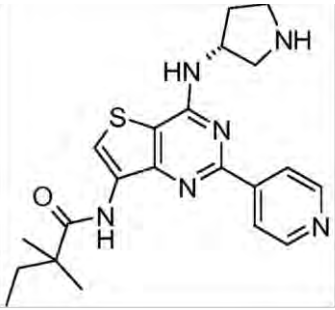
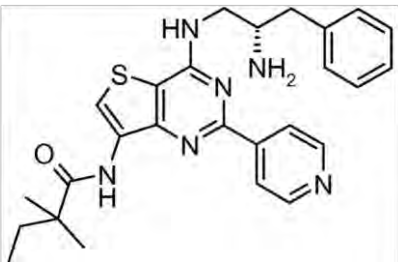
438	C		(S)-N*1*-[7-(6-Fluoro-piridina-3-il)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
439	D		(S)-N*1*-[7-(4-Metoxi-piridina-3-il)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
440	D		(S)-N*1*-[7-(2-Isopropoxy-6-metoxifenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
441	D		(S)-N*1*-[6-tert-Butil-7-(3-metoxi-fenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
442	D		(S)-N*1*-[6-tert-Butil-7-(4-fluoro-fenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

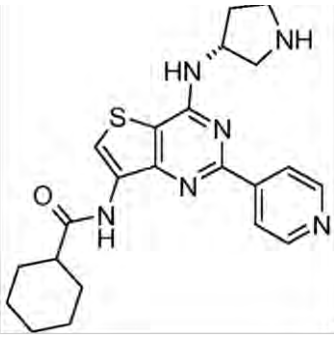
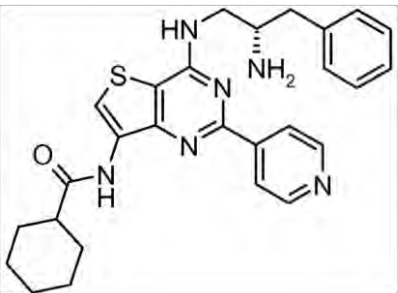
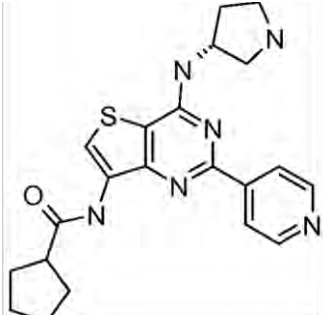
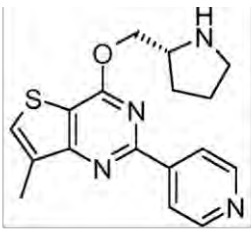
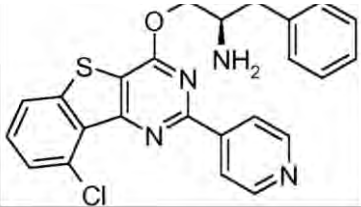
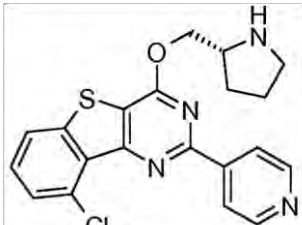
443	D		(S)-N*1*-[6-tert-Butil-7-(6-fluoro-piridina-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
444	D		(S)-N*1*-[7-(3-Amino-fenil)-6-tert-butil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
445	D		(S)-N*1*-(6-tert-Butil-7-furan-3-il-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina
446	D		(S)-N*1*-[7-(5-Fluoro-2-isopropoxy-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
447	C		(S)-N*1*-[6-tert-Butil-7-(5-metil-tiofen-2-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
448	C		(S)-N*1*-[6-tert-Butil-7-(4-metilamino-fenil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

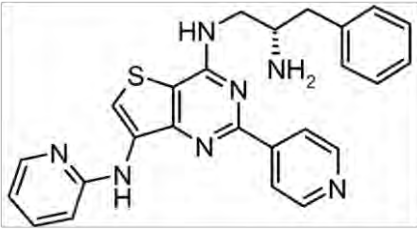
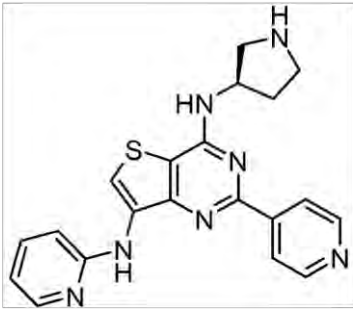
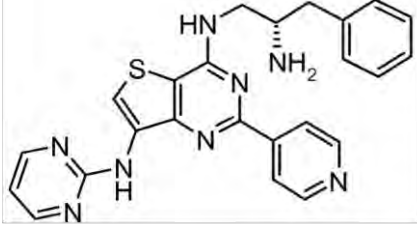
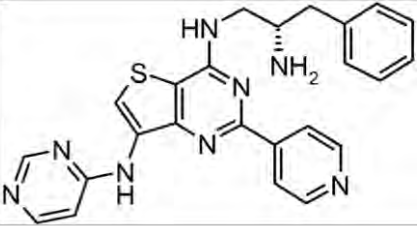
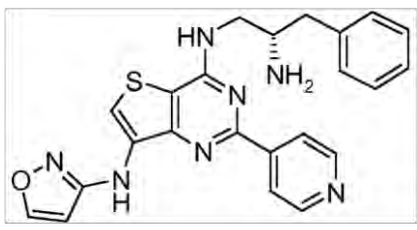
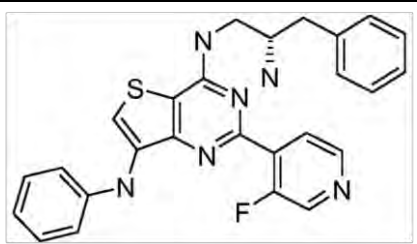
449	C		(S)-N*1*-(6-Metil-7-fenil-2-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina
450	D		(S)-N*1*-[7-(2-Metoxi-5-metil-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
451	D		(S)-N*1*-(6-tert-Butil-7-fenil-2-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2-diamina
452	D		S)-N*1*-[7-(2-Cloro-6-trifluorometil-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
453	D		S)-N*1*-[7-(2-Cloro-6-metoxi-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
454	D		(S)-N*1*-[7-(2,6-Dimetoxi-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

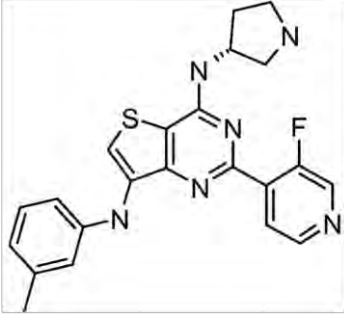
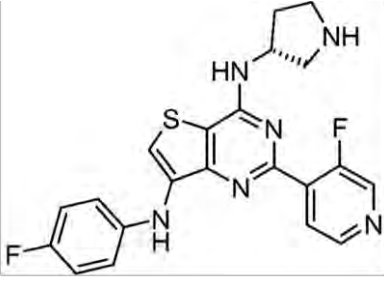
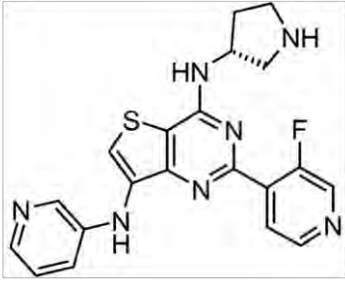
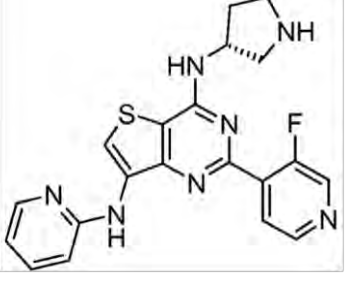
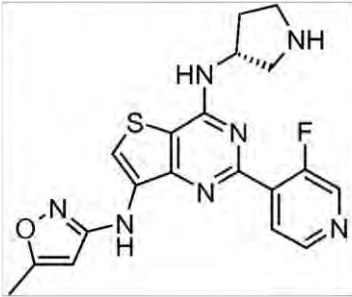
455	D		(S)-N*1*-[7-(2-Isobutoxy-6-metoxi-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
456	D		(S)-N*1*-[7-(3-Metoxi-piridina-4-il)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
457	D		(S)-N*1*-[7-(2,4-Dimetil-thiazol-5-il)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
458	D		(S)-N*1*-[7-(2-Isopropoxy-5-metilfenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
459	D		(S)-N*1*-[6-Metil-7-(2-metil-piridina-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
460	D		(S)-N*1*-[7-(5-Cloro-2-isopropoxy-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

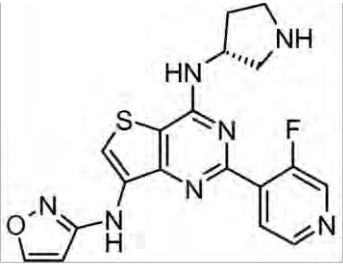

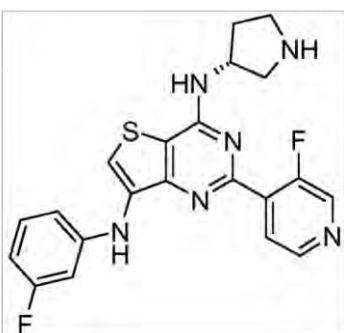
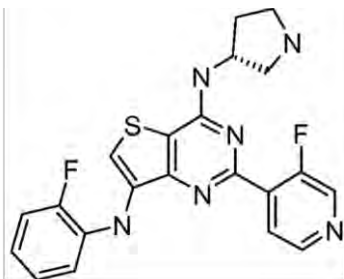
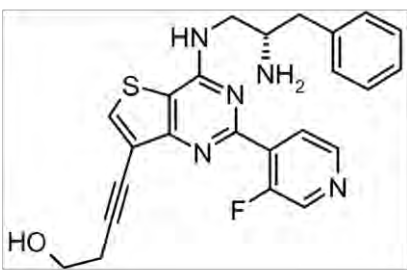
461	D		(S)-N*1*-[7-(5-tert-Butil-2-metoxi-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
462	D		(S)-N*1*-[7-(5-Isopropil-2-metoxi-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
463	D		(S)-N*1*-[7-(5-Cloro-2-ethoxy-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
464	D		(S)-N*1*-[7-(2-Metoxi-5-trifluorometil-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
465	D		(S)-N*1*-[7-(2-Metoxi-piridina-3-il)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
466	D		(S)-N*1*-[7-(2,5-Dimetoxi-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

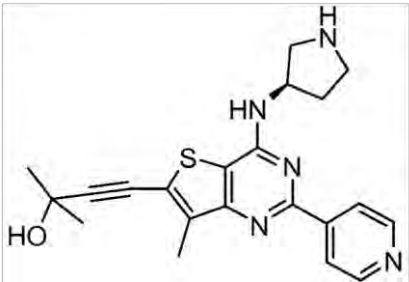
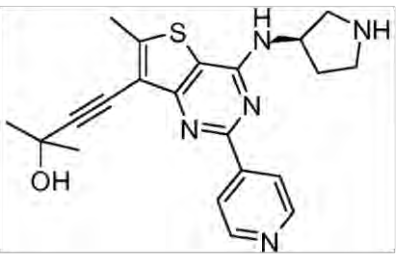
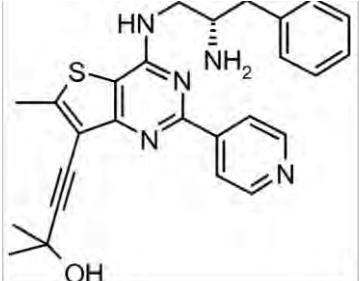
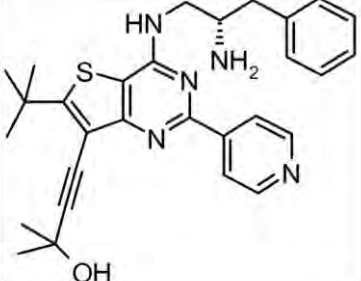
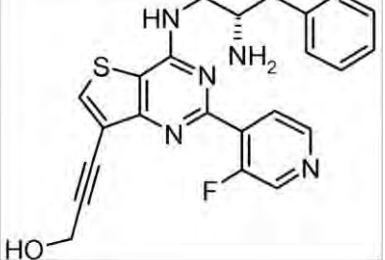
467	D		<p>(S)-N*1*-[7-(5-Fluoro-2-metoxi-fenil)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina</p>
468	C		<p>(S)-N*1*-[6-tert-Butil-7-(2H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina</p>
469	D		<p>[7-Metil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
470	D		<p>Ciclopentanocarboxilico acid [4-((S)-2-amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-amida</p>
471	D		<p>2,2-Dimetil-N-[2-piridina-4-il-4-((R)-pirolidina-3-il-amino)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-butiramida</p>
472	D		<p>N-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-2,2-Dimetil-butiramida</p>



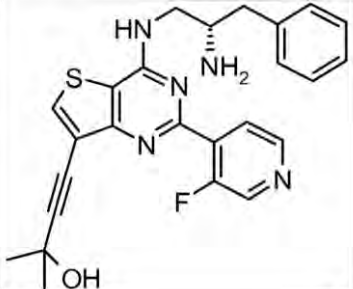
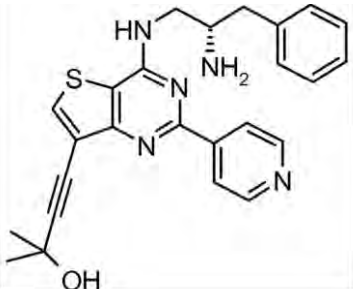
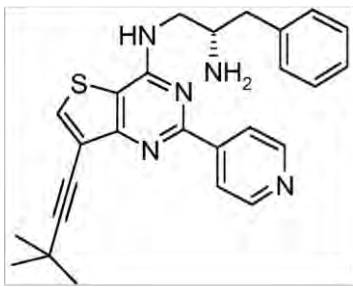
473	D		Ácido ciclohexanocarboxílico [2-piridina-4-il-4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-amida
474	D		Ácido ciclohexanocarboxílico [4-((S)-2-amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-amida
475	D		Ciclopentanocarboxílico acid [2-piridina-4-il-4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-amida
476	D*		7-Metil-2-piridina-4-il-4-((R)-1-pirolidina-2-ilmetoxi)-tieno[3,2-d]pirimidina
477	D*		(R)-1-(9-Cloro-2-piridina-4-il-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina-4-iloximetil)-2-feniletilamina
478	D*		9-Cloro-2-piridina-4-il-4-((R)-1-pirolidina-2-ilmetoxi)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidina

