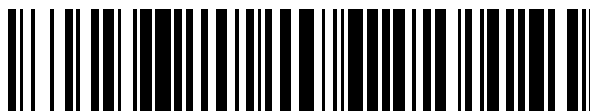


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 885**

51 Int. Cl.:

C07D 207/36 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/527 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2013 PCT/US2013/060032**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14047020**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2013 E 13771007 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2897961**

54 Título: **Dihidro-pirrolidino-pirimidinas como inhibidoras de cinasa**

30 Prioridad:

19.09.2012 US 201261702981 P

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

19.05.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DILLON, MICHAEL, PATRICK;
LINDVALL, MIKA;
POON, DANIEL;
RAMURTHY, SAVITHRI;
RAUNIYAR, VIVEK;
SHAFFER, CYNTHIA;
SUBRAMANIAN, SHARADHA y
TANNER, HUW**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 612 885 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dihidro-pirrolidino-pirimidinas como inhibidoras de cinasa

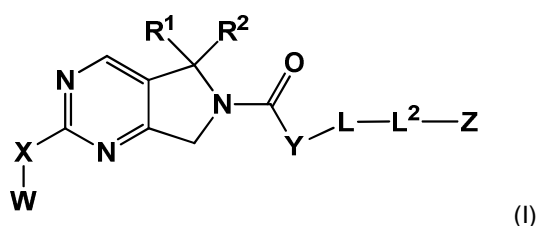
Antecedentes

5 Las cinasas de proteína están involucradas en cascadas de señalización muy complejas que regulan la mayoría de las funciones celulares, incluyendo la supervivencia y proliferación. Estas sendas de señalización se han estudiado ampliamente, en particular en el contexto de los trastornos causados por una función celular mal regulada, tales como cáncer. Las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERKs) son una clase de cinasas de señalización que están involucradas en el transporte de las señales extracelulares en las células y organelos subcelulares. ERK1 y ERK2 (ERK1/2) son cinasas en la senda de cinasa de proteína activada por mitógeno (MAPK), y son también referidas como p42 y p44, respectivamente. ERK1 y ERK2 están presentes en cantidades relativamente grandes en las células (aproximadamente 10^7 moléculas por célula), y están involucradas en la regulación de un amplio rango de actividades. En realidad, se sabe que la mala regulación de la cascada de ERK1/2 provoca una variedad de patologías, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas, enfermedades del desarrollo, diabetes y cáncer. Wortzel y Seger, *Genes & Cancer*, 2: 195-209 (2011), publicado en línea el 9 de mayo de 2011.

La función de ERK1/2 en el cáncer es de un interés especial debido a que se dice que las mutaciones activadoras corriente arriba de ERK1/2 en su cascada de señalización son responsables de más de la mitad de todos los cánceres. Id. Más aún, también se encontró una actividad excesiva de ERK1/2 en los cánceres en donde los componentes corriente arriba no estaban mutados, sugiriendo que la señalización de ERK1/2 tiene una función en la carcinogénesis incluso en los cánceres sin activaciones mutacionales. También se ha demostrado que la senda de ERK controla la migración e invasión de las células tumorales, y por consiguiente, puede estar asociada con la metástasis. Véase A. von Thun y colaboradores, *ERK2 drives tumour cell migration in 3D microenvironments by suppressing expression of Rab17 and Liprin-β2*, *J. Cell Sciences*, fecha de publicación en línea el 10 de febrero de 2012. En adición, se ha reportado que el silenciamiento de cualquiera de ERK1 o ERK2 utilizando shARN aniquilaba a las células de melanoma en cultivo, y también hacía que las células de melanoma fueran más sensibles a los inhibidores de BRAF. J. Qin y colaboradores, *J. Translational Med.* 10: 15 (2012). Los derivados de indazol actuando como inhibidores de ERK se han reportado como productos terapéuticos para el tratamiento de cánceres. Publicaciones Internacionales Números WO2012/118850; WO2012/030685; WO2007/070398; y WO2008/153858. También se conocen en la técnica ciertos sistemas bicíclicos que tienen pirazol fusionado con un anillo de pirrolidina — véanse, por ejemplo, las Publicaciones Internacionales Números WO2006/072831 y WO2012/065935 — y se ha reportado que inhiben otras cinasas. Sin embargo, sigue existiendo una necesidad de nuevos agentes terapéuticos que inhiban ERK1 y/o ERK2 para tratar los trastornos asociados con los niveles indeseados de actividad de ERK1/2, en particular en los cánceres en donde las mutaciones en cualquier otra parte en la senda de MAPK promuevan resistencia a los inhibidores de otras enzimas de la senda, incluyendo Raf y MEK. La presente invención proporciona novedosos compuestos de pirrolidina fusionados que inhiben ERK1, ERK2, o de preferencia ambas (inhibidores dobles), para usarse en el tratamiento de enfermedades, tales como cáncer, que están asociadas con la activación de ERK1 y/o ERK2, y en especial para los cánceres dependientes de la senda de MAPK que muestren resistencia a los productos terapéuticos para cáncer inhibidores de Raf y/o MEK.

Resumen de la invención

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

45 R¹ es H, COOR', o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 2 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituidos, en donde cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R² es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

o R¹ y R² tomados juntos pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene N, O o S como un miembro del anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

- 5 cada R³ y R⁴ es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, o R³ y R⁴ tomados juntos pueden formar un cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta tres grupos;

X es un enlace o NR⁵;

- 10 R⁵ es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocíclico de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

W es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocíclico de 4 a 7 miembros, arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Y es NR⁶, en donde R⁶ es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

- 15 L es un enlace o un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o anillo heterocíclico de 4 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos;

L² es un enlazador divalente seleccionado a partir de un enlace, $-(CR^3R^4)_{1-2}-$, $-SO_2-$, y $-SO_2-CR^3R^4-$;

Z es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un arilo de 5 a 10 miembros, aril-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), heteroarilo, cicloalquilo, o anillo heterocíclico opcionalmente sustituidos;

- 20 en donde los sustituyentes opcionales para cada alquilo alqueno, alquino, cicloalquilo, y heterociclilo opcionalmente sustituidos, se seleccionan a partir de halógeno, oxo, CN, hidroxilo, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, dialquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, acilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-S(O)_q$ alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-S(O)_q$ haloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-S(O)_q$ cicloalquilo (de 3 a 6 átomos de carbono), $-S(O)_q$ Ar, -OAr,

- 30 y dos de estos sustituyentes sobre el mismo átomo o sobre átomos directamente conectados adyacentes pueden ciclarse para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, un anillo de fenilo, o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S,

en donde el cicloalquilo, fenilo o anillo heterocíclico puede estar sustituido por hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, CN, hidroxilo, oxo (excepto que no sobre el fenilo), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -O-G, -COOG, y $-C(O)-G$, en donde cada G es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

- 35 y los sustituyentes opcionales para cada anillo de arilo y heteroarilo se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y $-(CH_2)_m-T$, en donde cada T se selecciona a partir de amino, halógeno, CN, hidroxilo, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, dialquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, acilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, $-S(O)_p$ alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-S(O)_p$ haloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), Ar, $-S(O)_p$ Ar, -OAr, COOR", CONR"₂, $--NR"C(O)R"$, y $-NR"C(O)OR"$, en donde cada R" es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en donde m es independientemente en cada presentación 0, 1 o 2;

- 45 y dos de estos sustituyentes sobre el mismo átomo o sobre átomos directamente conectados adyacentes pueden ciclarse para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, un anillo de fenilo, o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S,

en donde el cicloalquilo, fenilo o anillo heterocíclico puede estar sustituido por hasta tres grupos

seleccionados a partir de halógeno, CN, hidroxilo, oxo (excepto que no sobre el fenilo), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -O-G, -COOG, y -C(O)-G, en donde cada G es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

cada p es independientemente 0, 1 o 2;

5 cada q es independientemente 0, 1 o 2; y

cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Estos compuestos son inhibidores de ERK1 y/o ERK2, de preferencia inhibidores dobles, y, por consiguiente, son útiles para tratar las condiciones asociadas con niveles excesivos o indeseados de actividad de ERK1/2. Algunos de los compuestos de las fórmulas (I) y (IA) también inhiben las cinasas en la familia de RSK (cinasa ribosomal S6 de 90 kD), por ejemplo, RSK1 y RSK2 y RSK3, los cuales son efectores corriente abajo de la cascada de señalización de ERK/MAPK. La inhibición de estos efectores corriente abajo puede contribuir a la utilidad de estos compuestos para el tratamiento de los cánceres asociados con niveles excesivos o indeseados de la actividad de la senda de MAPK. Los compuestos son particularmente útiles para el tratamiento de los cánceres dependientes de la senda de MAPK que exhiban resistencia a los inhibidores de Raf y/o MEK que tengan actividad contra el cáncer.