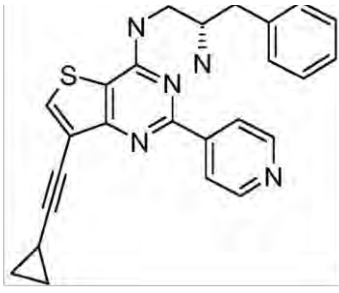
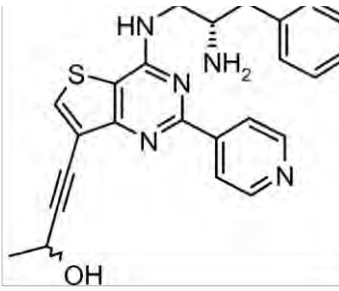
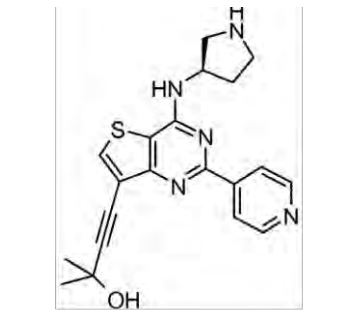
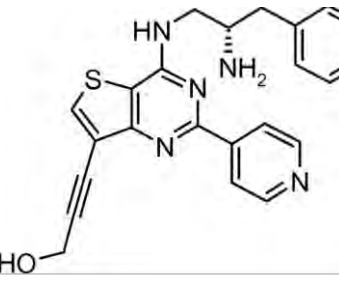
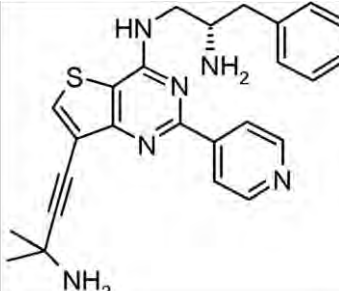
486	A		N*4*-(S)-2-Amino-3-phenyl-propyl)-2-pyridina-4-il-N*7*-piridina-2-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina
487	C		2-Pyridina-4-il-N*7*-piridina-2-il-N*4*-(R)-pirolidina-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina
488	B		N*4*-(S)-2-Amino-3-phenyl-propyl)-2-pyridina-4-il-N*7*-pirimidina-2-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina
489	C		N*4*-(S)-2-Amino-3-phenyl-propyl)-2-pyridina-4-il-N*7*-pirimidina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina
490	A		N*4*-(S)-2-Amino-3-phenyl-propyl)-N*7*-(5-metil-isoxazol-3-il)-2-pyridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina
491	C		N*4*-(S)-2-Amino-3-phenyl-propyl)-2-(3-fluoro-pyridina-4-il)-N*7*-fenil-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina

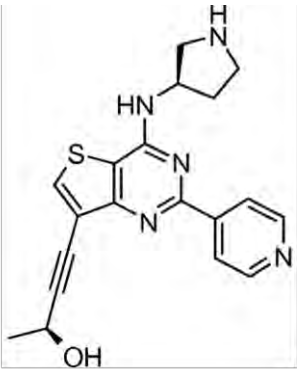
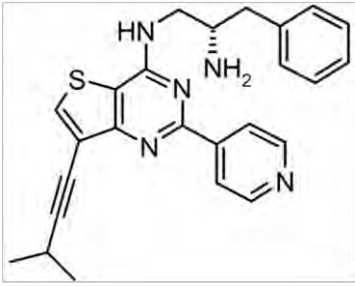
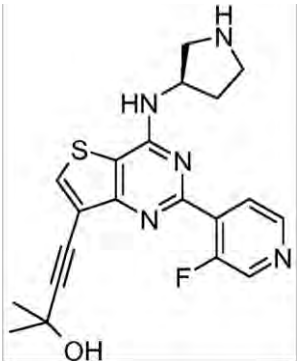
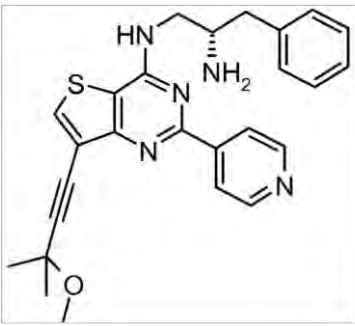
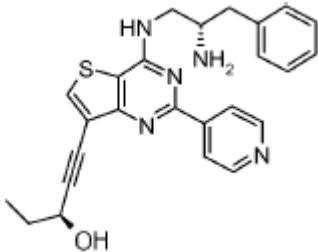
492	D		<p>2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-N*4*-(R)-pirolidina-3-il-N*7*-m-tolil-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina</p>
493	D		<p>N*7*-(4-Fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-N*4*-(R)-pirolidina-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina</p>
494	D		<p>2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-N*7*-piridina-3-il-N*4*-(R)-pirolidina-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina</p>
495	D		<p>2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-N*7*-piridina-2-il-N*4*-(R)-pirolidina-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina</p>
496	D		<p>2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-N*7*-(5-metil-isoxazol-3-il)-N*4*-(R)-pirolidina-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina</p>

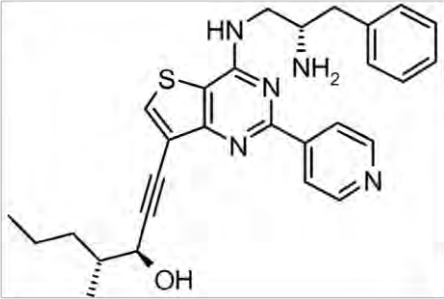
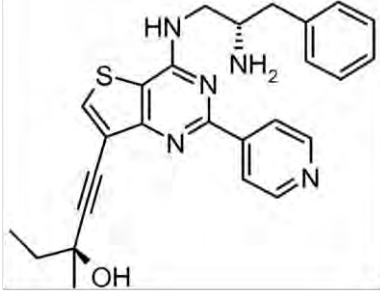
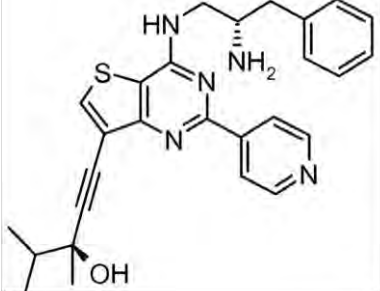
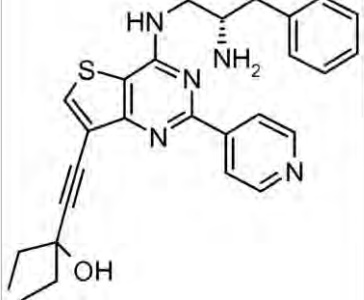
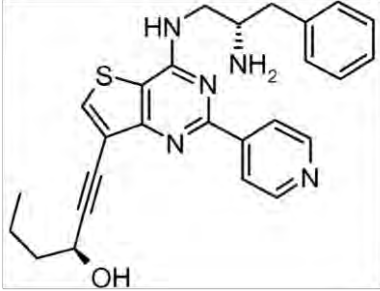
497	D		2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-N*7*-isoxazol-3-il-N*4*-(R)-pirolidina-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina
498	C		2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-N*4*-(R)-pirolidina-3-il-N*7*-o-tolil-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina
499	C		N*7*-(3-Fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-N*4*-(R)-pirolidina-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina
500	B		N*7*-(2-Fluoro-fenil)-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-N*4*-(R)-pirolidina-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina
501	B		4-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-but-3-in-1-ol

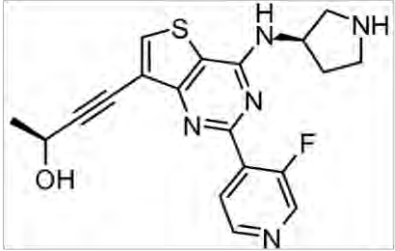
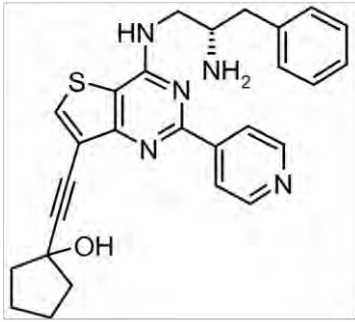
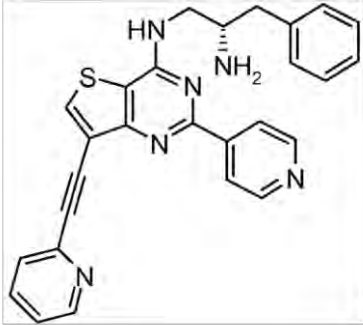
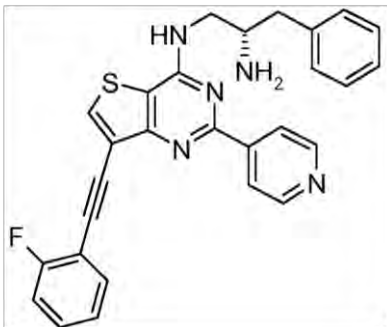
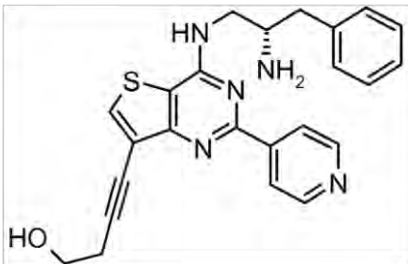
502	C		2-Metil-4-[7-metil-2-piridina-4-il-4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-6-il]-but-3-in-2-ol
503	B		2-Metil-4-[6-metil-2-piridina-4-il-4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-but-3-in-2-ol
504	A		4-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-6-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-2-metil-but-3-in-2-ol
505	C		4-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-6-tert-butil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-2-metil-but-3-in-2-ol
506	A		3-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-(3-fluoro-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-prop-2-in-1-ol


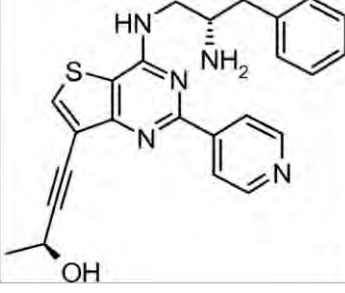
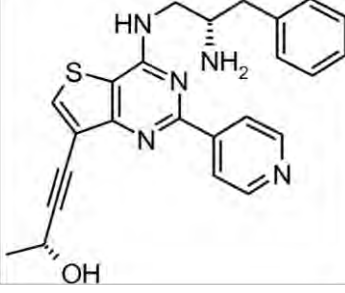
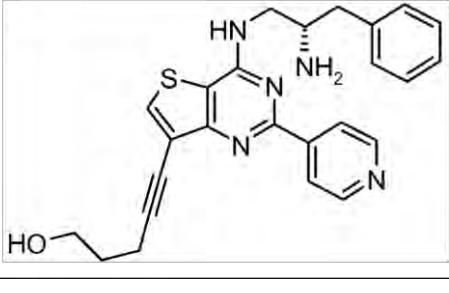
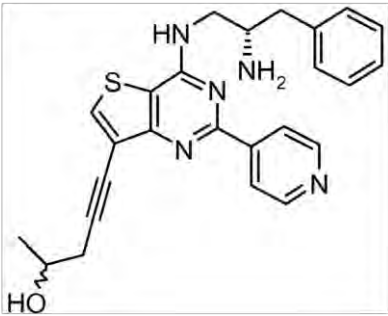
507	B		1-[4-((S)-2-Amino-3-phenyl-propylamino)-2-(3-fluoro-pyridin-4-yl)-thieno[3,2-d]pirimidina-7-iletinil]-ciclobutanol
508	B		(S)-4-[4-((S)-2-Amino-3-phenyl-propylamino)-2-(3-fluoro-pyridin-4-yl)-thieno[3,2-d]pirimidina-7- il]-but-3-in-2-ol
509	B		4-[4-((S)-2-Amino-3-phenyl-propylamino)-2-(3-fluoro-pyridin-4-yl)-thieno[3,2-d]pirimidina-7- il]- 2-metil-but-3-in-2-ol
510	A		4-[4-((S)-2-Amino-3-phenyl-propylamino)-2-pyridina-4-il-thieno[3,2-d]pirimidina-7- il]-2-metil- but-3-in-2-ol
511	C		(S)-N*1'-[7-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2-pyridina-4-il-thieno[3,2-d]pirimidina-4- il]-3- fenil- propano-1,2-diamina

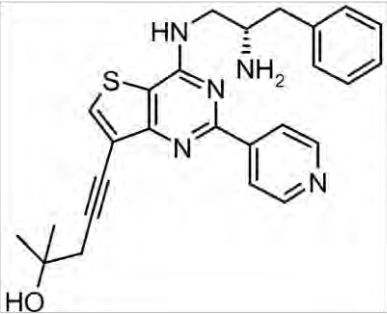
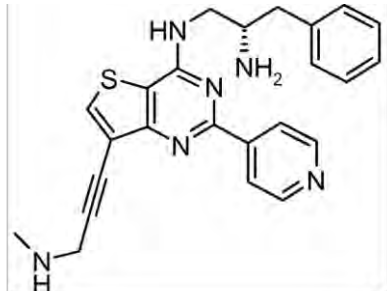
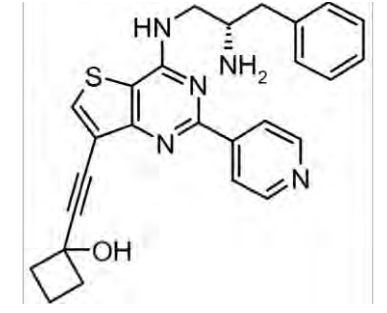
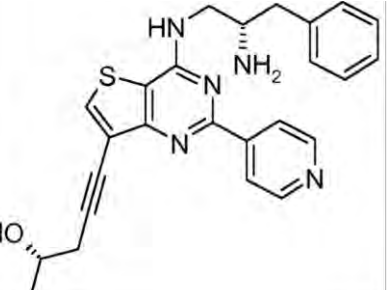
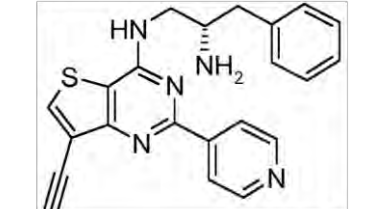
512	A		(S)-N*1*-(7-Cyclopropiletinil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1, 2-diamina
513	A		4-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-but-3-in-2-ol
514	B		2-Metil-4-[2-piridina-4-il-4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-but-3-in-2-ol
515	A		3-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-prop-2-in-1-ol
516	C		(S)-N*1*-[7-(3-Amino-3-metil-but-1-inil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