20 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o (IA) mezclado con cuando menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente mezclado con dos o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de fórmula (I) o (IA) para uso en un método para el tratamiento de una condición caracterizada por niveles excesivos o indeseados de actividad de una o ambas de ERK1 y ERK2, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) y (IA) o cualquier subgénero de las mismas, como se describe en la presente, o de una composición farmacéutica que comprenda ese compuesto. El sujeto puede ser un mamífero, y es de preferencia un ser humano. Las condiciones que se pueden tratar mediante los compuestos y métodos descritos en la presente incluyen diversas formas de cáncer, tales como tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, y cáncer pancreático, y otras condiciones mencionadas en la presente. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un cáncer que ha exhibido resistencia a los compuestos contra el cáncer que actúan mediante la inhibición de Raf y/o MEK, o un cáncer que tiene una o más mutaciones asociadas con resistencia a los inhibidores de Raf y/o MEK.

35 Las composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en la presente también se pueden utilizar o formular con un coagente terapéutico; por ejemplo, los compuestos de las fórmulas I y IA se pueden utilizar con o formular con los inhibidores de B-RAF y otros agentes terapéuticos como se describe adicionalmente en la presente.

40 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para la elaboración de los compuestos de la fórmula I, así como los compuestos intermediarios clave útiles para la elaboración de los compuestos de la invención.

45 En un aspecto, la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I), y de los subgéneros de la fórmula (I), descritos en la presente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos, y todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), tautómeros, y las versiones isotópicamente enriquecidas de los mismos (incluyendo las sustituciones con deuterio). Los compuestos de la presente invención también comprenden los polimorfos de los compuestos de la fórmula I o IA (o de las subfórmulas de las mismas), y las sales de los mismos. Las referencias a los compuestos de la fórmula I o IA como se utilizan anteriormente, incluyen los subgéneros y las especies de estos compuestos que se describen en la presente, a menos que el contexto lo indique de otra manera.

Descripción detallada

50 Las siguientes definiciones se aplican a menos que se disponga expresamente de otra manera o sea claramente indicado por el contexto:

Como se utiliza en la presente, el término "halógeno" (o halo) se refiere a flúor, bromo, cloro o yodo, en

particular flúor o cloro cuando está sobre un átomo de carbono no aromático, y flúor, cloro y bromo cuando está sobre un átomo de carbono aromático. Los grupos y fracciones sustituidos por halógeno, tales como alquilo sustituido por halógeno (haloalquilo), pueden estar mono-, poli- o per-halogenados.

5 Como se utiliza en la presente, el término "heteroátomos" se refiere a los átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), en particular nitrógeno u oxígeno.

10 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Típicamente, los grupos alquilo tienen de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a los grupos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, isobutilo, butilo terciario, pentilo normal, isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, heptilo normal, octilo normal, nonilo normal, decilo normal, y similares.

15 Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más sustituyentes en lugar de hidrógeno, tal como uno, dos o tres sustituyentes, hasta el número de hidrógenos sobre el grupo alquilo insustituido. En las realizaciones típicas, alquilo sustituido tiene hasta tres sustituyentes en lugar de los átomos de hidrógeno a menos que se especifique de otra manera. Los sustituyentes adecuados para los grupos alquilo, si no se especifica de otra manera, se pueden seleccionar a partir de halógeno, CN, oxo (=O), hidroxilo, amino, -OR, -NR₂, -SR, -SOR, -SO₂R, -SO₂NR₂, -COOR, -CONR₂, -NRC(O)R, -C(O)R, -NRSO₂R, -OC(O)NR₂, -NRC(O)NR₂, en donde cada R se selecciona independientemente a partir de H, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados a partir de oxo, -CN, -OH, -OMe, -OEt, -NH₂, -NHMe, y -NMe₂, y en donde dos grupos R sobre los mismos átomos covalentemente enlazados o adyacentes se pueden ciclar opcionalmente juntos para formar un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contenga hasta dos heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S como miembros del anillo; este anillo heterocíclico puede tener los mismos sustituyentes que los dos grupos R combinados. Los sustituyentes preferidos para los grupos alquilo incluyen F, Cl, CN, oxo, hidroxilo, amino, y los grupos alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

30 Como se utiliza en la presente, el término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y dos valencias abiertas para unir otras estructuras. A menos que se disponga de otra manera, alquileno se refiere a las fracciones que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno normal, isopropileno, butileno normal, butileno secundario, isobutileno, terbutileno, pentileno normal, isopentileno, neopentileno, hexileno normal, 3-metil-hexileno, 2,2-dimetil-pentileno, 2,3-dimetil-pentileno, heptileno normal, octileno normal, nonileno normal, decileno normal, y similares. Un alquileno sustituido es un grupo alquileno que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes; a menos que se especifique de otra manera, los sustituyentes adecuados y preferidos se seleccionan a partir de los sustituyentes adecuados y preferidos descritos anteriormente para los grupos alquilo.

40 Como se utiliza en la presente, "acilo" se refiere a un grupo de la fórmula general R-C(=O)-, en donde R es un grupo hidrocarbilo (que consiste en carbono e hidrógeno solamente, a menos que se describa como sustituido) que puede estar sustituido con los sustituyentes adecuados y preferidos descritos para los grupos alquilo anteriores, típicamente un grupo fenilo opcionalmente sustituido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, a menos que se describa de otra manera. 'Acil-amino' se refiere a un grupo correspondiente de la fórmula general R-C(=O)-NH-.

45 Como se utiliza en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, como se define en la presente, que está sustituido por uno o más grupos halógeno, como se definen en la presente. El haloalquilo puede ser mono-haloalquilo, di-haloalquilo, tri-haloalquilo, o poli-haloalquilo, incluyendo perhaloalquilo. Un mono-haloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor sobre el grupo alquilo. Se prefieren cloro y flúor sobre los grupos alquilo o cicloalquilo. Los grupos di-haloalquilo y poli-haloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. Típicamente, el poli-haloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, cloro-etilo, pentafluoro-etilo, heptafluoro-propilo, difluoro-cloro-metilo, dicloro-fluoro-metilo, difluoro-etilo, difluoro-propilo, dicloro-etilo y dicloro-propilo. Un per-haloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno, por ejemplo, trifluoro-metilo.

55 Como se utiliza en la presente, el término "alcoxilo" se refiere a un alquil-O-, en donde el alquilo es como se define anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, metoxilo, etoxilo, propoxilo, 2-propoxilo, butoxilo, terbutoxilo, pentiloxilo, hexiloxilo, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Típicamente, los grupos alcoxilo tienen de 11 a 10 o de 1 a 6 átomos de carbono, y de preferencia de 1 a 4

átomos de carbono, a menos que se especifique de otra manera.

Un alcoxilo sustituido es un grupo alcoxilo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes sobre la porción de alquilo del alcoxilo. A menos que se especifique de otra manera, los sustituyentes adecuados se seleccionan a partir de los sustituyentes descritos anteriormente para los grupos alquilo.

5 De una manera similar, cada parte de alquilo de otros grupos como "alquil-amino-carbonilo", "alcoxi-alquilo", "alcoxi-carbonilo", "alcoxi-carbonil-alquilo", "alquil-sulfonilo", "alquil-sulfoxilo", "alquil-amino", "haloalquilo" tendrán el mismo significado que se describe en la definición de "alquilo" anteriormente mencionada. Cuando se utilizan de esta manera, a menos que se indique de otra manera, el grupo alquilo con frecuencia es un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y no está adicionalmente sustituido por grupos diferentes del componente mencionado. Cuando estos grupos alquilo están sustituidos u opcionalmente sustituidos, los sustituyentes adecuados son aquellos sustituyentes adecuados y preferidos mencionados anteriormente para los grupos alquilo.

10 Como se utiliza en la presente, el término "halo-alcoxilo" se refiere a halo-alquil-O-, en donde haloalquilo se define anteriormente. Los ejemplos representativos de halo-alcoxilo incluyen, pero no se limitan a, fluoro-metoxilo, difluoro-metoxilo, trifluoro-metoxilo, tricloro-metoxilo, 2-cloro-etoxilo, 2,2,2-trifluoro-etoxilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxilo, y similares.

15 Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a los grupos hidrocarburo de 3 a 12 átomos de carbono no aromáticos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o espirocíclicos saturados o insaturados: el grupo cicloalquilo puede estar insaturado, y se puede fusionar con otro anillo que puede ser saturado, insaturado o aromático, heterocíclico o heteroaromático, con la condición de que el átomo en el anillo del grupo cicloalquilo que se conecta con la fórmula molecular de interés está en un anillo carbocíclico no aromático. A menos que se disponga de otra manera, cicloalquilo se refiere a los grupos hidrocarburo cíclicos que tienen entre 3 y 7 átomos de carbono en el anillo. De preferencia, los grupos cicloalquilo son anillos monocíclicos saturados que tienen de 3 a 7 átomos en el anillo a menos que se especifique de otra manera.

20 Un cicloalquilo sustituido es un grupo cicloalquilo sustituido por uno, o dos, o tres, o más sustituyentes, hasta el número de hidrógenos sobre el grupo insustituido. Típicamente, un cicloalquilo sustituido tendrá de 1 a 4 o de 1 a 2 sustituyentes. Los sustituyentes adecuados, a menos que se especifique de otra manera, se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, alquino de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenoiloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinoiloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfamoilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonilo, en donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, los residuos de alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo) puede estar adicionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados en cada presentación a partir de la lista de sustituyentes para los grupos "alquilo" en la presente. Los sustituyentes preferidos incluyen alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y los grupos sustituyentes adecuados y preferidos descritos anteriormente para los grupos alquilo.

25 Los grupos "cicloalquilo" monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares. Los grupos "cicloalquilo" policíclicos de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidro-indilo, tetrahidro-naftilo, decahidro-naftilo, biciclo-[2.1.1]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-heptilo, biciclo-[2.2.1]-heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, 2,6,6-trimetil-biciclo-[3.1.1]-heptilo, biciclo-[2.2.2]-octilo, adamantilo, y similares.

30 De una manera similar, cada parte de cicloalquilo de otros grupos como "cicloalquiloxilo", "cicloalcoxi-alquilo", "cicloalcoxi-carbonilo", "cicloalcoxi-carbonil-alquilo", "cicloalquil-sulfonilo", "halo-cicloalquilo" tendrán el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de "cicloalquilo". Cuando se utiliza en estos términos, el cicloalquilo es típicamente un anillo monocíclico de 3 a 7 átomos de carbono, que está insustituido o está sustituido con 1 a 2 grupos. Cuando está sustituido, los sustituyentes son típicamente seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y aquéllos estipulados anteriormente como adecuados y preferidos para los grupos cicloalquilo.

35 Como se utiliza en la presente, el término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 20 átomos de carbono en la porción del anillo. Típicamente, arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 6 a 20 átomos de carbono, con frecuencia de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo o naftilo, de preferencia fenilo. Adicionalmente, el término "arilo", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo

aromático que puede ser un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que están fusionados entre sí. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo y tetrahidro-naftilo, con la condición de que el tetrahidro-naftilo se conecta con la fórmula de interés a través de un átomo de carbono del anillo aromático del grupo tetrahidro-naftilo.

5 Un arilo sustituido es un grupo arilo sustituido por 1 a 5 (tal como por uno, o dos, o tres) sustituyentes independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, tiol, ciano, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, alquino de 2 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenoiloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinoiloxilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, di-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonilo, di-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-carbonilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, sulfamoilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfamoilo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonilo, en donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, los residuos de alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo) puede estar adicionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados en cada presentación a partir de los grupos enlistados anteriormente como los sustituyentes adecuados y preferidos para los grupos alquilo.

De una manera similar, cada parte de arilo de otros grupos como "ariloxilo", "ariloxi-alquilo", "ariloxi-carbonilo", "ariloxi-carbonil-alquilo" tendrá el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de "arilo".

25 Como se utiliza en la presente, el término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical cíclico que está saturado o parcialmente saturado pero no aromático, y es un anillo monocíclico o policíclico (en el caso de un anillo policíclico, en particular un anillo bicíclico, tricíclico o espirocíclico); y tiene de 3 a 16, más preferiblemente de 5 a 10, y de una manera muy preferible un anillo monocíclico que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo; en donde uno o más, de preferencia de uno a cuatro, en especial uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos independientemente seleccionados (típicamente nitrógeno, S y N (siendo los átomos restantes del anillo, por consiguiente, de carbono)). De preferencia, un grupo heterociclilo tiene uno o dos heteroátomos como átomos en el anillo, y de preferencia los heteroátomos no están directamente conectados unos con otros. El anillo enlazador de un heterociclo bicíclico o policíclico (es decir, el anillo que se conecta a la fórmula de interés) típicamente tiene de 4 a 12, en especial de 5 a 7 átomos en el anillo. El grupo heterocíclico se puede fusionar con un anillo aromático o con otro anillo, con la condición de que se una a la fórmula de interés en un átomo del anillo heterocíclico que no sea aromático. El grupo heterocíclico se puede unir a la fórmula de interés por medio de un heteroátomo (típicamente nitrógeno) o de un átomo de carbono del grupo heterocíclico. El heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados así como anillos espirocíclicos, y solamente un anillo de un grupo heterocíclico policíclico necesita contener un heteroátomo como un miembro del anillo. A menos que se especifique de otra manera, los grupos heterocíclicos preferidos son monocíclicos y tienen de 5 a 7 átomos en el anillo, 1 o 2 de los cuales son heteroátomos seleccionados a partir de N, O y S. Los ejemplos de los heterociclos incluyen oxetano, tetrahydrofurano (THF), dihydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, homo-piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahydro-pirano, dihydro-pirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

45 Un heterociclilo sustituido es un grupo heterocíclico sustituido por 1 a 5 (tal como por uno, o dos, o tres) sustituyentes independientemente seleccionados a partir de los sustituyentes descritos anteriormente para un grupo cicloalquilo. En particular, S cuando está presente como un átomo del anillo en estos grupos, puede estar sustituido con uno o dos grupos "oxo".

50 De una manera similar, cada parte de heterociclilo de otros grupos como "hetero-cicliloxilo", "hetero-cicliloxi-alquilo", "hetero-cicliloxi-carbonilo", tendrá el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de "heterociclilo".

55 Como se utiliza en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico o tricíclico, de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos como miembros del anillo; los heteroátomos se seleccionan a partir de N, O y S. Típicamente, el heteroarilo es un sistema de anillos de 5 a 10 (por ejemplo, un grupo monocíclico de 5 a 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 10 miembros) o un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene hasta cuatro heteroátomos, no más de uno de los cuales es oxígeno o azufre. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-fenilo, 2- o 3-furilo, 1, 2- o 3-pirrolilo, 1, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-, o 5-pirazolilo, 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, 1- o 2-tetrazolilo, 2-, 3-, o 4-

piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, o 5-pirimidinilo, tetrazolilo, y triazinilo. La persona experta tiene suficiente conocimiento para seleccionar una combinación apropiada de átomos de carbono y heteroátomos para proporcionar grupos heteroarilo y heterocíclicos estables; estos términos genéricos no pretenden abarcar combinaciones diferentes de aquéllas que se sabe que son adecuadas para utilizarse en compuestos farmacéuticos.

El término "heteroarilo" también incluye un grupo en donde un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos de arilo, cicloalquilo, o heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión a la fórmula de interés está sobre un anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8- indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8- purínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolínilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridínilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenantrolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o l-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno-[2,3-b]-furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-7H-pirazino-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H-furo-[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido-[2,3-d]-o-oxazínilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo-[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4H-imidazo-[4,5-d]-tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino-[2,3-d]-piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo-[2,1-b]-tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo-[3,4-c]-cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, u 11-4H-pirido-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo-[1,2-b][1,2,4]-triazínilo, 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo-tiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapínilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazínilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-1H-pirrollo-[1,2-b][2]-benzazapínilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, y 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo-tiazolilo.

Un heteroarilo sustituido es un grupo heteroarilo que contiene uno o más sustituyentes, típicamente de 1 a 3 o de 1 a 2 sustituyentes seleccionados a partir de los grupos sustituyentes descritos anteriormente como adecuados para un grupo arilo. Los sustituyentes adecuados y preferidos incluyen aquéllos descritos como adecuados o preferidos para los grupos arilo.

De una manera similar, cada parte de heteroarilo de otros grupos como "heteroariloxilo", "heteroariloxi-alquilo", "heteroariloxi-carbonilo" tendrán el mismo significado que se describe en la definición anteriormente mencionada de "heteroarilo".

En la presente, se describen diferentes realizaciones enumeradas de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones de la presente invención. Los compuestos específicos de la fórmula I descritos en la presente son cada uno las realizaciones preferidas de la invención.

Como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse superponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden superponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden superponer una en la otra. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. "Diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema "R-S" de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante cualquiera de R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados como (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que rotan la luz polarizada en el plano en la longitud de onda de la línea de sodio D. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos de síntesis, los compuestos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como los isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diaestereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención

pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las mezclas diaestereoméricas, y las formas ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales.

5 Si el compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes sobre el doble enlace pueden estar en una configuración E o Z a menos que se especifique. Si el compuesto contiene un grupo cicloalquilo o heterocíclico disustituido, dos grupos sobre el anillo pueden tener una configuración *cis* o *trans*, y se incluyen todas esas configuraciones relativas a menos que se especifique de otra manera. También se pretende incluir todas las formas atropisoméricas y tautoméricas.

10 En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos. Como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticas aceptables". El término "sales farmacéutica-mente aceptables" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, adipato, aluminio, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/ carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, caproato, cloruro/ 20 clorhidrato, cloroprocaína, clorteofilonato, citrato, edetato, edetato de calcio, etan-disulfonato, etil-sulfonato, etilen-diamina, fumarato, galactarato (mucato), gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hexil-resorcinato, hipurato, yodhidrato/yoduro, hidrox-naftoato (xinafoato), isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, litio, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pantotenato, fosfato/fosfato 25 ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, procaína, propionato, salicilato, sebacato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, tanato, tartrato, bitartrato, tosilato, trifenil-acetato, y trifluoro-acetato. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

30 Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, 35 ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas u orgánicas, y pueden tener contra-iones inorgánicos u orgánicos.

Los contra-iones inorgánicos para estas sales de bases incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales a partir de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, el contra-ion se 40 selecciona a partir de sodio, potasio, amonio, alquil-amonio que tiene de uno a cuatro grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, calcio, litio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo las aminas sustituidas que se presentan 45 naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Las aminas orgánicas adecuadas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una fracción 50 básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, o bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos 55 como éter, acetato de etilo, tetrahidrofurano (THF), tolueno, cloroformo, dicloro-metano (DCM), metanol

(MeOH), etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable.