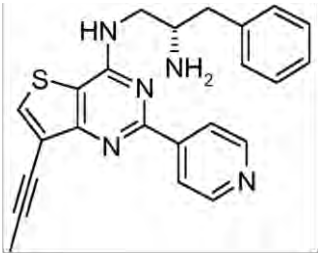
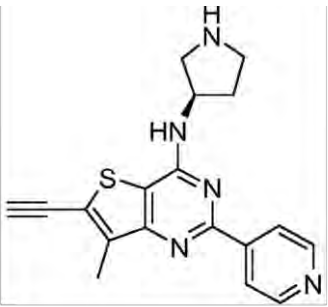
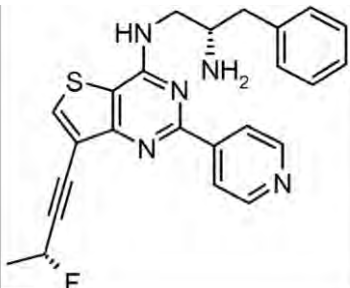
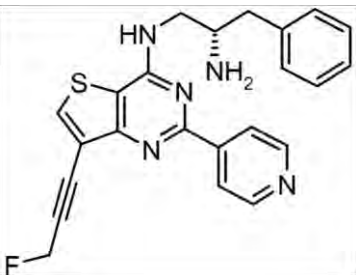
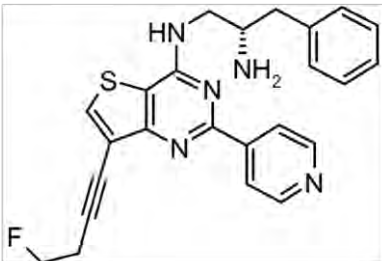
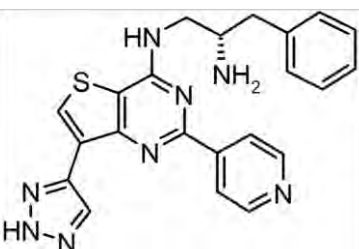
517	A		(S)-4-[2-Piridina-4-il-4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-but-3-in-2-ol
518	B		(S)-N*1*-[7-(3-Metil-but-1-inil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
519	C		4-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-2-metil-but-3-in-2-ol
520	B		(S)-N*1*-[7-(3-Metoxi-3-metil-but-1-inil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
521	A		S)-1-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-pent-1-in-3-ol

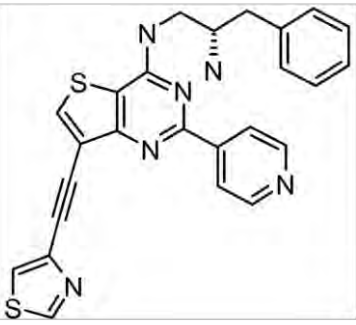
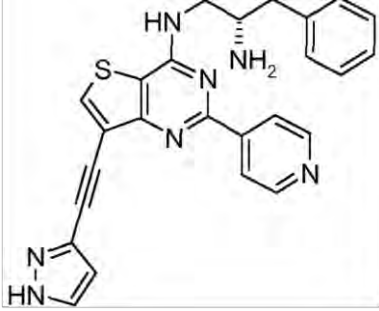


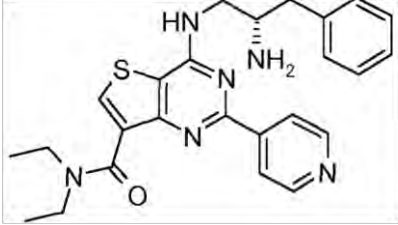

522	C		(S)-1-[4-((S)-2-Amino-3-phenyl-propylamino)-2-pyridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-4-metil-hept-1-in-3-ol
523	B		(S)-1-[4-((S)-2-Amino-3-phenyl-propylamino)-2-pyridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-3-metil-pent-1-in-3-ol
524	C		(S)-1-[4-((S)-2-Amino-3-phenyl-propylamino)-2-pyridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-3,4-Dimetil-pent-1-in-3-ol
525	C		1-[4-(2-Amino-3-phenyl-propylamino)-2-pyridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-3-ethyl-pent-1-in-3-ol
526	B		(S)-1-[4-((S)-2-Amino-3-phenyl-propylamino)-2-pyridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-hex-1-in-3-ol


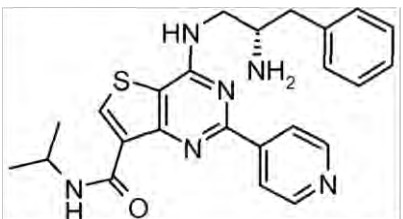
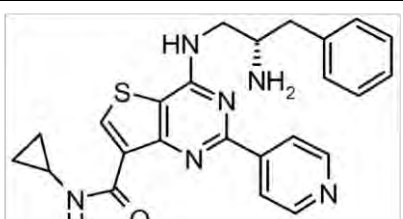
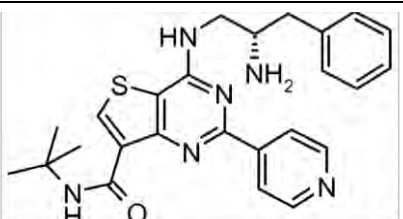
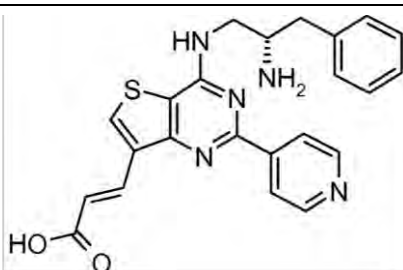
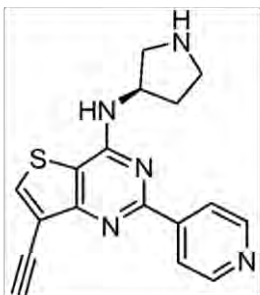
527	D		<p>(S)-4-[2-(3-Fluoro-piridina-4-il)-4-((R)-pirolidina-3-il-amino)-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-but-3-in-2-ol</p>
528	A		<p>1-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propil-amino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-iletinil]-ciclopentanol</p>
529	B		<p>(S)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-7-piridina-2-iletinil-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina</p>
530	B		<p>(S)-N*1*-[7-(2-Fluoro-feniletinil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina</p>
531	A		<p>4-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propil-amino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-but-3-in-1-ol</p>

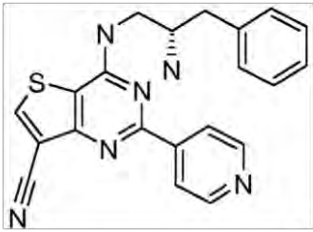
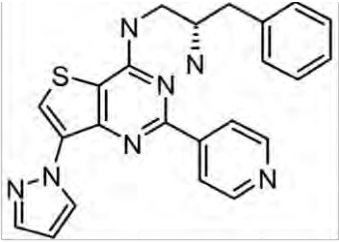
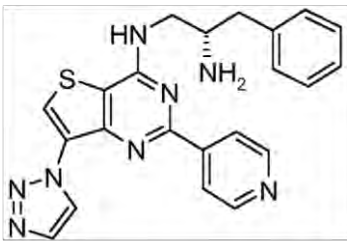
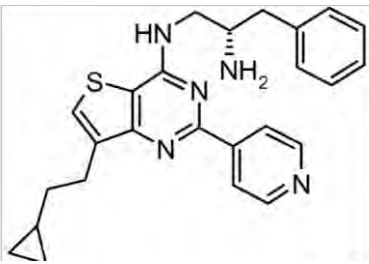
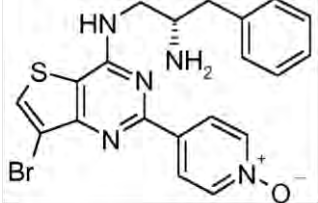

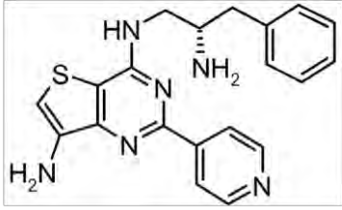
532	A		1-[4-((S)-2-Amino-3-phenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-iletinil]-cyclopropanol
533	A		(S)-4-[4-((S)-2-Amino-3-phenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-but-3-in-2-ol
534	A		(R)-4-[4-((S)-2-Amino-3-phenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-but-3-in-2-ol
535	C		5-[4-((S)-2-Amino-3-phenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-pent-4-in-1-ol
536	A		5-[4-((S)-2-Amino-3-phenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-pent-4-in-2-ol

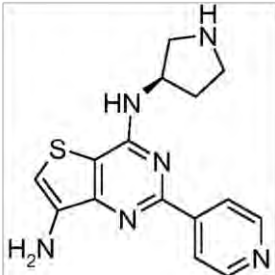
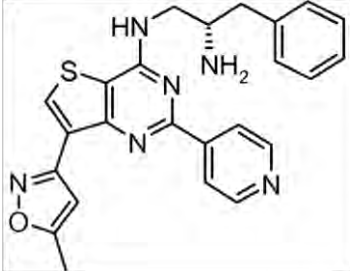
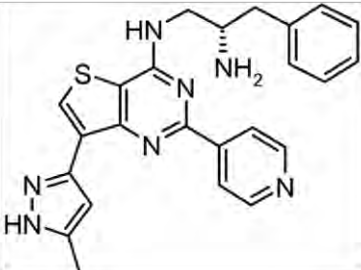

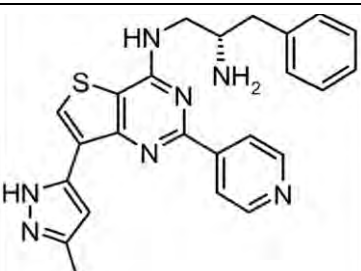
537	B		<p>5-[4-((S)-2-Amino-3-phenyl-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-2-metil-pent-4-in-2-ol</p>
538	B		<p>(S)-N*1*-[7-(3-Metilamino-prop-1-inil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-phenil-propano-1,2-diamina</p>
539	A		<p>1-[4-((S)-2-Amino-3-phenyl-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-iletinil]-cyclobutanol</p>
540	B		<p>(S)-5-[4-((S)-2-Amino-3-phenyl-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-pent-4-in-2-ol</p>
541	A		<p>(S)-N*1*-(7-Etinil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-phenil-propano-1,2-diamina</p>

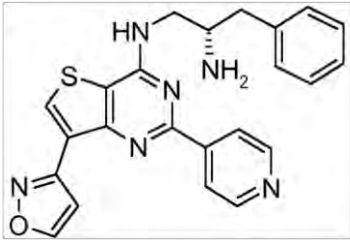
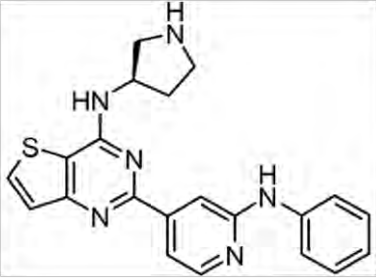
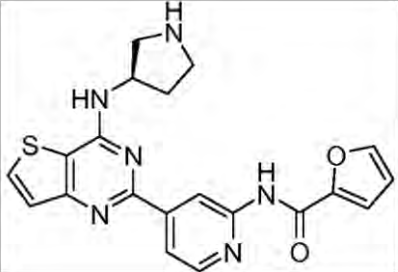
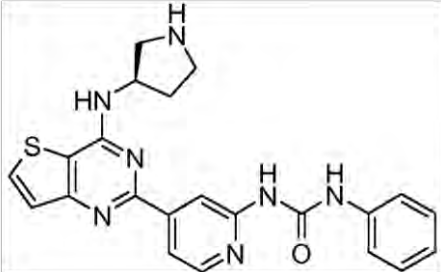
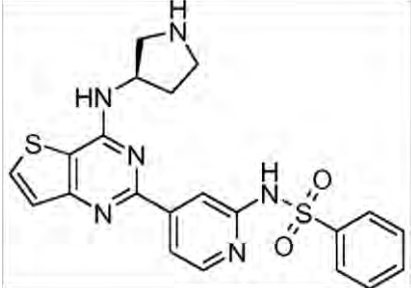
542	A		(S)-3-Fenil-N*1*-(7-prop-1-inil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
543	C		(6-Etinil-7-metil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina
544	A		(S)-N*1*-[7-((R)-3-Fluoro-but-1-inil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
545	A		(S)-N*1*-[7-(3-Fluoro-prop-1-inil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
546	B		(S)-N*1*-[7-(4-Fluoro-but-1-inil)-2-piridina-4-il-tieno [3,2-d]pirimidina
547	A		(S)-3-Fenil-N*1*-[2-piridina-4-il-7-(2H-[1,2,3]triazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina

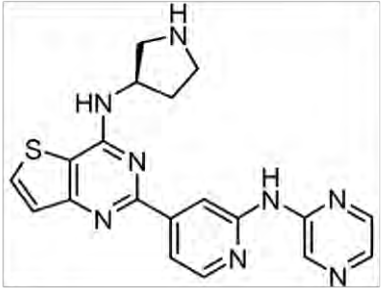
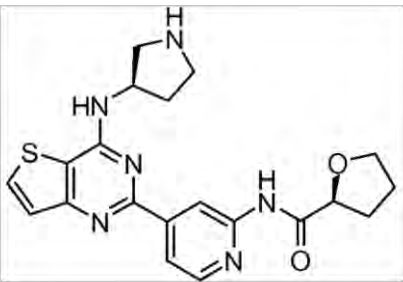
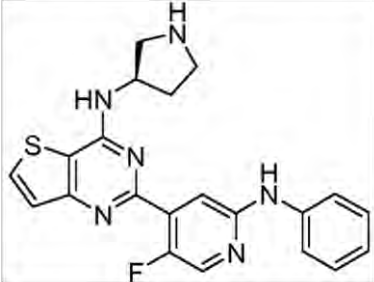
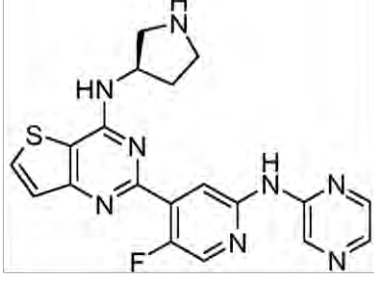
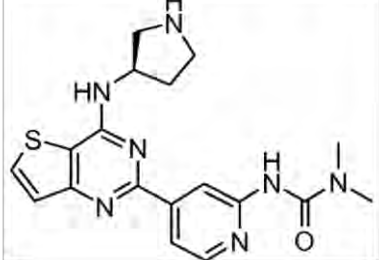
548	B		(S)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-7-tiazol-4-iletinil-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
549	A		(S)-3-Fenil-N*1*-[7-(1H-pirazol-3-iletinil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-propano-1,2-diamina
550	C		4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-ácido carboxílico Dimetilamida
551	B		4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-ácido carboxílico propilamida
552	C		4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-ácido carboxílico dietilamida
553	A		4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-ácido carboxílico metilamida