Cualquier fórmula dada en la presente puede representar formas no marcadas (es decir, los compuestos en donde todos los átomos están presentes en las abundancias isotópicas naturales, y no isotópicamente enriquecidas), o también puede incluir las formas isotópicamente enriquecidas o marcadas de los compuestos. los compuestos isotópicamente enriquecidos o marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que cuando menos un átomo del compuesto es reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o la distribución de masa atómica que se presenta naturalmente. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos enriquecidos o marcados de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquéllos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C , en niveles significativamente por encima de la abundancia natural para estos isótopos. Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto marcado puede ser particularmente deseable para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3,500 (52.5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de cuando menos 4,000 (60 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 4,500 (67.5 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 5,000 (75 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 5,500 (82.5 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,000 (90 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,333.3 (95 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,466.7 (97 % de incorporación de deuterio), de cuando menos 6,600 (99 % de incorporación de deuterio), o de cuando menos 6,633.3 (99.5 % de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido por ejemplo, D_2O , d^6 -acetona, d^6 -DMSO, así como los solvatos con solventes no enriquecidos.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para los enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante los procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen moler, calentar, co-sublimar, co-fusionar, o poner en contacto en solución los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristales bajo condiciones de cristalización, y aislar los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la fórmula (I).

Como se utiliza en la presente, el término "excipientes farmacéuticamente aceptables" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes anti-fúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, y similares que se utilizan en las composiciones farmacéuticas junto con los ingredientes activos, como serían conocidos por los expertos en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

5 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) cuando menos parcialmente aliviar, inhibir, impedir y/o mitigar una condición, o un trastorno, o una enfermedad (i) mediada por una cinasa tal como ERK1/2, o (ii) asociada con la actividad de una cinasa tal como ERK1/2, o (2) reducir o inhibir la actividad de una cinasa tal como ERK1/2, o (3) reducir o inhibir la expresión de una cinasa tal como ERK1/2.

10 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de una cinasa tal como ERK1/2, o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la expresión de una cinasa tal como ERK1/2.

15 Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, masculinos o femeninos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En realizaciones específicas, el sujeto es un ser humano. En realizaciones preferidas, el sujeto es uno diagnosticado por estar en la necesidad de un tratamiento para una condición descrita en la presente.

20 Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "inhibiendo" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

25 Como se utiliza en la presente, el término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, para mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambas. En todavía otra realización, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

30 Como se utiliza en la presente, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si este sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en su calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

35 Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea claramente contradicho por el contexto.

40 Todos los métodos descritos en la presente, se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en la presente o que sea de otra manera claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o del lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera.

45 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, o similares) de los compuestos de la presente invención, puede estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de cuando menos el 50 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 60 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 70 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 80 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 90 %, un exceso enantiomérico de cuando menos el 95 %, o un exceso enantiomérico de cuando menos el 99 % en la configuración (R) o (S); es decir, para los compuestos ópticamente activos, con frecuencia se prefiere utilizar un enantiómero con la exclusión sustancial del otro enantiómero. Los sustituyentes en los átomos con dobles enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (Z) o *trans* (E).

55 De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, o tautómeros, o como una

5 mezcla de los mismos, por ejemplo, como los isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros, diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos. 'Sustancialmente puro' o 'sustancialmente libre de otros isómeros' como se utiliza en la presente, significa que el producto contiene menos del 5 %, y de preferencia menos del 2 %, de otros isómeros en relación con la cantidad del isómero preferido, en peso.

Una mezcla de isómeros se puede separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

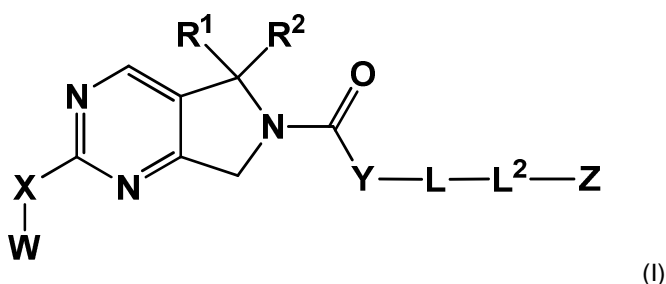
10 Un racemato resultante de los productos finales o intermediarios se puede resolver en los antípodos ópticos mediante los métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, el ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando una fase estacionaria quiral.

20 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar, inherentemente o por diseño, solvatos, con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

25 Los compuestos de la presente invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar, inherentemente o por diseño, polimorfos.

30 Las siguientes realizaciones enumeradas representan los aspectos seleccionados de la invención que está definido por las reivindicaciones. La divulgación adicional relacionada que no forma parte de la presente invención también se divulga a continuación.

Realización 1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

35 R¹ es H, COOR', o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, o alquino de 2 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituidos, en donde cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R² es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

40 o R¹ y R² tomados juntos pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene N, O o S como un miembro del anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

cada R³ y R⁴ es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con

hasta tres grupos, o R^3 y R^4 tomados juntos pueden formar un cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta tres grupos;

X es un enlace o NR^5 ;

5 R^5 es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocíclico de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

W es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocíclico de 4 a 7 miembros, arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros;

Y es NR^6 , en donde R^6 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

10 L es un enlace o un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o anillo heterocíclico de 4 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos;

L^2 es un enlazador divalente seleccionado a partir de un enlace, $-(CR^3R^4)_{1-2}-$, $-SO_2-$, y $-SO_2-CR^3R^4-$;

Z es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un arilo de 5 a 10 miembros, aril-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), heteroarilo, cicloalquilo, o anillo heterocíclico opcionalmente sustituidos;

15 en donde los sustituyentes opcionales para cada alquilo alqueno, alquino, cicloalquilo, y heterocíclico opcionalmente sustituidos, se seleccionan a partir de halógeno, oxo, CN, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, dialquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, acilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocíclico de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-S(O)_q$ alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-S(O)_q$ haloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-S(O)_q$ cicloalquilo (de 3 a 6 átomos de carbono), $-S(O)_q$ Ar, y $-OAr$,

25 y dos de estos sustituyentes sobre el mismo átomo o sobre átomos directamente conectados adyacentes pueden ciclarse para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, un anillo de fenilo, o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el cicloalquilo, fenilo o anillo heterocíclico puede estar sustituido por hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, CN, hidroxilo, oxo (excepto que no sobre el fenilo), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-O-G$, $-COOG$, y $-C(O)-G$, en donde cada G es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

30 y los sustituyentes opcionales para cada anillo de arilo y heteroarilo se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y $-(CH_2)_m-T$, en donde cada T se selecciona a partir de amino, halógeno, CN, hidroxilo, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, dialquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, acilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterocíclico de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, $-S(O)_p$ alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $-S(O)_p$ haloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), Ar, $-S(O)_p$ Ar, $-OAr$, $COOR''$, $CONR''_2$, $-NR''C(O)R''$, y $-NR''C(O)OR''$, en donde cada R'' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

en donde m es independientemente en cada presentación 0, 1 o 2;

40 y dos de estos sustituyentes sobre el mismo átomo o sobre átomos directamente conectados adyacentes pueden ciclarse para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, un anillo de fenilo, o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el cicloalquilo, fenilo o anillo heterocíclico puede estar sustituido por hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, CN, hidroxilo, oxo (excepto que no sobre el fenilo), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $-O-G$, $-COOG$, y $-C(O)-G$, en donde cada G es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

45 cada p es independientemente 0, 1 o 2;

cada q es independientemente 0, 1 o 2;

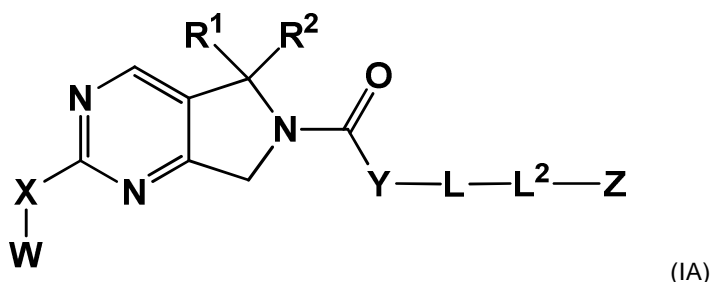
cada q es independientemente 0, 1 o 2; y

cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados a partir

de halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

La realización 1 también incluye los compuestos de la fórmula (I), en donde R^1 y R^2 no son ambos H.