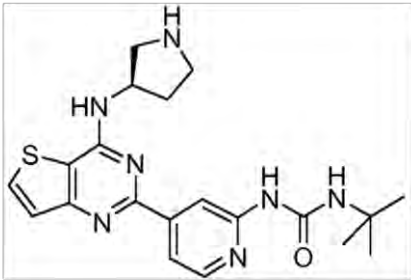
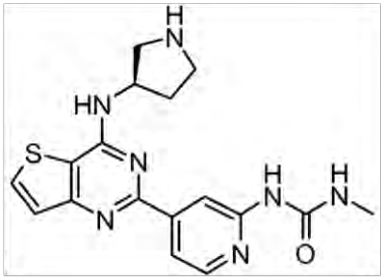
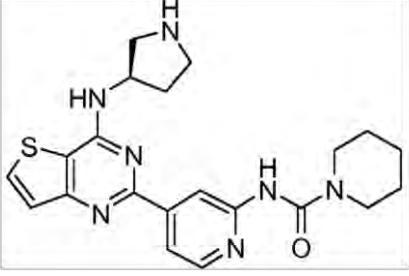
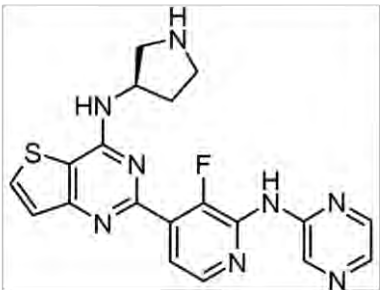
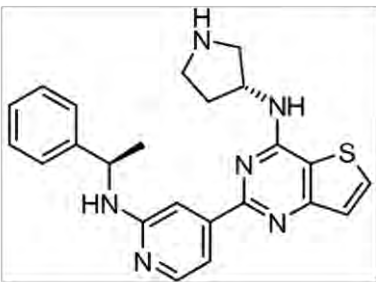
554	B		4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-ácido carboxílico etilamida
555	C		4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-ácido carboxílico isopropilamida
556	B		4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-ácido carboxílico cyclopropilamida
557	C		4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-ácido carboxílico tert-butilamida
558	B		(E)-3-[4-((S)-2-Amino-3-fenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-il]-acrilic acid
559	B		7-Etínil-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il-(R)-pirolidina-3-il-amina

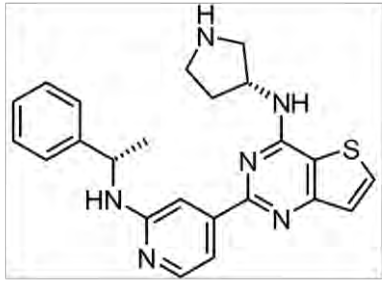
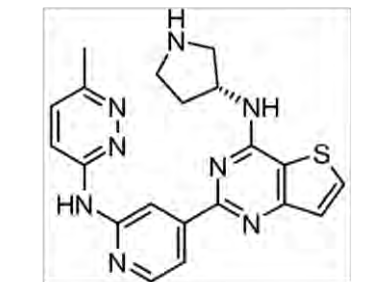
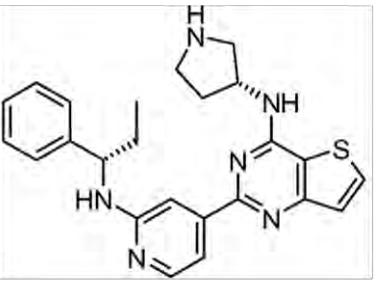
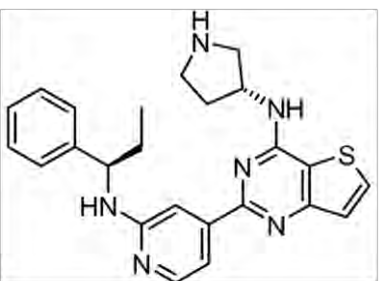

560	A		4-((S)-2-Amino-3-phenil-propilamino)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-7-carbonitril
561	B		(S)-3-Fenil-N*1*-(7-pirazol-1-il-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
562	B		(S)-3-Fenil-N*1*-(2-piridina-4-il-7-[1,2,3]triazol-1-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-propano-1,2-diamina
563	C		(S)-N*1*-[7-(2-Cyclopropil-ethyl)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
564	C		(S)-N*1*-[7-Bromo-2-(1-oxy-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
565	C		(S)-N*1*-[2-(1-Oxy-piridina-4-il)-7-(2H-pirazol-3-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
566	B		N*4*-(S)-2-Amino-3-fenil-propil)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina

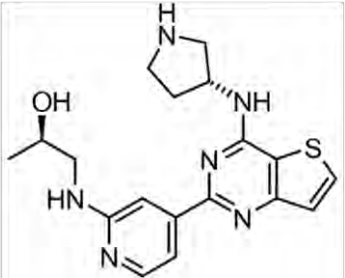
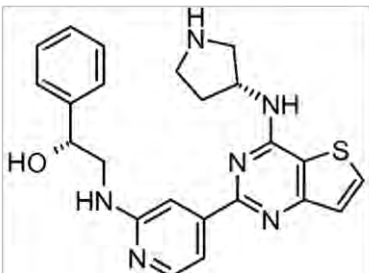
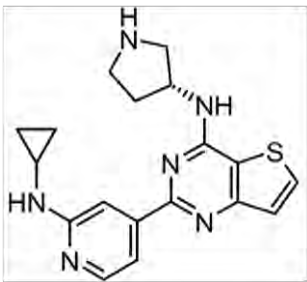
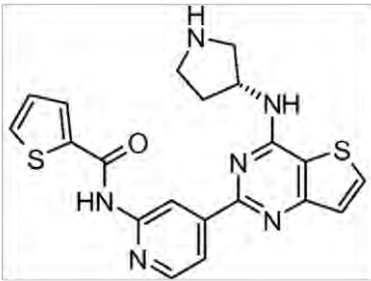
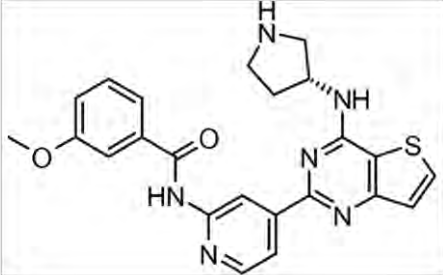
567	C		2-Piridina-4-il-N*4*-(R)-pirolidina-3-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4,7-diamina
568	B		(S)-N*1*-[7-(5-Metil-isoxazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
569	A		(S)-N*1*-[7-(5-Metil-1H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
570	C		(S)-N*1*-[7-(5-Etil-isoxazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina
571	A		(S)-N*1*-[7-(5-Etil-2H-pirazol-3-il)-2-piridina-4-il-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina

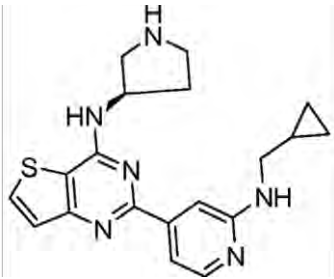
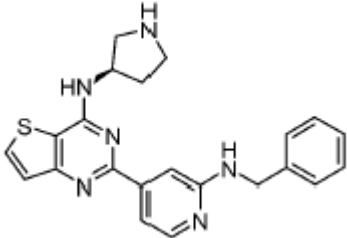
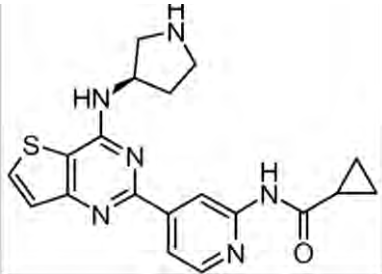
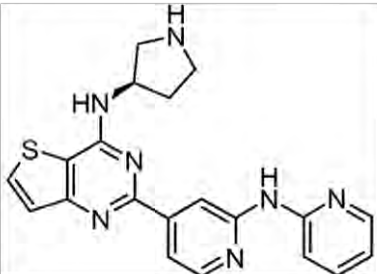
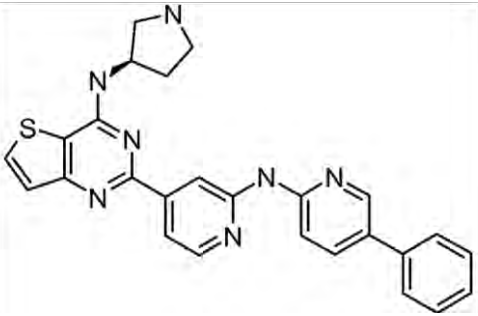
572	B		(S)-N*1*-(7-Isoxazol-3-il-2-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-3-fenil-propano-1,2- diamina
573	C		[2-(2-Fenilamino-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-(R)-pirolidina-3-il-amina
574	C		Furan-2-ácido carboxílico {4-[4-((R)-pirolidina-3-il-amino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2- il}-amida
575	B		1-Fenil-3-{4-[4-((R)-pirolidina-3-il-amino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il} - urea
576	D		N- {4-[4-((R)-Pirolidina-3-il-amino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2- il}- benzenesulfonamida

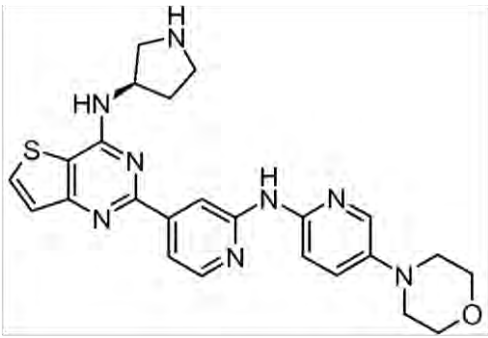
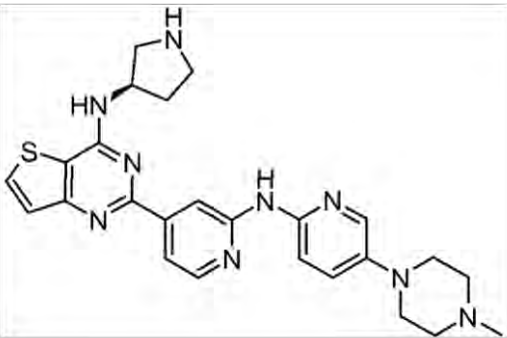
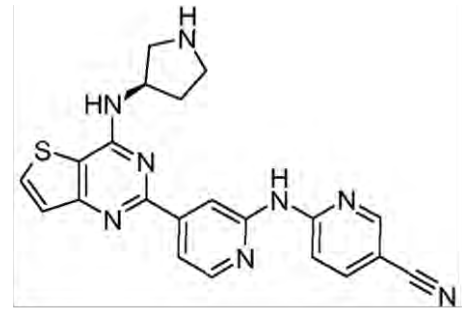
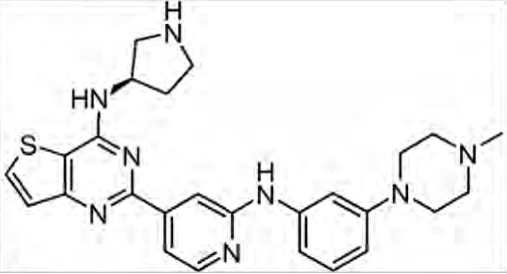
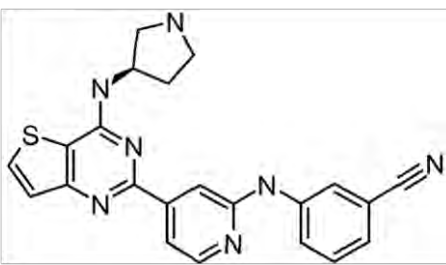
577	B		<p>{2-[2-(Pyrazin-2-ilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
578	B		<p>(S)-Tetrahydro-furan-2-ácido carboxílico {4-[4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-amida</p>
579	C		<p>2-(5-Fluoro-2-fenilamino-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
580	B		<p>{2-[5-Fluoro-2-(pyrazin-2-ilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
581	C		<p>1,1-Dimetil-3-{4-[4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-urea</p>

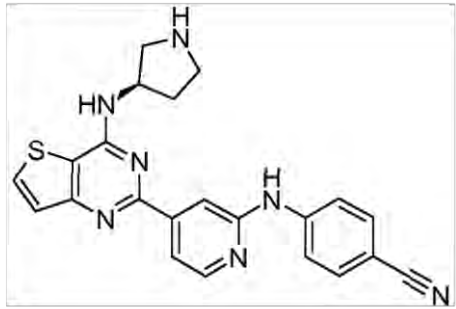
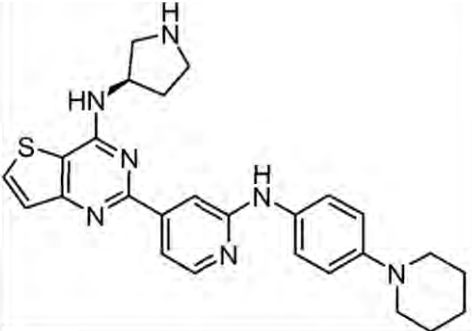
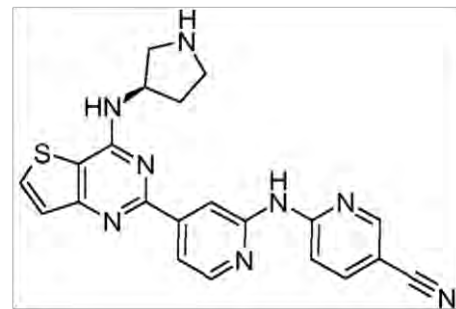
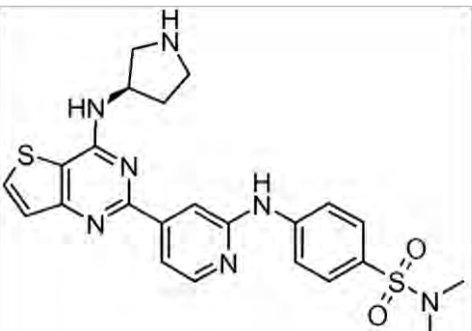
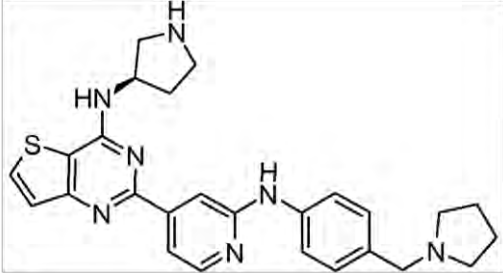
582	C		1-tert-Butil-3-{4-[4-((R)-piperidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il} - urea
583	C		1-Metil-3-{4-[4-((R)-piperidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il} - urea
584	C		Piperidina-1-ácido carboxílico {4-[4-((R)-piperidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-amida
585	C		{2-[3-Fluoro-2-(pyrazin-2-ilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-piperidina-3-il- amina
586	B		2-[2-((R)-1-Fenil-ethylamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-piperidina-3-il- amina

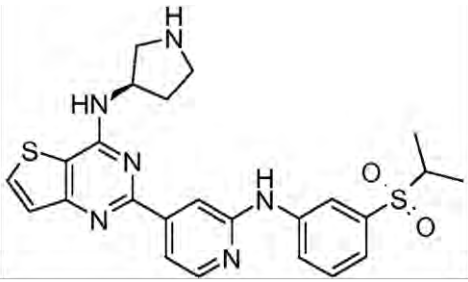
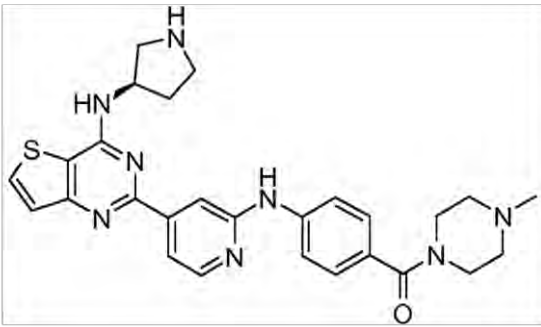
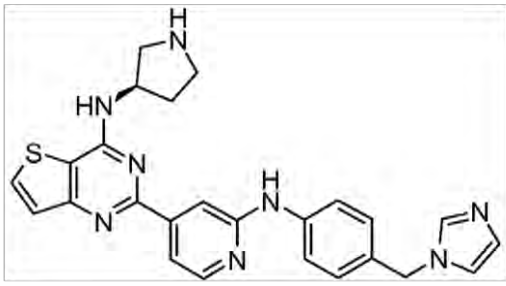
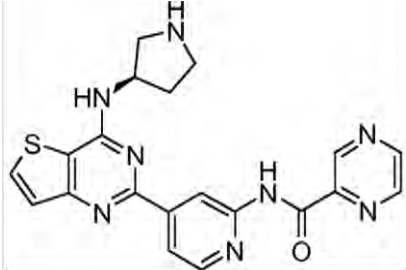
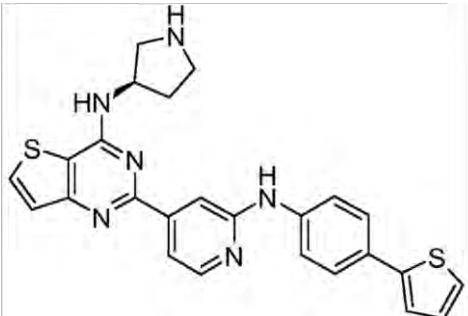
587	B		<p>{2-[2-((S)-1-Fenil-ethylamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
588	B		<p>{2-[2-(6-Metil-pyridazin-3-ilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
589	C		<p>2-[2-((S)-1-Fenil-propilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
590	C		<p>{2-[2-((R)-1-Fenil-propilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
591	C		<p>(S)-1-{4-[4-((R)-Pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il-amino}-propan-2-ol</p>

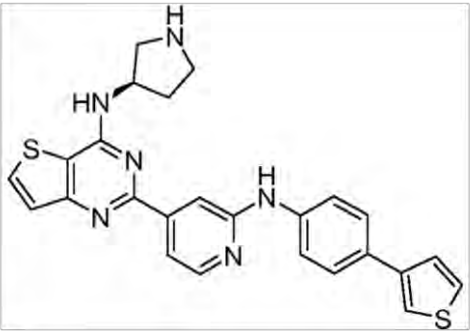
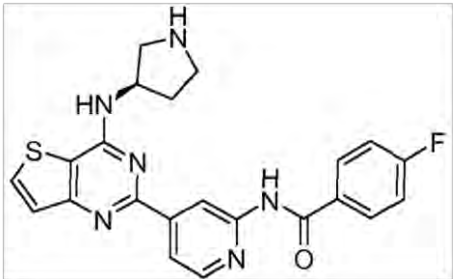
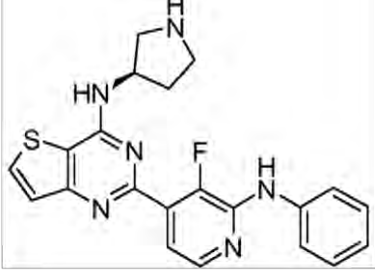
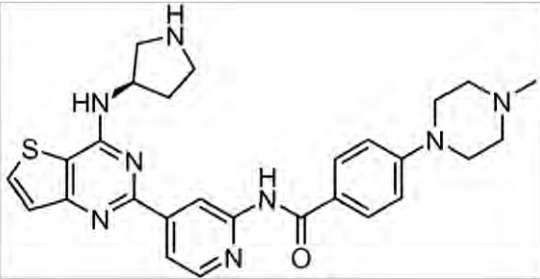
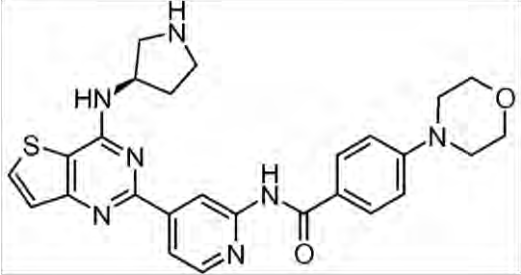
592	C		(R)-1-{4-[4-((R)-Pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-ilamino}-propan-2-ol
593	C		(R)-1-Fenil-2-{4-[4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-ilamino}-ethanol
594	C		[2-(2-Ciclopropilamino-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-((R)-pirolidina-3-il-amina
595	B		Tiofene-2-ácido carboxílico {4-[4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-amida
596	B		3-Metoxi-N-{4-[4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-benzamida

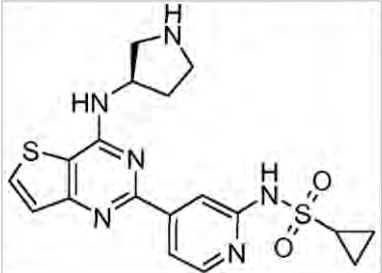
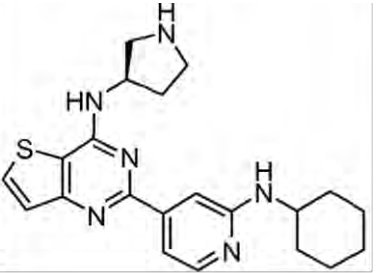
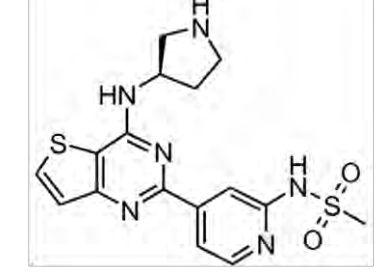
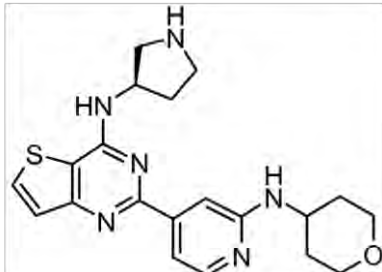
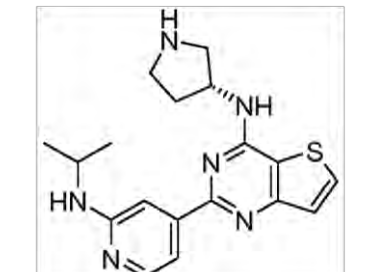
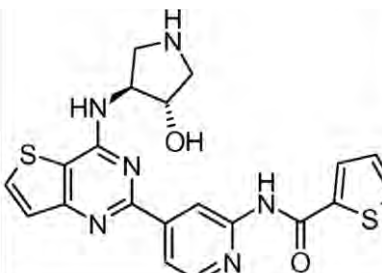
597	C		<p>{2-[2-(Ciclopropilmetil-amino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
598	C		<p>[2-(2-Benzilamino-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
599	B		<p>Ciclopropanoácido carboxílico {4-[4-((R)-pirolidina-3-il-amino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-amida</p>
600	C		<p>{2-[2-(Piridina-2-il-amino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
601	B		<p>{2-[2-(5-Fenil-piridina-2-il-amino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>

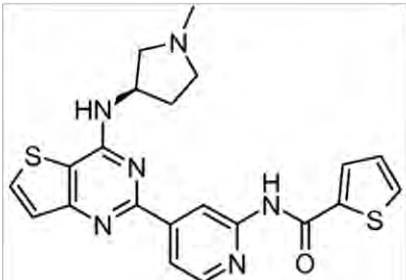
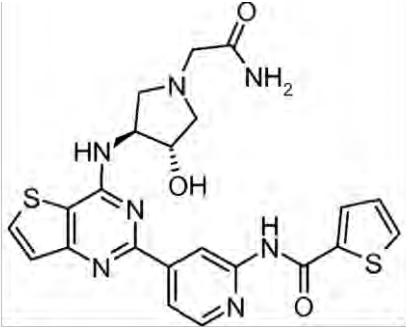
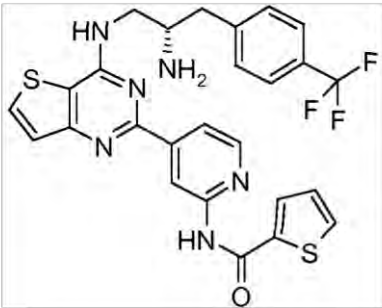
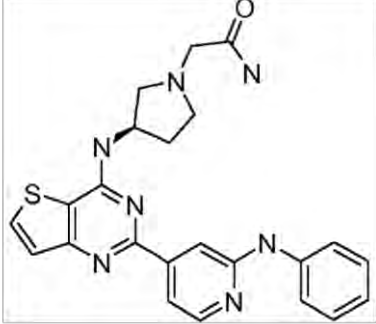
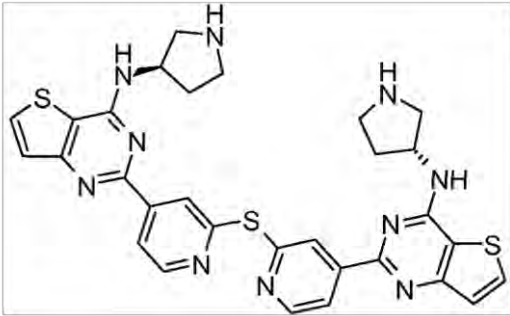
602	B		<p>{2-[2-(5-Morpholin-4-il-piridina-2-ilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d] pirimidina-4- il)-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
603	B		<p>(2-{2-[5-(4-Metil-piperazina-1-il)-piridina-2-ilamino]-piridina-4-il}-tieno[3,2-d]pirimidina-4- il)-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
604	B		<p>6-{4-[4-((R)-Pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-ilamino}-nicotinonitril</p>
605	B		<p>(2-{2-[3-(4-Metil-piperazina-1-il)-fenilamino]-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4- il)-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
606	C		<p>3-{4-[4-((R)-Pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-ilamino}-benzonitril</p>

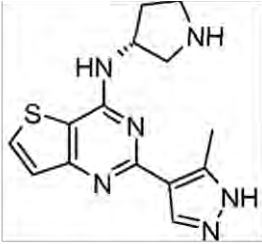

607	C		<p>4- {4-[(R)-Piperidina-3-ilamino]-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-ilamino} - benzonitril</p>
608	B		<p>{2-[2-(4-Piperidina-1-il-fenilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il} -(R)-pirolidina-3- il-amina</p>
609	B		<p>6-{4-[4-((R)-Pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-ilamino}-nicotinonitril</p>
610	C		<p>N,N-Dimetil-4- {4-[4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2- ilamino}-benzenesulfonamida</p>
611	C		<p>(R)-Pirolidina-3-il- {2-[2-(4-pirolidina-1-ilmetil-fenilamino)-piridina-4-il]-tieno[3, 2]pirimidina-4-il}-amina</p>

612	C		<p>(2-{2-[3-(Propano-2-sulfonyl)-fenilamino]-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
613	B		<p>(4-Metil-piperazinaa-1-il)-(4-{4-[4-((R)-pirolidina-3-il-amino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il-amino}-fenil)-methanone</p>
614	B		<p>{2-[2-(4-Imidazol-1-ilmetil-fenilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il)-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
615	C		<p>Pirazina-2-ácido carboxílico {4-[4-((R)-pirolidina-3-il-amino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-amida</p>
616	B		<p>(R)-Pirolidina-3-il-{2-[2-(4-tiofen-2-il-fenilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-amina</p>

617	B		(R)-Piperidina-3-il- {2-[2-(4-tiofen-3-il-fenilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4- il} -amina
618	B		4-Fluoro-N- {4-[4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2- il}-benzamida
619	D		[2-(3-Fluoro-2-fenilamino-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-((R)-pirolidina-3-il)-amina
620	B		4-(4-Metil-piperazinaa-1-il)-N-{4-[4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2- il]-piridina-2-il}-benzamida
621	B		4-Morpholin-4-il-N- {4-[4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2- il}-benzamida

622	D		<p>Ácido ciclopropanosulfónico {4-[4-((R)-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-amida</p>
623	D		<p>[2-(2-Ciclohexilamino-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-((R)-pirolidina-3-il)-amina</p>
624	D		<p>N-{4-[4-((R)-Pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-metanosulfonamida</p>
625	D		<p>(R)-Pirolidina-3-il-{2-[2-(tetrahydro-pyran-4-ilamino)-piridina-4-il]-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il}-amina</p>
626	C		<p>[2-(2-Isopropilamino-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-((R)-pirolidina-3-il)-amina</p>
627	C		<p>Tiofene-2-ácido carboxílico {4-[4-((3S,4S)-4-hydroxy-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-amida</p>

628	C		Tiofene-2-ácido carboxílico {4-[4-((R)-1-metilpirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-amida
629	C		Tiofene-2-ácido carboxílico {4-[4-((3S,4S)-1-carbamoilmetil-4-hydroxy-pirolidina-3-ilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il}-amida
630	D		Tiofene-2-ácido carboxílico (4-[4-((S)-2-amino-3-(4-trifluorometilfenil)-propilamino)-tieno[3,2-d]pirimidina-2-il]-piridina-2-il)-amida
631	D		2-((R)-3-[2-(2-Fenilamino-piridina-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-ilamino]-pirolidina-1-il)-acetamida
632	C		

633	D		<p>[2-(5-Metil-1H-pirazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-(R)-pirolidina-3-il-amina</p>
634	C		<p>(S)-N*1*-[2-(5-Metil-1H-pirazol-4-il)-tieno[3,2-d]pirimidina-4-il]-3-fenil-propano-1,2-diamina</p>

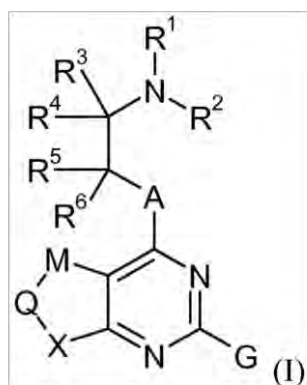
[0395] Preferiblemente, un compuesto de la presente invención (es decir, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) tiene una IC₅₀ en un ensayo IMAP contra PKCi longitud completa en ATP 150 μM de <40 μM. En una realización, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ en un ensayo IMAP contra PKCi longitud completa en ATP 150 μM de 40 μM - 10 μM. Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ en un ensayo IMAP contra PKCi longitud completa en ATP 150 μM de 10 μM - 1 μM. En una realización, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ en un ensayo IMAP contra PKCi longitud completa en ATP 150 μM de 1 μM - 0,1 μM. Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ en un ensayo IMAP contra PKCi longitud completa en ATP 150 μM de <0,1 μM.