5 En ciertas implementaciones de la invención, los compuestos de la realización 1 abarcan los compuestos de la fórmula (IA):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

10 R^1 es H, COOR', o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, alquino de 2 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos, en donde cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R^2 es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, con la condición de que R^1 y R^2 no son ambos H;

15 o R^1 y R^2 tomados juntos pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene N, O o S como un miembro del anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

20 Y es NR^6 , en donde R^6 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; o R^6 y L tomados junto con el átomo de nitrógeno (N) con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado a partir de N, O y S como un miembro del anillo, y está sustituido con $-L^2-Z$ y hasta dos grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino y di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;

L es un enlace o un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, o anillo heterocíclico de 4 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos;

L^2 es un enlazador divalente seleccionado a partir de un enlace, $-(CR^3R^4)_{1-2}-$, $-SO_2-$, y $-SO_2-CR^3R^4-$;

25 cada R^3 y R^4 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, o R^3 y R^4 tomados juntos pueden formar un cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, en donde los hasta tres grupos que sustituyen R^3 , R^4 , o R^3 y R^4 tomados juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, se seleccionan a partir de Me, Et, CF_3 , F, Cl, hidroxilo, metoxilo, oxo, amino, metil-amino y dimetil-amino;

30 Z es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un arilo de 5 a 10 miembros, aril-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), heteroarilo, cicloalquilo, o anillo heterocíclico opcionalmente sustituidos; o cuando Y es NR^6 , Z es opcionalmente tomado junto con R^6 para formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de Me, Et, CF_3 , F, Cl, hidroxilo, metoxilo, oxo, amino, metil-amino y dimetil-amino;

35 X es un enlace o NR^5 ;

R^5 es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocíclico de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

W es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocíclico de 4 a 7 miembros, arilo, y heteroarilo de 5 a 10

miembros;

5 en donde los sustituyentes opcionales para cada alquilo alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, y heterociclilo opcionalmente sustituidos, se seleccionan a partir de halógeno, oxo, CN, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-
 10 alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, dialquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, acilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, COOR[#] o CONR[#]₂, en donde cada R[#] es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -S(O)_qalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -S(O)_qhaloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -S(O)_qcicloalquilo (de 3 a 6 átomos de carbono), -S(O)_qAr, y -OAr,

15 y dos de estos sustituyentes sobre el mismo átomo o sobre átomos directamente conectados adyacentes pueden ciclarse para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, un anillo de fenilo, o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el cicloalquilo, fenilo o anillo heterocíclico puede estar sustituido por hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, CN, hidroxilo, oxo (excepto que no sobre el fenilo), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, --O-G, -COOG, y -C(O)-G, en donde cada G es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20 y los sustituyentes opcionales para cada anillo de arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y -(CH₂)_m-T, en donde cada T se selecciona a partir de amino, F, Cl, Br, I, CN, hidroxilo, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, dialquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, acilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y oxo, heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno, -S(O)_palquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -S(O)_phaloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -S(O)_pcicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono), Ar, -S(O)_pAr, -OAr, COOR[#], CONR[#]₂, -NR[#]C(O)R[#], y -NR[#]C(O)OR[#], en donde cada R[#] es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

30 en donde m es independientemente en cada presentación 0, 1 o 2;

35 y dos de estos sustituyentes sobre el mismo átomo o sobre átomos directamente conectados adyacentes pueden ciclarse para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, un anillo de fenilo, o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el cicloalquilo, fenilo o anillo heterocíclico puede estar sustituido por hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, CN, hidroxilo, oxo (excepto que no sobre el fenilo), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, --O-G, -COOG, y -C(O)-G, en donde cada G es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

cada p es independientemente 0, 1 o 2;

cada q es independientemente 0, 1 o 2; y

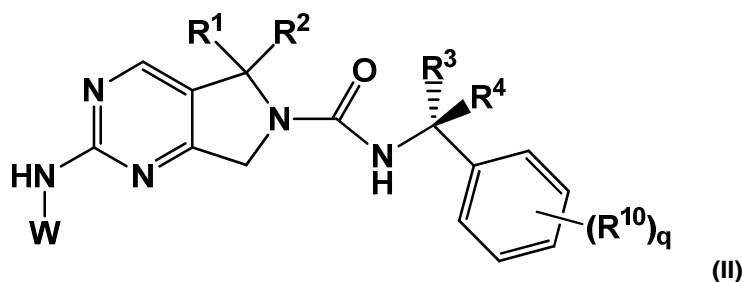
40 cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Las siguientes realizaciones numeradas a continuación se refieren de una manera adecuada a cada una de las fórmulas (I) y (IA).

45 2. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ y R² son cada uno metilo. En las realizaciones alternativas, R¹ es Me y R² es Et, o R¹ y R² tomados juntos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo.

50 3. El compuesto de la realización 1 o de la realización 2, en donde X es NH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En estas realizaciones, W es algunas veces fenilo, ciclohexilo, o tetrahidro-piraniilo (por ejemplo, 4-tetrahidro-piraniilo), y puede estar sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

4. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde Y es NH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, L^2 es $-(CR^3R^4)_{1-2}-$ o $-SO_2-$. En las realizaciones preferidas, L^2 es CHR^3 , CH_2 o SO_2 , en particular cuando L es un cicloalquilo o anillo heterocíclico.
- Cuando L es un enlace, L^2 con frecuencia es CR^3R^4 .
6. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^2 es CR^3R^4 , en donde R^4 es H. En estas realizaciones, R^3 con frecuencia es metilo, hidroximetilo, aminometilo, o dimetilaminometilo.
- 10 7. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde L es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o anillo heterocíclico de 4 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos. En estas realizaciones, L^2 con frecuencia es SO_2 o CH_2 . También en estas realizaciones, Y y L^2 se unen con frecuencia al mismo átomo de carbono en el anillo representado por L.
- 15 8. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde L es un anillo de ciclopropano o un anillo de piperidina. Cuando L es un anillo de piperidina, con frecuencia se enlaza a Y en la posición 3 del anillo de piperidina, y L con frecuencia se une en N del anillo de piperidina.
9. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde Z es un anillo de fenilo, ciclohexilo, o piridinilo opcionalmente sustituidos.
- 20 10. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en donde Z es un anillo de piperidina o tetrahidropirano opcionalmente sustituido.
11. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en donde W está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, R, CN, $-(CH_2)_{0-2}NR'_2$, $-OR'$, $-SO_2R$, $-SO_2Ph$, y también incluyendo oxo ($=O$), cuando W no es aromático;
- 25 en donde cada R es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y dos R' unidos al mismo átomo se pueden ciclar opcionalmente para formar un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros; y Ph representa fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo. En estas
- 30 realizaciones, W con frecuencia es fenilo, tetrahidropirano, o ciclohexilo.
12. El compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en donde los sustituyentes opcionales para Z se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, R, CN, $-(CH_2)_{0-2}NR'_2$, $-OR'$, $-SO_2R$, y $-SO_2Ph$, y pueden ser oxo ($=O$) cuando Z no es aromático;
- 35 en donde cada R es independientemente $C-(CH_2)_{0-2}NR'_2$, alquilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o $C-(CH_2)_{0-2}NR'_2$, haloalquilo; cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y dos R' unidos al mismo átomo se pueden ciclar opcionalmente para formar un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros; y Ph representa fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo.
- 40 13. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula II:



en donde R³ es Me, Et, -CH₂NH₂, -CH₂NHMe, -CH₂NMe₂, o -CH₂OH;

R⁴ es H o Me,

o R³ y R⁴ tomados juntos forman un anillo de ciclopropano;

5 q es 0, 1 o 2; y

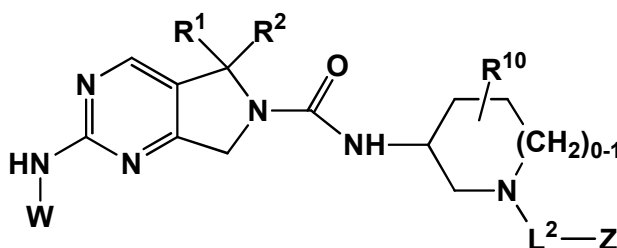
cada R¹⁰ es individualmente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, acilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, CONH₂, y CONH-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

10 14. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterocíclico opcionalmente sustituido.

15. El compuesto de la realización 14, en donde W es tetrahidro-piraniolo o piridinilo. Algunas veces se prefiere el 4-tetrahidro-piraniolo.

15 16. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es un anillo de fenilo o cicloalquilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

17. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, el cual es de la fórmula:



20 en donde R¹⁰ representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados a partir de halógeno, oxilo, COOR, CONR₂, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-SO₂-, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con hasta tres grupos halógeno, hidroxilo, metoxilo, y/o metil-sulfonilo, en donde cada R es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

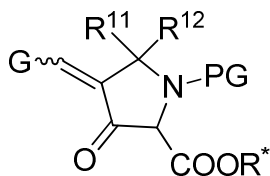
25 18. El compuesto de la realización 17, en donde L² es -SO₂- o CH₂. En estas realizaciones, Z es algunas veces fenilo sustituido con hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, metilo, metoxilo, y metil-sulfonilo.

19. Un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de la Tabla 1 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se prefieren los compuestos de la Tabla 1 que tienen una IC₅₀ de ERK2 menor de 1 micromolar, y en particular aquéllos que tienen una IC₅₀ de ERK2 menor de 100 nanomolar.