[0396] Preferiblemente, un compuesto de la presente invención (es decir, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) tiene una IC₅₀ en un ensayo IMAP contra dominio quinasa PKC en ATP 25 μM de <40 μM. En una realización, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ en un ensayo IMAP contra dominio quinasa PKCi en ATP 25 μM de 40 μM - 10 μM. Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ en un ensayo IMAP contra dominio quinasa PKCi en ATP 25 μM de 10 μM - 1 μM. En una realización, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ en un ensayo IMAP contra dominio quinasa PKCi en ATP 25 μM de 1 μM - 0,1 μM. Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención tiene una IC₅₀ en un ensayo IMAP contra dominio quinasa PKCi en ATP 25 μM de <0,1 μM.

[0397] Como los expertos en la técnica apreciarán, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, se entiende que dentro del alcance de las reclamaciones adjuntas, la invención puede ponerse en práctica de otro modo que, como se describe específicamente en este documento, y el alcance de la invención pretende abarcar todas estas variaciones.

[0398] Formas de realización preferidas adicionales de la presente invención incluyen:

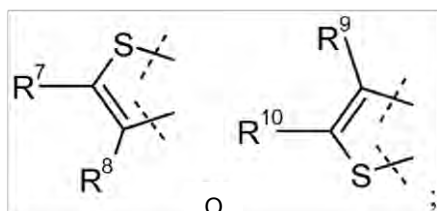
1. Un compuesto de fórmula (I)



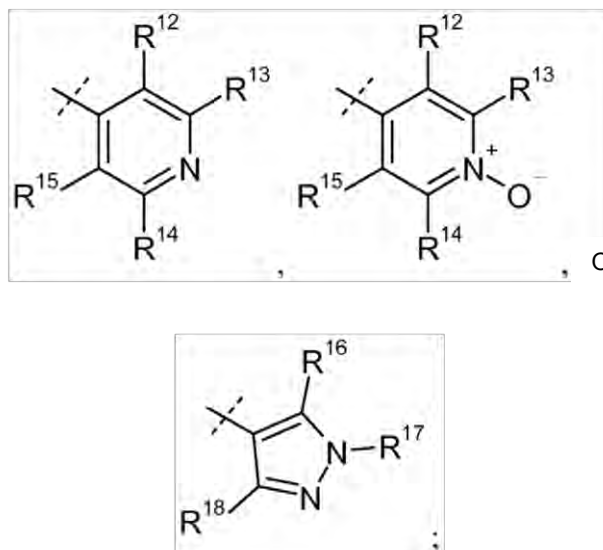
o una forma de sal del mismo, donde

A es NR¹¹, O, o S;

M-Q-X es un grupo de la fórmula



G es un grupo de la fórmula



5
10
15
20

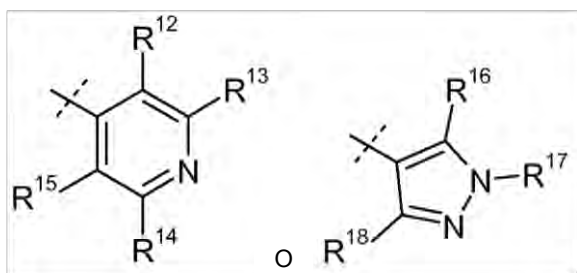
R^1 , R^2 , R^{11} , y R^{17} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{19} , C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{19} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido con 1-9 R^{19} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R^{19} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{19} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R^{19} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R^{19} , 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{19} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} , 6-21 heteroariloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{19} , y $-OR^{20}$, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , y R^{18} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{19} , C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido por 1-11 R^{19} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido por 1-9 R^{19} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{19} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{19} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R^{19} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{19} , 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{19} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} , 6-21 heteroariloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{19} , halógeno, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-C(=O)C(=O)R^{20}$, $-C(=NR^{25})R^{20}$, $-C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-C(=NOH)NR^{22}R^{23}$, $-C(=NOR^{26})R^{20}$, $-C(=NNR^{22}R^{23})R^{20}$, $-C(=NNR^{24}C(=O)R^{21})R^{20}$, $-C(=NNR^{24}C(=O)OR^{21})R^{20}$, $-C(=S)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$, $-N=NR^{24}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$, $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}P(=O)R^{28}R^{28}$, $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$, $-OS(=O)R^{20}$, $-OS(=O)R^{20}$, $-OS(=O)OR^{20}$, $-OS(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OP(=O)R^{28}R^{28}$, $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$, $-Si(R^{24})_3$, $-SCN$, $-S(=O)NR^{20}$, $-S(=O)OR^{20}$, $-SO_3R^{27}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{22}R^{23}$, $-P(=O)R^{28}R^{28}$, $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$, $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$, y $P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$; cualquiera de R^1 y R^2 , R^1 y R^3 , R^1 y R^5 , R^1 y R^{11} , R^4 y R^{11} , R^6 y R^{11} , y R^{16} y R^{17} pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R^{19} o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} ; cualquiera de R^3 y R^6 , R^7 y R^8 , R^9 y R^{10} , R^{12} y R^{13} , y R^{14} y R^{15} pueden, junto con los átomos que une, formar un C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R^{19} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-21 R^{19} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{19} o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{19} ; R^3 y R^5 o R^4 y R^6 juntos pueden formar un doble enlace; cualquiera de R^3 y R^4 , y R^5 y R^6 juntos pueden formar $=O$, $=NR^{20}$, $=NOR^{20}$, o $=S$; R^{19} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{39} , C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{39} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido con 1-9 R^{39} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{39} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{39} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{39} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R^{39} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{39} , 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{39} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 15 R^{39} , 6-21 heteroariloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{39} , halógeno, $-CN$, $-C(=O)R^{30}$, $-C(O)OR^{30}$, $-C(=O)NR^{32}R^{33}$, $-C(=O)C(=O)R^{30}$, $-C(=NR^{35})R^{30}$, $-C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$, $-C(=NOH)NR^{32}R^{33}$, $-C(=NOR^{36})R^{30}$, $-C(=NNR^{32}R^{33})R^{30}$, $-C(=NNR^{34}C(=O)R^{31})R^{30}$, $-C(=NNR^{34}C(=O)OR^{31})R^{30}$, $-C(=S)NR^{32}R^{33}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{32}R^{33}$,

65

R^{78} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{89} , C_{2-6} alquenoilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{89} , C_{2-6} alquiniilo opcionalmente sustituido con 1-9 R^{89} , C_{6-11} arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R^{89} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{89} , C_{3-11} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R^{89} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R^{89} , 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R^{89} , 4- 21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R^{89} , heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R^{89} , y 6-21 miembros heteroariloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 27 R^{89} ; R^{79} , R^{89} , R^{99} y R^{109} en cada aparición se selecciona independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógeno, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquiniilo, C_{6-11} arilo, C_{7-16} ariloalquilo, C_{3-11} cicloalquilo, C_{4-17} cicloalquiloalquilo, 3 -15 bro Bered heterocicloalquilo, heterocicloalquiloalquilo 4-21 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros, 6-21 miembros eroariloalquilo Het, halógeno, -CN, -C(=O) R^{110} , -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=O)C(=O) R^{110} , -C(=NR¹¹⁰) R^{110} , -C(=NR¹¹⁰) NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=NOH)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=NOR¹¹⁰) R^{110} , -C(=NNR¹¹⁰R¹¹⁰) R^{110} , -C(=NNR¹¹⁰C(=O) R^{110}) R^{110} , -C(=NNR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰) R^{110} , -C(=S)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NC, -NO₂, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -N=NR¹¹⁰, =NR¹¹⁰, =NOR¹¹⁰, -NR¹¹⁰OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O) R^{110} , -NR¹¹⁰C(=O)C(=O) R^{110} , -NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O) R^{110} , -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=NR¹¹⁰) NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=S) R^{110} , -NR¹¹⁰C(=S)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=S) NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂ R^{110} , -NR¹¹⁰S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰P(=O) R^{111} R¹¹¹, -NR¹¹⁰P(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -NR¹¹⁰P(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -NR¹¹⁰P(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰), -OR¹¹⁰, =O, -OCN, -OC(=O) R^{110} , -OC(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OC(=O)OR¹¹⁰, -OC(=NR¹¹⁰)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OS(=O) R^{110} , -OS(=O)₂ R^{110} , -OS(=O)₂OR¹¹⁰, -OS(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OP(=O) R^{111} R¹¹¹, -OP(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -OP(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -OP(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰), -Si(R¹¹⁰)₃, -SCN, =S, -S(=O)NR¹¹⁰, -S(=O)₂OR¹¹⁰, -SO₃R¹¹⁰, -S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -S(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -P(=O) R^{111} R¹¹¹, -SP(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -SP(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -SP(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰), -P(=O) R^{111} R¹¹¹, -P(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -P(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), y -P(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰); R^{110} en cada caso se selecciona independientemente de entre H, C_{1-6} alquilo y C^{1-6} -haloalquilo; R^{111} en cada caso se selecciona independientemente de entre C_{1-6} alquilo y C^{1-6} -haloalquilo; y n, en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, y 2.

2. Un compuesto como se define en la realización preferida 1, en el que A es NR¹¹.

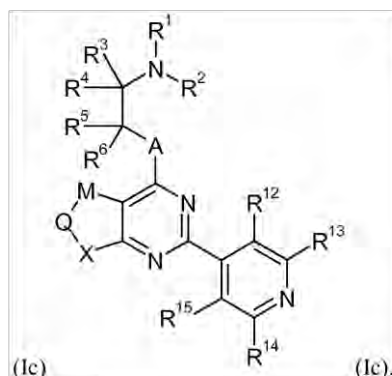
3. Un compuesto como se define en las realizaciones preferidas 1 o 2, en el que G es un grupo de la fórmula



4. Un compuesto como se define en la realización preferida 3, en el que G es un grupo de la fórmula



y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic)



5. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 4, en el que R^1 , R^2 , y R^{11} se eligen independientemente de H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} ; R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-OC(=O)R^{20}$, $-S(=O)NR^{20}$, y $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; Alternativamente, R^3 y R^6 pueden, junto con los átomos que une, formar un C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} ; alternativamente R^3 y R^5 o R^4 y R^6 pueden formar juntos un doble enlace; y, alternativamente, cualquiera de R^1 y R^2 , R^1 y R^3 , R^1 y R^5 , R^1 y R^{11} , R^4 y R^{11} , y R^6 y R^{11} pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{19} o un heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} .

6. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 4, en el que R^1 , R^2 , y R^{11} se eligen independientemente de H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} ; R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-OR^{20}$, $-S(=O)NR^{20}$, y $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; alternativamente, cualquiera de R^1 y R^2 , R^1 y R^3 , R^1 y R^5 , R^1 y R^{11} , R^4 y R^{11} , y R^6 y R^{11} pueden, junto con los átomos enlaza, formar un cicloalquilo hetero- 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} .

7. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 4, en el que R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^{11} se eligen independientemente de H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{19} ; R^2 se elige entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-13 R^{19} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con R^{19} 1-19, 6-21 y heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R^{19} ; R^3 se selecciona de entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R^{19} , C_{7-16} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R^{19} , C_{4-17} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R^{19} , y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-27 R^{19} ; Alternativamente, R^3 y R^6 pueden, junto con los átomos que une, formar un C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} ; alternativamente R^3 y R^4 pueden formar juntos $=O$; y, alternativamente, cualquiera de R^1 y R^2 , R^1 y R^3 , R^1 y R^5 , R^1 y R^{11} , R^4 y R^{11} , y R^6 y R^{11} pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 22 R^{19} .

8. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 4, en el que R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^{11} se eligen independientemente de H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} ; R^2 se elige entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , y 6 a 10 miembros opcionalmente sustituido heteroarilalquilo por 1-3 R^{19} ; R^3 se selecciona de entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-9 R^{19} , C_{6-7} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , y 6-11 miembros heteroarilalquilo opcionalmente sustituido por 1-7 R^{19} ; y, alternativamente, cualquiera de R^1 y R^2 , R^1 y R^3 , R^1 y R^5 , R^1 y R^{11} , y R^4 y R^{11} pueden, junto con los átomos que une, formar un heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} .

9. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 8, en el que R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{2-6} alquenoil opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{19} , C_{2-6} alquiniil opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{4-8} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 4-8 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R^{19} , heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, $-CN$, $-C(=O)R^{20}$, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NC$, $-NO_2$, $-NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}OR^{26}$, $-NR^{24}C(=O)R^{20}$, $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$, $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$, $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-OR^{20}$, $-OCN$, $-OC(=O)R^{20}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)OR^{20}$, $-OS(=O)_2R^{20}$, $-OS(=O)_2OR^{20}$, $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$, $-S(=O)NR^{20}$, y $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$; Alternativamente, cualquiera o ambos de R^7 and R^8 y/o R^9 y R^{10} , pueden, junto con los átomos que une, formar un C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} .

10. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 8, en el que R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se

- 5 eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R¹⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³; Alternativamente, cualquiera o ambos de R⁷ y R⁸, y/o R⁹ y R¹⁰, pueden, junto con los átomos que une, formar un C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, o un heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R¹⁹.
- 10 11. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 8, en el que R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -OR²⁰; Alternativamente, cualquiera o ambos de R⁷ y R⁸, y/o R⁹ y R¹⁰, puede, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹.
- 15 12. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 8, en el que R⁷ y R¹⁰ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -OR²⁰; R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados entre C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -OR²⁰; R⁸ y R⁹ son independientemente seleccionados entre C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -OR²⁰; Alternativamente, cualquiera o ambos de R⁷ y R⁸, y/o R⁹ y R¹⁰, puede, junto con los átomos que une, forman un C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹.
- 20 13. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 8, en el que R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-10 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 6-11 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -OR²⁰; Alternativamente, cualquiera o ambos de R⁷ y R⁸, y/o R⁹ y R¹⁰, pueden, junto con los átomos que une, forman un C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R¹⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹.
- 25 14. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 8, en el que R⁷, R⁸, R⁹, y R¹⁰ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, y -OR²⁰; Alternativamente, cualquiera o ambos de R⁷ and R⁸ y/o R⁹ y R¹⁰, pueden, junto con los átomos que une, formar un grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹.
- 30 15. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 14, en el que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 5-6 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), y -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰); Alternativamente, cualquiera o ambos de R¹² y R¹³, y/o R¹⁴ y R¹⁵, puede, junto con los átomos que une, forman un C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹.
- 35 16. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 14, en el que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente

- 5 sustituido por 1 a 3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 5-6 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
 Alternativamente, cualquiera o ambos de R¹² y R¹³, y/o R¹⁴ y R¹⁵, puede, junto con los átomos que une, forman un C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹.
- 10 17. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 14, en el que R¹², R¹³, y R¹⁴ son H; R¹⁵ se selecciona de entre H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₇cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- 15 18. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 14, en el que R¹², R¹³, R¹⁴, y R¹⁵ se eligen independientemente de H, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -OR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- 20 19. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 14, en el que R¹², R¹³, y R¹⁵ son H; R¹⁴ se selecciona de entre H, halógeno, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -OR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.
- 25 20. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 3 o 5 a 19, en el que R¹⁷ se selecciona de entre H y C₁₋₆alquilo; R¹⁶ y R¹⁸ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 5-10 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sub- R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, y -S(=O)NR²²R²³, alternativamente, R¹⁶ y R¹⁷ pueden, junto con los átomos que unen, formar un heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹.
- 30 21. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 3 o 5 a 19, en el que R¹⁷ se selecciona de entre H y C₁₋₆alquilo; R¹⁶ y R¹⁸ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, 5-10 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sub- R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³, alternativamente, R¹⁶ y R¹⁷ pueden, junto con los átomos que unen, formar un heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹.
- 35 22. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 3 o 5 a 19, en el que R¹⁷ es H; y R¹⁶ y R¹⁸ se eligen independientemente de H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹.
- 40 23. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 3 o 5 a 19, en el que R¹⁷ es H; y R¹⁶ y R¹⁸ se eligen independientemente de H y C₁₋₆alquilo.
- 45 24. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 23, en el que R¹⁹ en cada aparición es independientemente elegido entre C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NO₂, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -NR³⁴C(=O)NR³²R³³, -NR³⁴S(=O)₂R³¹, -NR³⁴S(=O)₂NR³²R³³, -OR³⁰, =O, -OC(=O)R³⁰, -OC(=O)NR³²R³³, -Si(R³⁴)₃, =S, -S(=O)NR³⁰ y -S(=O)₂NR³²R³³.
- 50 25. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 23, en el que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -NR³⁴S(=O)₂R³¹, -OR³⁰, =O, -S(=O)NR³⁰, y -S(=O)₂NR³²R³³.
- 55 26. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 23, en el que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, halógeno, -C(=O)OR³⁰, -NR³²R³³, y -OR³⁰.
- 60 27. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 23, en el que R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R³⁹, C₃₋₆cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R³⁹, heteroarilo de 5-6 miembros, halógeno, -C(=O)OR³⁰, -NR³²R³³, y -OR³⁰.
- 65 28. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 27, en el que R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo

- opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₂₋₆alquino opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-6 R⁴⁹.
- 5 29. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 27, en el que R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, bencilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹ y 5-6 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹.
- 10 30. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 27, en el que R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹. 31. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 27, en el que R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, de 5-6 miembros heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹. 32. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 27, en el que R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, 5-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹; R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁₋₆alquilo.
- 15 33. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 32, en el que R²⁸ y R³⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₂₋₆alquino opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R⁴⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹.
- 20 34. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 33, en el que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, 3-10 miembros heterocicloalquilo, y heteroarilo de 5-10 miembros.
- 25 35. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 33, en el que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₂₋₆alquino opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R⁵⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente entre H y C₁₋₆alquilo; Alternativamente, cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 R⁶⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁶⁹.
- 30 36. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 33, en el que R²² en cada aparición se selecciona independientemente de H, fenilo opcionalmente sustituido con 1 R⁵⁹, y 6 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 R⁵⁹; R²³, R³² y R³³ en cada aparición se selecciona independientemente de H y C₁₋₆alquilo.
- 35 37. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 36, en el que R³⁹, R⁴⁹, R⁵⁹ y R⁶⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁷⁹, C₂₋₆alquino opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, 3-10 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R⁷⁰, -C(=O)OR⁷⁰, -C(=O)NR⁷²R⁷³, -NO₂, -NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹, -OR⁷⁰, =O, -S(=O)NR⁷⁰, y -S(=O)₂NR⁷²R⁷³.
- 40 38. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 37, en el que R³⁹, R⁴⁹, R⁵⁹ y R⁶⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, fenilo, heterocicloalquilo de 5-6, 5-9 heteroarilo miembros, -CN y -C(=O)R⁷⁰.
- 45 39. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 38, en el que R⁷⁰, R⁷¹, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶ y R⁷⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido por 1-3 R⁸⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, y de 5-10 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sub-R⁸⁹.
- 50 40. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 38, en el que R⁷⁰, R⁷¹, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶ y R⁷⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo, y 5-6 miembros heterocicloalquilo.
- 55 41. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 40, en el que R⁷² y R⁷³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹, C₂₋₆alquino opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente

sustituido con 1-3 R⁹⁹, C₁₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁹⁹; Alternativamente, cualquier R⁷² y R⁷³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 R¹⁰⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁰⁹.

42. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 40, en el que R⁷² y R⁷³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo, fenilo, bencilo, C₅₋₆cicloalquilo, 5-6 heterocicloalquilo de 5-6 y heteroarilo miembros; Alternativamente, cualquier R⁷² y R⁷³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros.

43. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 42, en el que R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₂₋₆alqueno opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹.

44. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 42, en el que R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, fenilo, bencilo, C₃₋₆cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6, y heteroarilo de 5-6 miembros.

45. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 44, en el que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno, C₂₋₆alqueno, C₂₋₆alquinilo, C₆-10arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, 3-10 heterocicloalquilo de heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, -CN, -C(=O)R¹¹⁰, -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NO₂, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OR¹¹⁰, =O -OCN, -OC(=O)R¹¹⁰, -S(=O)NR¹¹⁰, -S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, y -S(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰.

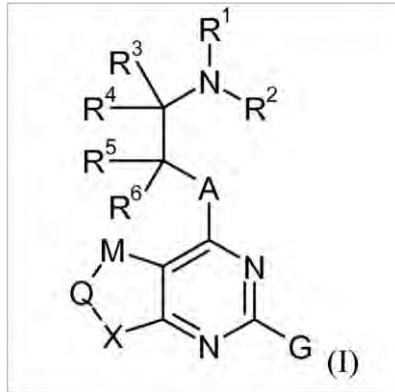
46. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 45, en el que R¹¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente de entre H, C₁₋₆alquilo y C¹⁻⁶-haloalquilo.

47. Un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones preferidas 1 a 46, en el que R¹¹¹ en cada caso se selecciona independientemente de entre C₁₋₆alquilo y C¹⁻⁶-haloalquilo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



10

15

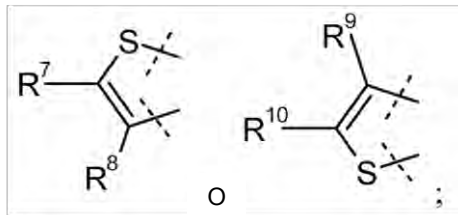
20

o una forma de sal del mismo,
donde

25

A es NR¹¹, O, o S;
M-Q-X es un grupo de la fórmula

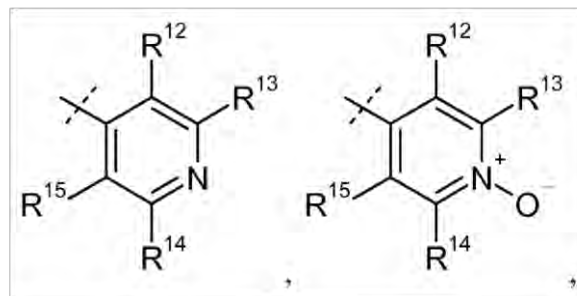
30



35

G es un grupo de la fórmula

40

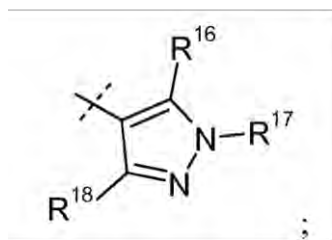


45

50

o

55



60

65

R¹, R², R¹¹, y R¹⁷ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂.

6alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, y -OR²⁰, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, y R¹⁸ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R¹⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido por 1-11 R¹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido por 1-9 R¹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R¹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R¹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R¹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -C(=O)C(=O)R²⁰, -C(=NR²⁵)R²⁰, -C(=NR²⁵)NR²²R²³, -C(=NOH)NR²²R²³, -C(=NOR²⁶)R²⁰, -C(=NNR²²R²³)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)R²¹)R²⁰, -C(=NNR²⁴C(=O)OR²¹)R²⁰, -C(=S)NR²²R²³, -NC, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴NR²²R²³, -N=NR²⁴, -NR²⁴OR²⁶, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰, -NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴C(=S)R²⁰, -NR²⁴C(=S)OR²⁰, -NR²⁴C(=S)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -NR²⁴P(=O)R²⁸R²⁸, -NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -OR²⁰, -OCN, -OC(=O)R²⁰, -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -OC(=NR²⁵)NR²²R²³, -OS(=O)R²⁰, -OS(=O)₂R²⁰, -OS(=O)₂OR²⁰, -OS(=O)₂NR²²R²³, -OP(=O)R²⁸R²⁸, -OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -OP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -Si(R²⁴)₃, -SCN, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O)R²⁸R²⁸, -SP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -SP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), -SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰), -P(=O)R²⁸R²⁸, -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰), y P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰); cualquiera de R¹ y R², R¹ y R³, R¹ y R⁵, R¹ y R¹¹, R⁴ y R¹, R⁶ y R¹¹, y R¹⁶ y R¹⁷ pueden, junto con los átomos que une, forman un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, cualquiera de R³ y R⁶, R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰, R¹² y R¹³, y R¹⁴ y R¹⁵ pueden, junto con los átomos que une, forman un C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1 a 11 R¹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-21 R¹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁹, R³ y R⁵ o R⁴ y R⁶ juntos pueden formar un doble enlace; cualquiera de R³ y R⁴, y R⁵ y R⁶ juntos pueden formar =O, =NR²⁰, =NOR²⁰, o =S; R¹⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R³⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R³⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R³⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R³⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R³⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R³⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R³⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R³⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R³⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R³⁹, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R³⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R³⁰, -C(=O)OR³⁰, -C(=O)NR³²R³³, -C(=O)C(=O)R³⁰, -C(=NR³⁵)R³⁰, -C(=NR³⁵)NR³²R³³, -C(=NOH)NR³²R³³, -C(=NOR³⁶)R³⁰, -C(=NNR³²R³³)R³⁰, -C(=NNR³⁴C(=O)R³¹)R³⁰, -C(=NNR³⁴C(=O)OR³¹)R³⁰, -C(=S)NR³²R³³, -NC, -NO₂, -NR³²R³³, -NR³⁴NR³²R³³, -N=NR³⁴, =NR³⁰, =NOR³⁰, -NR³⁴OR³⁶, -NR³⁴C(=O)R³⁰, -NR³⁴C(=O)C(=O)R³⁰, -NR³⁴C(=O)OR³¹, -NR³⁴C(=O)C(=O)OR³¹, -NR³⁴C(=O)NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)NR³⁴C(=O)R³⁰, -NR³⁴C(=O)NR³⁴C(=O)OR³⁰, -NR³⁴C(=NR³⁵)NR³²R³³, -NR³⁴C(=O)C(=O)NR³²R³³, -NR³⁴C(=S)R³⁰, -NR³⁴C(=S)OR³⁰, -NR³⁴C(=S)NR³²R³³, -NR³⁴S(=O)₂R³¹, -NR³⁴S(=O)₂NR³²R³³, -NR³⁴P(=O)R³⁸R³⁸, -NR³⁴P(=O)(NR³²R³³)(NR³²R³³), -NR³⁴P(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -OR³⁰, =O, -OCN, -OC(=O)R³⁰, -OC(=O)NR³²R³³, -OC(=O)OR³⁰, -OC(=NR³⁵)NR³²R³³, -OS(=O)R³⁰, -OS(=O)₂R³⁰, -OS(=O)₂OR³⁰, -OS(=O)₂NR³²R³³, -OP(=O)R³⁸R³⁸, -OP(=O)(NR³²R³³)(NR³²R³³), -OP(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -OP(=O)(SR³⁰)(SR³⁰), -Si(R³⁴)₃, -SCN, =S, -S(=O)NR³⁰, -S(=O)₂OR³⁰, -SO₃R³⁷, -S(=O)₂NR³²R³³, -S(=O)NR³²R³³, -P(=O)R³⁸R³⁸, -SP(=O)(NR³²R³³)(NR³²R³³), -SP(=O)(OR³⁰)(OR³⁰), -SP(=O)(SR³⁰)(SR³⁰); R²⁰, R²¹, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R³⁰, R³¹, R³⁴, R³⁵, R³⁶ y R³⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁴⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1-11 R⁴⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁴⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1-11 R⁴⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 19 R⁴⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁴⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁴⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R⁴⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁴⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁴⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R⁴⁹; R²⁸ y R³⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁴⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁴⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁴⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1-11 R⁴⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 19 R⁴⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁴⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁴⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-28 R⁴⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁴⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁴⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R⁴⁹, R²², R²³, R³² y R³³; en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido

con 1 a 13 R⁵⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁵⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁵⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁵⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁵⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁵⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁵⁹, 3-15 heterocicloalquilo de opcionalmente sustituido con 1 a 28 R⁵⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁵⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁵⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R⁵⁹; o cualquier R²² y R²³ y/o R³² y R³³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R⁶⁹ o un heteroarilo miembros 5-15 opcionalmente sustituido por 1-15 R⁶⁹;