30 20. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1

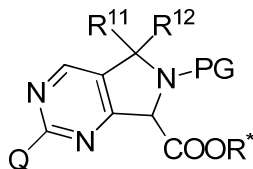
a 19, y cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición contiene cuando menos dos excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 21. Un método para el tratamiento de cáncer, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 19; o una composición farmacéutica de la realización 20. En algunas realizaciones, el método es para el tratamiento de una condición seleccionada a partir de adenoma, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma epidérmico, carcinoma folicular, cánceres genitourinarios, glioblastoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, hepatoma, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cánceres de pulmón, tales como cáncer pulmonar microcelular o no microcelular, leucemias, tales como AML o CML, mieloma múltiple, trastornos linfoides, cánceres de piel incluyendo melanoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, cáncer testicular, y cáncer de tiroides.
- 10 22. El método de la realización 21, el cual además comprende administrar un segundo agente terapéutico al sujeto. Los co-agentes terapéuticos adecuados se describen en la presente, e incluyen los compuestos contra el cáncer, analgésicos, y compuestos anti-inflamatorios.
- 15 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un medicamento, o para utilizarse en la elaboración de un medicamento.
- 20 24. El compuesto de la realización 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como un medicamento para (o para utilizarse en la elaboración de un medicamento para), el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de melanoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer colo-rectal, cáncer de tiroides, y cáncer pancreático.
- 25 25. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de adenoma, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma epidérmico, carcinoma folicular, cánceres genitourinarios, glioblastoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, hepatoma, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cánceres de pulmón, tales como cáncer pulmonar microcelular o no microcelular, leucemias, tales como AML o CML, mieloma múltiple, trastornos linfoides, cánceres de piel incluyendo melanoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, cáncer testicular, y cáncer de tiroides.
- 30 26. La composición farmacéutica de la realización 20, la cual comprende además un co-agente terapéutico. Algunos co-agentes terapéuticos adecuados se mencionan más adelante en la presente.
- 35 27. La composición farmacéutica de la realización 26, en donde el co-agente terapéutico se selecciona a partir de agentes contra el cáncer, analgésicos, y agentes anti-inflamatorios.
- 40 28. Un método para el tratamiento de cáncer, el cual comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 19, o una composición farmacéutica de cualquiera de las realizaciones 20 o 26-27.
- 45 29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, para utilizarse en la elaboración de un medicamento, el cual puede ser un medicamento para el tratamiento de una condición tal como adenoma, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma epidérmico, carcinoma folicular, cánceres genitourinarios, glioblastoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, hepatoma, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cánceres de pulmón, tales como cáncer pulmonar microcelular o no microcelular, leucemias, tales como AML o CML, mieloma múltiple, trastornos linfoides, cánceres de piel incluyendo melanoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, cáncer testicular, o cáncer de tiroides.
30. Un método para preparar un compuesto de la fórmula I como se describe en la realización 1, el cual comprende proporcionar un compuesto de esta fórmula:



- 5 en donde G es $-\text{OR}^{14}$ o $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, en donde R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R^{14} y R^{15} tomados junto con N en $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, y tiomorfolina; en donde R^{11} y R^{12} son cada uno H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R^{11} y R^{12} tomados juntos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo;

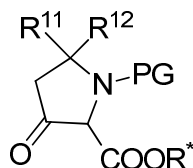
y poner en contacto este compuesto con un derivado de guanidina de la fórmula $\text{Q}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ o una sal del mismo, para formar un compuesto de esta fórmula:



- 10 en donde Q es $\text{R}^{16}-\text{S}-$ o $\text{R}^{17}-\text{NH}-$,

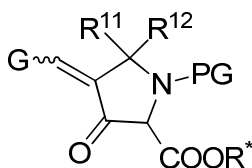
en donde R^{16} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^{17} es un anillo de fenilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido; y R^* es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. PG representa un grupo protector de nitrógeno, y puede ser acilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, o benciloxi-carbonilo.

- 15 31. El proceso de la realización 30, el cual comprende además proporcionar un compuesto de la fórmula:



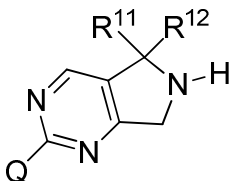
en donde R^{11} , R^{12} y R^* son como se definen en la realización 30, y PG es un grupo protector de nitrógeno;

poner en contacto este compuesto con un reactivo de formilación para formar un compuesto de la fórmula:



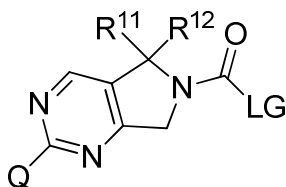
- 20 en donde G es alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o dialquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino.

32. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se describe en la realización 1, el cual comprende proporcionar un compuesto de la fórmula:

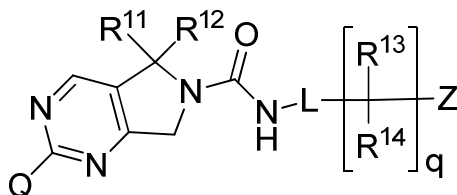


5 en donde Q es R^{16} -S-, en donde R^{11} , R^{12} y R^{16} son cada uno independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R^{11} y R^{12} tomados juntos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo;

y acilar la amina cíclica, para formar un compuesto de la fórmula:



en donde LG es un grupo saliente, tal como halógeno; o un compuesto de la fórmula:



10 en donde R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

q es 0, 1 o 2;

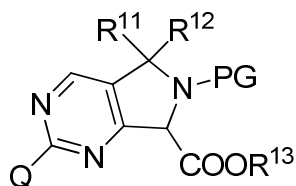
L es un enlace o un anillo de cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o heterocíclico de 3 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido;

15 y

Z es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un anillo de arilo de 5 a 6 miembros, aril-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), heteroarilo, cicloalquilo, o heterocíclico opcionalmente sustituidos.

33. El proceso de la realización 32, el cual comprende además el paso de oxidar el grupo $-SR^{16}$ para formar $-SO_2R^{16}$.

20 34. Un compuesto de la fórmula:



en donde R^{11} , R^{12} y R^{13} son cada uno independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

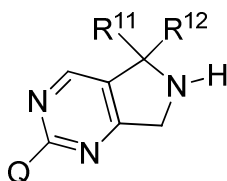
PG es un grupo protector de nitrógeno;

Q es R^{16} -S(O)₀₋₂- o W-X-, en donde R^{16} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 X es un enlace o NR^5 , en donde R^5 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

W es un grupo seleccionado a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocíclico de 4 a 7 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo.

10 35. Un compuesto de la fórmula:



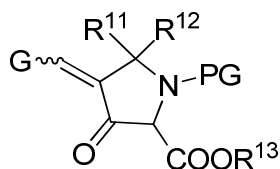
en donde R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

Q es R^{16} -S- o W-X-, en donde R^{16} es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

X es un enlace o NR^5 , en donde R^5 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

15 W es un grupo seleccionado a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocíclico de 4 a 7 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo.

36. Un compuesto de la fórmula:



20

en donde G es $-OR^{14}$ o $-NR^{14}R^{15}$,

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

o R^{14} y R^{15} tomados junto con N en $NR^{14}R^{15}$, puede formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, y tiomorfolina;

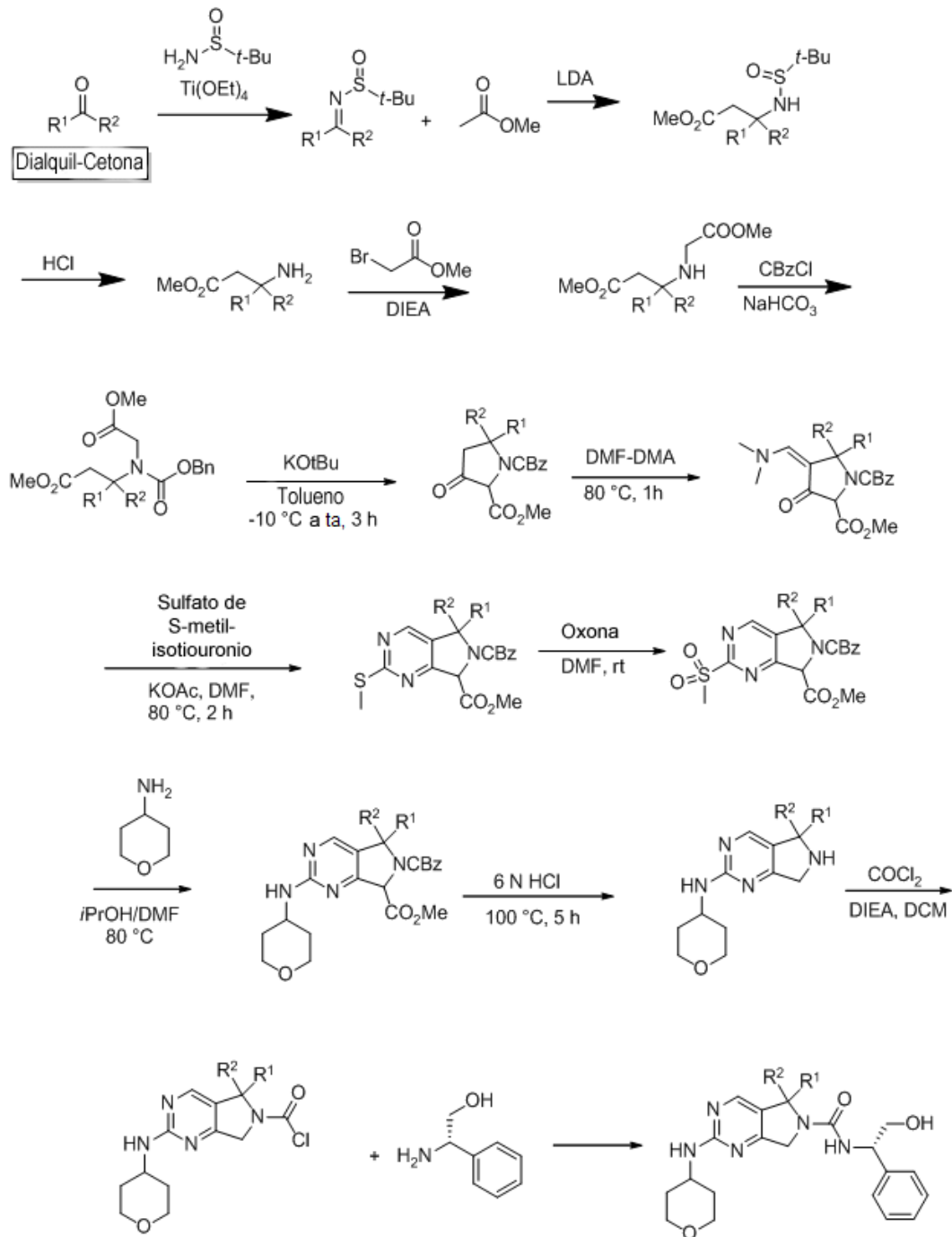
y PG es un grupo protector de nitrógeno seleccionado a partir de acilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonilo, y benciloxi-carbonilo.

5 Típicamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los esquemas proporcionados a continuación. Los compuestos mostrados en las realizaciones 30 a 36 son todos útiles para la preparación de los compuestos preferidos dentro del alcance de la fórmula (I) y de la realización 1 descrita anteriormente. Los métodos relacionados son conocidos en la materia, véase, por ejemplo, la Publicación Internacional Número WO2005/121130, y se puede utilizar para una guía sobre las condiciones de reacción para algunos de estos pasos, incluso cuando los métodos en la referencia no proporcionen los compuestos de la presente invención sin mayor modificación como se sugiere en la presente o como es entendido por un practicante de una experiencia ordinaria.

10

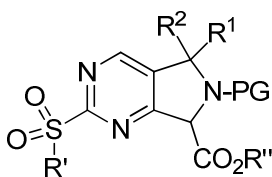
El Esquema 1 ilustra un proceso que se puede utilizar para hacer una amplia variedad de los compuestos de la fórmula I empezando con una dialquil-cetona:

Esquema 1. Proceso general para la síntesis de los compuestos de la fórmula I.



5 Será entendido por la persona experta que los reactivos, las condiciones, y los grupos protectores particulares mostrados en la presente son meramente representativos, y las variaciones de este esquema se pueden utilizar para tener acceso a un amplio rango de compuestos que tienen otros grupos en lugar del anillo de tetrahydro-pirano y la amida particular ilustrada anteriormente, en adición a variar los grupos R^1 y R^2 . Por ejemplo, se pueden utilizar diversos agentes de formilación en lugar de DMF-DMA: véase, por ejemplo, G.A. Olah y colaboradores, Chem. Reviews, 87(4), 671-686 (1987).

Este esquema ilustra la síntesis y las reacciones subsiguientes de un intermediario altamente versátil:



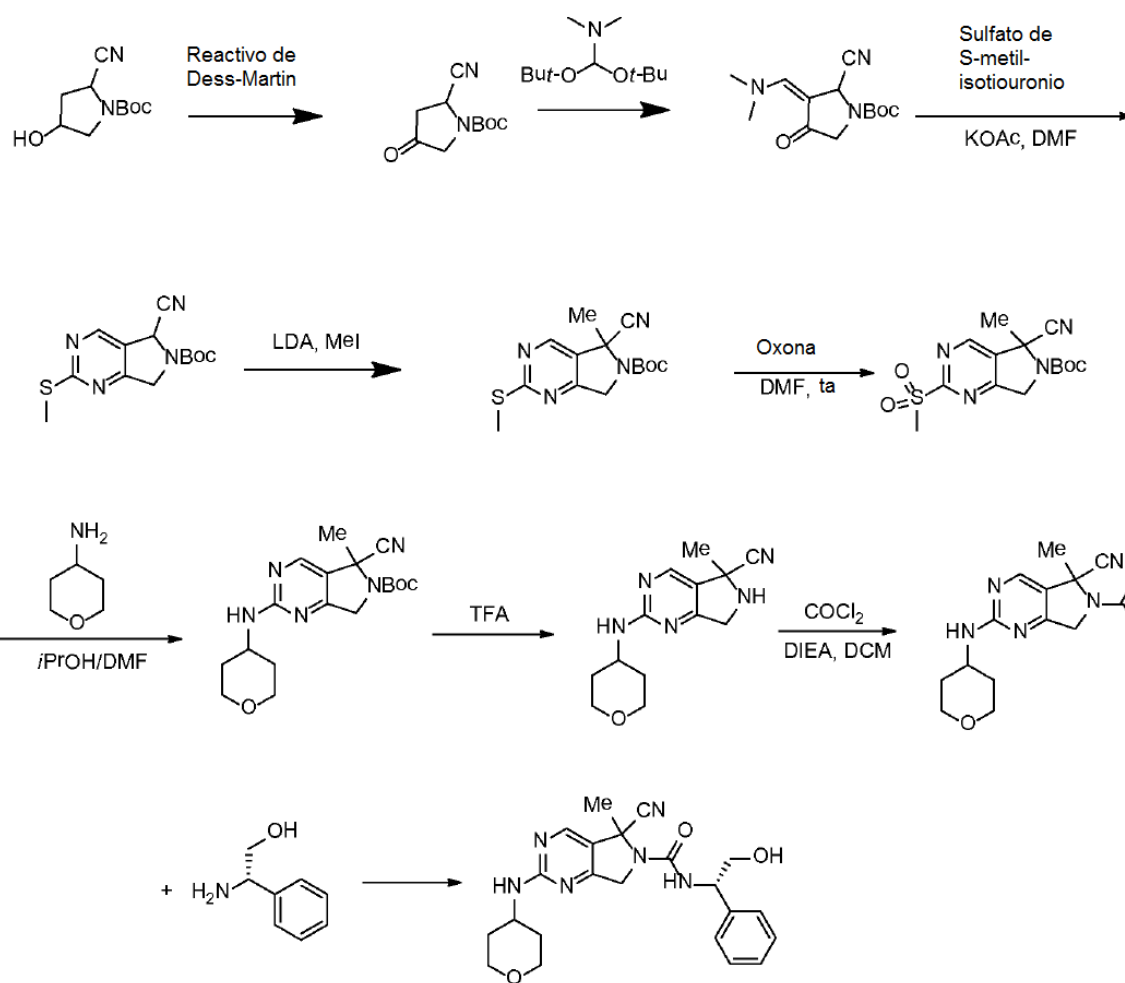
(INT-1),

5 en donde R' y R'' son alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y PG representa un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como -COOR*, en donde R* es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (en especial Me, Et, iPr, tBu), arilo, o aril-alquilo, tal como bencilo. De conformidad con lo anterior, este intermediario es otro aspecto
 10 de la invención, el cual es útil para la preparación de los compuestos de la fórmula I como se demuestra en la presente. En estos compuestos de la fórmula INT-1, R¹ es H, CN, COOR', CONR'₂, o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 2 a 4 átomos de carbono, o alquino de 2 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituidos, en donde cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R² es H, CN, o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; o R¹ y R² tomados juntos
 15 pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene N, O o S como un miembro del anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se describe para los compuestos de la fórmula (I).

Se puede introducir una amplia variedad de grupos W-X- utilizando la química de S_NAr para reemplazar el
 15 grupo alquil-sulfonilo activado (R'-SO₂-) de (INT-1), proporcionando acceso a diversos los compuestos de la fórmula I, en donde X es NH o NMe, por ejemplo, y a los grupos heterocíclicos unidos por medio de un átomo de nitrógeno del anillo, tal como piperidina, pirrolidina, morfolina, y similares. De una manera similar, mediante la remoción del grupo PG y la elaboración del cloruro de carbamilo como se ilustra anteriormente, se puede utilizar una amplia variedad de nucleófilos de N, O y S para introducir una amplia variedad de sustituyentes de
 -IL-L²-Z o -Y-L-(CR³R⁴)_n-Z, en donde Y es NH o NMe, por ejemplo.

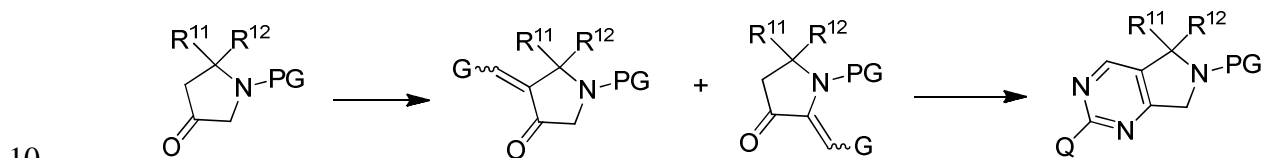
20 El Esquema 2 ilustra la síntesis de los compuestos de la fórmula I, en donde R¹ o R² es CN; estos compuestos se pueden utilizar adicionalmente para hacer los compuestos de la invención, en donde R¹ o R² es un grupo éster, carboxilato, amida, o metilo sustituido con grupos NH₂ o alcoxilo, así como con grupos formilo y alqueno y alquino. Se pueden utilizar diversos agentes de formilación en el segundo paso; véase, por ejemplo, G.A. Olah y colaboradores, Chem. Reviews, 87(4), 671-686 (1987).