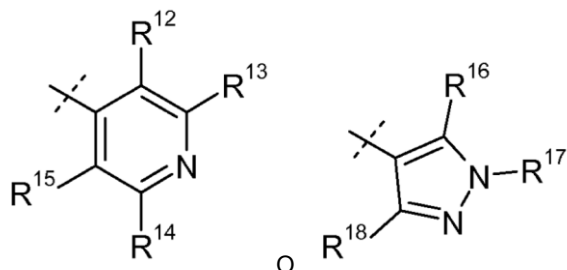
R³⁹, R⁴⁹, R⁵⁹ y R⁶⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁷⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁷⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁷⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁷⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁷⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁷⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁷⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-28 R⁷⁹, 4-21 hetero miembros opcionalmente sustituido por R⁷⁹ 1-40, 5-15 heteroarilo miembros opcionalmente sustituido por R⁷⁹ 1-15, 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1-27 R⁷⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R⁷⁰, -C(=O)OR⁷⁰, -C(=O)NR⁷²R⁷³, -C(=O)C(=O)R⁷⁰, -C(=NR⁷⁵)R⁷⁰, -C(=NR⁷⁵) NR⁷²R⁷³, -C(=NOH) NR⁷²R⁷³, -C(=NOR⁷⁶)R⁷⁰, -C(=NNR⁷²R⁷³)R⁷⁰, -C(=NNR⁷⁴C(=O)R⁷¹)R⁷⁰, -C(=NNR⁷⁴C(=O)OR⁷¹)R⁷⁰, -C(=S) NR⁷²R⁷³, -NC, -NO₂, -NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴NR⁷²R⁷³, -N=NR⁷⁴=NR⁷⁰, =NOR⁷⁰, -NR⁷⁴OR⁷⁶, -NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)OR⁷¹, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷⁴C(=O)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=NR⁷⁵) NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=S)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S)OR⁷⁰, -NR⁷⁴C(=S) NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹, -NR⁷⁴S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴P(=O)R⁷⁸, -NR⁷⁴P(=O)R⁷⁸, -NR⁷⁴P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -NR⁷⁴P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -NR⁷⁴P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -OR⁷⁰, =O, -OCN, -OC(=O)R⁷⁰, -OC(=O)NR⁷²R⁷³, -OC(=O)OR⁷⁰, -OC(=NR⁷⁰) NR⁷²R⁷³, -OS(=O)R⁷⁰, -OS(=O)₂R⁷⁰, -OS(=O)₂OR⁷⁰, -OS(=O)₂NR⁷²R⁷³, -OP(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -OP(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -OP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -OP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -Si(R⁷⁴)₃, -SCN, =S, -S(=O)NR⁷⁰, -S(=O)₂OR⁷⁰, -SO₃R⁷⁷, -S(=O)₂NR⁷²R⁷³, -S(=O)NR⁷²R⁷³, -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -SP(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -SP(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -SP(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰), -P(=O)R⁷⁸R⁷⁸, -P(=O)(NR⁷²R⁷³)(NR⁷²R⁷³), -P(=O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), y -P(=O)(SR⁷⁰)(SR⁷⁰); R⁷⁰, R⁷¹, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶ y R⁷⁷ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sub constitúa por 1-13 R⁸⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁸⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido por 1-9 R⁸⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁸⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁸⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁸⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁸⁹, 3-15 miembros heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 28 R⁸⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁸⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁸⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R⁸⁹; R⁷² y R⁷³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁹⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁹⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁹⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido por 1-11 R⁹⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁹⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁹⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁹⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R⁹⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁹⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁹⁹, y 6-21 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 27 R⁹⁹; o cualquier R⁷² y R⁷³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R¹⁰⁹ o un heteroarilo de 5 a 15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R¹⁰⁹;

R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 R⁸⁹, C₂₋₆alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁸⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-9 R⁸⁹, C₆₋₁₁arilo opcionalmente sustituido con 1 a 11 R⁸⁹, C₇₋₁₆ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 19 R⁸⁹, C₃₋₁₁cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 21 R⁸⁹, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 32 R⁸⁹, 3-15 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 28 R⁸⁹, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros opcionalmente sustituido por 1 a 40 R⁸⁹, heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 15 R⁸⁹, y 6-21 miembros heteroarilalquilo opcionalmente sustituido por 1 a 27 R⁸⁹, R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógeno, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₆₋₁₁arilo, C₇₋₁₆ariloalquilo, C₃₋₁₁ cicloalquilo, C₄₋₁₇cicloalquiloalquilo, 3-15 heterocicloalquilo Bered bro, 4-21 heterocicloalquiloalquilo miembros, heteroarilo de 5-15 miembros, 6-21 heteroarilalquilo miembros, halógeno, -CN, -C(=O)R¹¹⁰, -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=O)C(=O)R¹¹⁰, -C(=NR¹¹⁰)R¹¹⁰, -C(=NR¹¹⁰) NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=NOH) NR¹¹⁰R¹¹⁰, -C(=NOR¹¹⁰)R¹¹⁰, -C(=NNR¹¹⁰R¹¹⁰)R¹¹⁰, -C(=NNR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰)R¹¹⁰, -C(=NNR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰)R¹¹⁰, -C(=S) NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NC, -NO₂, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰R¹¹⁰R¹¹⁰, -N=NR¹¹⁰, =NR¹¹⁰, =NOR¹¹⁰, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰C(=O)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=S)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=S)OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=S) NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰P(=O)R¹¹¹R¹¹¹, -NR¹¹⁰P(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -NR¹¹⁰P(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -NR¹¹⁰P(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰), -OR¹¹⁰, =O, -OCN, -OC(=O)R¹¹⁰, -OC(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OC(=O)OR¹¹⁰, -OC(=NR¹¹⁰) NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OS(=O)R¹¹⁰, -OS(=O)₂R¹¹⁰, -OS(=O)₂OR¹¹⁰, -OS(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OP(=O)R¹¹⁰R¹¹⁰, -OP(=O)(NR¹¹⁰)(NR¹¹⁰), -OP(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -OP(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰), -Si(R¹¹⁰)₃, -SCN, =S, -S(=O)NR¹¹⁰, -S(=O)₂OR¹¹⁰, -SO₃R¹¹⁰, -S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -S(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -P(=O)R¹¹⁰R¹¹⁰, -SP(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -SP(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), -SP(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰), -P(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰), -P(=O)R¹¹¹R¹¹¹, -P(=O)(NR¹¹⁰R¹¹⁰)(NR¹¹⁰R¹¹⁰), -P(=O)(OR¹¹⁰)(OR¹¹⁰), y -P(=O)(SR¹¹⁰)(SR¹¹⁰); R¹¹⁰ en cada caso se selecciona independientemente de entre H, C₁₋₆alquilo y C₁₋₆haloalquilo;

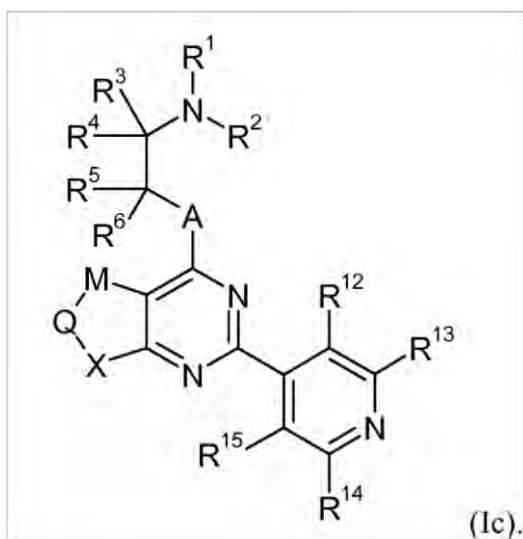
R¹¹ en cada caso se selecciona independientemente de entre C₁₋₆alquilo y C₁₋₆haloalquilo-; y n, en cada aparición se selecciona independientemente de 0, 1, y 2.

2. Un compuesto como se define en la reclamación 1, en el que A es NR¹¹.

3. Un compuesto como se define en las reclamaciones 1 ó 2, en el que G es un grupo de la fórmula



4. Un compuesto como se define en la reclamación 3, que es de fórmula (Ic) y el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic)



5. Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-4, en el que R¹, R², y R¹¹ se eligen independientemente de H y C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹; R³, R⁴, R⁵, y R⁶ se eligen independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R²⁰, -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O)R²⁰, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -OC(=O)R²⁰, -S(=O)₂NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³; Alternativamente, R³ y R⁶ pueden, junto con los átomos que une, formar un C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1-3 R¹⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹ o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R¹⁹;

alternativamente R^3 y R^5 o R^4 y R^6 pueden formar juntos un doble enlace; y, alternativamente, cualquiera de R^1 y R^2 , R^1 y R^3 , R^1 y R^5 , R^1 y R^{11} , R^4 y R^{11} , y R^6 y R^{11} pueden, junto con los átomos que une, forman un heterocicloalquilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido por 1 a 3 R^{19} o un heteroarilo de 5-15 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} .

5
6. Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-4, en el que R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^{11} se eligen independientemente de H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} ; R^2 se elige entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , y 6-10 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} ; R^3 se selecciona de entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-9 R^{19} , C_{6-7} cicloalquiloalquilo opcionalmente sustituido con 1-6 R^{19} , y 6-11 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-7 R^{19} ; y, alternativamente, cualquiera de R^1 y R^2 , R^1 y R^3 , R^1 y R^5 , R^1 y R^{11} y R^4 y R^{11} pueden, junto con los átomos que une, forman un heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} .

15
7. Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-6, en donde R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³; Alternativamente, cualquiera o ambos de R^7 y R^8 , y/o R^9 y R^{10} , pueden, junto con los átomos que une, forman un C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , o un heterocicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} .

25
8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-6, en donde R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 3-10 heterocicloalquilo de opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 6-11 heteroarilalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , ogen Hal-, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)NR²²R²³, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O) R^{20} , y -OR²⁰; Alternativamente, cualquiera o ambos de R^7 y R^8 , y/o R^9 y R^{10} , puede, junto con los átomos que une, forman un C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} .

35
9. Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-8, en el que R^{12} , R^{13} , R^{14} , y R^{15} se eligen independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 5-6 miembros heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)OR²⁰, -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O) R^{20} , -NR²⁴C(=O)OR²¹, -NR²⁴C(=O)NR²²R²³, -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³, -OR²⁰, -OC(=O) R^{20} , -OC(=O)NR²²R²³, -OC(=O)OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, -S(=O)₂OR²⁰, -SO₃R²⁷, -S(=O)₂NR²²R²³, -S(=O)NR²²R²³, -P(=O) R^{28} , -P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³), y -P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰); Alternativamente, cualquiera o ambos de R^{12} y R^{13} , y/o R^{14} y R^{15} , puede, junto con los átomos que une, forman un C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} o un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} .

45
10. Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-8, en el que R^{12} , R^{13} , y R^{14} son H; R^{15} se seleccionan de entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , 3-7 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{20} , -C(=O)NR²²R²³, -NO₂, -NR²²R²³, -NR²⁴C(=O) R^{20} , -NR²⁴S(=O)₂R²¹, -OR²⁰, -S(=O)NR²⁰, y -S(=O)₂NR²²R²³.

55
11. Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-3 o 5-10, en el que R^{17} es H; y R^{16} y R^{18} se eligen independientemente de H y C_{1-6} alquilo.

60
12. Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-11, donde R^{19} en cada ocasión se eligen independientemente de C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , C_{7-11} ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R^{39} , halógeno, -CN, -C(=O) R^{30} , -C(=O)NR³²R³³, -NR³²R³³, -NR³⁴C(=O) R^{30} , -NR³⁴S(=O)₂R³¹, -OR³⁰, =O, -S(=O)NR³⁰, y -S(=O)₂NR³²R³³.

65
13. Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-12, en el que R^{20} , R^{21} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{30} , R^{31} , R^{34} , R^{35} , R^{36} y R^{37} en cada aparición se seleccionan independientemente de H, C_{1-6} alquilo opcionalmente

sustituido con 1-3 R⁴⁹, fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, bencilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, C₃₋₆cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, 3-6 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹, y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁴⁹.

5 **14.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-13, en el que R²², R²³, R³² y R³³ en cada aparición se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆alquilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, 3-10 heterocicloalquilo y heteroarilo de 5-10 miembros.

10 **15.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-14, en el que R³⁹, R⁴⁹, R⁵⁹ y R⁶⁹ en cada aparición se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, C₂₋₆alquenoilino opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, C₂₋₆alquinilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, 3-10 heterocicloalquilo de opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁷⁹, halógeno, -CN, -C(=O)R⁷⁰, -C(=O)OR⁷⁰, -C(=O)NR⁷²R⁷³, -NO₂, -NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰, -NR⁷⁴C(=O)NR⁷²R⁷³, -NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹, -OR⁷⁰, =O -S(=O)NR⁷⁰, y -S(=O)₂NR⁷²R⁷³.

20 **16.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-15, en el que R⁷⁰, R⁷¹, R⁷⁴, R⁷⁵, R⁷⁶ y R⁷⁷ en cada aparición se seleccionan independientemente de H, C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₆₋₁₀arilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₇₋₁₁ariloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, C₃₋₁₀cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, 3-10 heterocicloalquilo miembros opcionalmente sustituido con 1-3 R⁸⁹, y heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido por 1-3 R⁸⁹.

25 **17.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-16, en el que R⁷² y R⁷³ en cada aparición se selecciona independientemente de H, C₁₋₆alquilo, fenilo, bencilo, C₅₋₆cicloalquilo, 5-6 heterocicloalquilo de 5-6 miembros y heteroarilo; Alternativamente, cualquier R⁷² y R⁷³ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterocicloalquilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros.

30 **18.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-17, donde R⁷⁸ en cada aparición se selecciona independientemente de C₁₋₆alquilo, fenilo, bencilo, C₃₋₆cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-6, y heteroarilo de 5-6 miembros.

35 **19.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-18, en el que R⁷⁹, R⁸⁹, R⁹⁹ y R¹⁰⁹ en cada aparición se seleccionan independientemente de C₁₋₆alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno, C₂₋₆alquenoilino, C₂₋₆alquinilo, C₆₋₁₀arilo, C₇₋₁₁ariloalquilo, C₃₋₁₀cicloalquilo, 3-10 heterocicloalquilo de heteroarilo de 5-10 miembros, halógeno, -CN, -C(=O)R¹¹⁰, -C(=O)OR¹¹⁰, -C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NO₂, -NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰OR¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)R¹¹⁰, -NR¹¹⁰C(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂R¹¹⁰, -NR¹¹⁰S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰, -OR¹¹⁰, =O -OCN, -OC(=O)R¹¹⁰, -S(=O)NR¹¹⁰, -S(=O)₂NR¹¹⁰R¹¹⁰ y -S(=O)NR¹¹⁰R¹¹⁰.

40 **20.** Un compuesto como se define en cualquiera de las reclamaciones 1-19, en el que R¹¹⁰ en cada caso se seleccionan independientemente de entre H, C₁₋₆alquilo y C¹⁻⁶-haloalquilo; y R¹¹¹ en cada caso se selecciona independientemente de entre C₁₋₆alquilo y C¹⁻⁶-haloalquilo.

45

50

55

60

65