25 Esquema 2.



5 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en donde se utiliza como material de partida un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos, y se llevan a cabo los pasos restantes, o en donde los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en donde los componentes de la reacción se utilizan en la forma de sus sales o de material ópticamente puro.

En otro aspecto, la invención proporciona los intermediarios y procesos en especial muy adecuados para hacer los compuestos de las fórmulas I y IA. Los compuestos de las fórmulas I y IA se pueden preparar a partir de un intermediario de pirimidino-pirrolidina versátil mediante la siguiente ruta general:



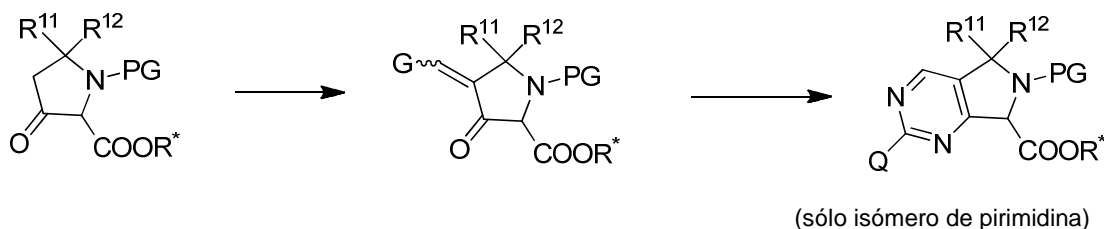
Más Pirimidina Isomérica

15 El material de partida se prepara fácilmente mediante condensación de Claisen como se muestra en la presente, seguida por hidrólisis y descarboxilación. La metilación de la ceto-pirrolidina típicamente involucra el tratamiento con un reactivo de formilación, tal como N,N-dimetil-formamida (DMF) o un acetal de una dialquil-formamida como se ilustra anteriormente con el dibutoxi-acetal de N,N-dimetil-formamida. La reacción se puede llevar a cabo térmicamente y puede ser catalizada por un ácido de Lewis o por un agente de deshidratación, tal como POCl₃, bajo condiciones de reacción de Vilsmeier (G = -NMe₂). Una vez que se lleva a cabo la reacción de formilación, la enaminona se puede hacer reaccionar con una especie de amidina

o guanidina para proporcionar un compuesto con un grupo Q deseado. En los Ejemplos de la presente, se utiliza alquil-isotiuronio para producir los intermediarios en donde Q es un grupo tioalquilo, y se utiliza un heteroaril-guanidinio para producir los intermediarios en donde Q es Het-NH- (Het representa un grupo heteroarilo deseado).

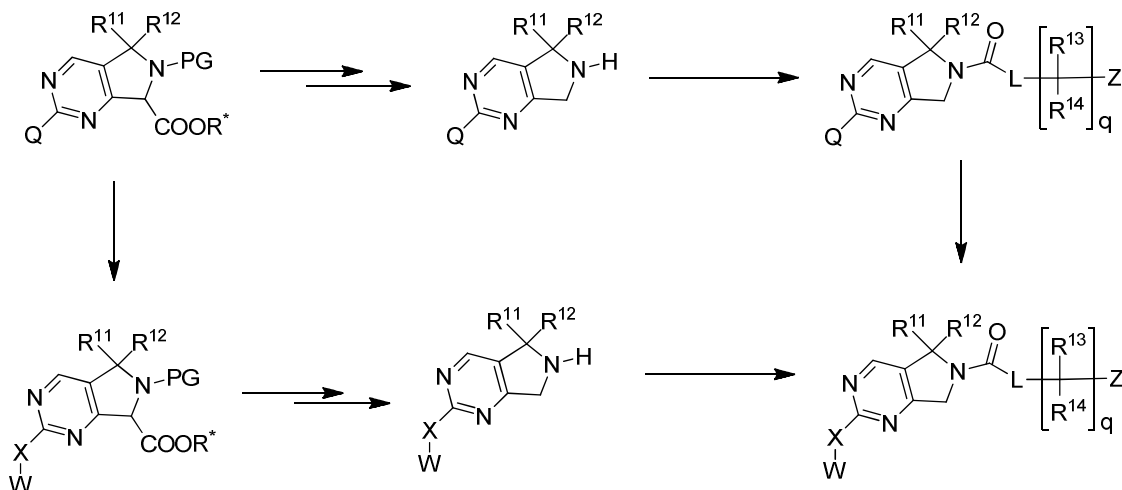
5 Se puede utilizar cualquier grupo protector (PG) de nitrógeno (N) adecuado, de modo que las condiciones de desprotección se puedan seleccionar para ser compatibles con diversas sustituciones de Q; la selección de estos grupos protectores está bien dentro del nivel de una experiencia ordinaria en este campo. Las amidas activadas (tricloro-acetamida, trifluoro-acetamida) y los carbamatos, tales como carbamato de terbutilo o de bencilo, son particularmente útiles como los grupos protectores en este proceso.

10 Un método alternativo para hacer el intermediario de pirimidinilo versátil para esta síntesis evita la formación del anillo de pirimidina isomérica, mediante la conservación del grupo éster durante el paso de formilación:



15 El material de partida para esto se puede hacer mediante una condensación de Claisen, sin descarboxilación. Mediante la conservación del éster, la regioquímica de la formilación se controló completamente, eliminando la formación de la pirimidina isomérica: de otra manera, la secuencia es la misma, como anteriormente. El éster se puede hidrolizar fácilmente, y se puede remover mediante la descarboxilación después de la ciclación para formar el anillo de pirimidina, antes, después de, o de una manera concurrente con, la desprotección, dependiendo en gran parte de la selección del grupo protector PG.

20 Utilizando este intermediario versátil, los compuestos de la fórmula I se pueden preparar mediante la desprotección de la amina y descarboxilación, seguida por N-acilación, para instalar el grupo que contiene Z antes de instalar el grupo W-X-. De una manera alternativa, el grupo W-X- se puede unir primero, mediante el reemplazo de Q utilizando la química de S_NAr , y posteriormente se puede hacer la desprotección, descarboxilación y N-acilación.



25 Los compuestos de la invención y los intermediarios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos conocidos generalmente por los expertos en este campo.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de

5 administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, y similares. En adición, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden componer en una forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con uno o más vehículos o uno o más de los siguientes excipientes:

- 10 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,
- 15 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico, o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

20 La selección de las cápsulas adecuadas para la encapsulación y de los excipientes adecuados para formular el compuesto de la fórmula I para hacer las formas de dosificación orales está dentro del nivel de experiencia ordinario. Las tabletas pueden ser ya sea con recubrimiento de película o bien con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

25 Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para su uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor.

30 Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas quedan sin recubrimiento o se recubren mediante las técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de esta

35 manera una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio de aceite, por ejemplo,

40 aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes,

45 humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen de aproximadamente el 0.1 al 75 %, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 %, del ingrediente activo.

50 Las composiciones adecuadas para su aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo adecuado. Los vehículos adecuados para suministro transdérmico incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente

una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

5 Las composiciones adecuadas para su aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones rociables, por ejemplo, para su suministro mediante aerosol o similares. Estos sistemas de suministro tópico serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas solares, lociones, aspersiones y similares. Por consiguiente, son particularmente adecuadas para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas bien conocidas en este campo.
10 Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de la tonicidad, reguladores, y conservadores.

15 Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se puede suministrar de una manera conveniente en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula componente mixta, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco, o una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, rociador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

20 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación el cual comprende los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, porque el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

25 Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o con un bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras se empaquetan utilizando materiales conocidos para prevenir su exposición al agua, de tal manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de los empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitarias (por ejemplo, frascos), paquetes de burbujas, y paquetes de tiras.

30 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.

35 Los compuestos de la fórmula I en forma libre o en forma de sal, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo, modulan o inhiben la actividad de ERK1 y/o ERK2, como se indica por los datos de prueba proporcionados en las siguientes secciones y, por consiguiente, se indican para terapia, como se describe en la presente, o para utilizarse como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos de herramienta para ampliar el entendimiento de los efectos de la inhibición de ERK1/2 o de la inhibición de una senda bioquímica (MAPK).

40 Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones dentro del alcance de la fórmula (I) como se describen en la presente, en terapia, o para la elaboración de un medicamento. En una realización adicional, la terapia o el medicamento es para una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de ERK1 y/o ERK2. En otra realización, los compuestos de la invención son útiles para tratar cánceres, incluyendo, pero no limitándose a,
45 aquéllos mencionados en la presente.

En algunas realizaciones, los compuestos se utilizan en combinación con uno o más co-agentes terapéuticos. Los co-agentes terapéuticos adecuados incluyen agentes contra el cáncer, analgésicos, agentes anti-inflamatorios, y similares. En algunas realizaciones, las composiciones incluyen un co-agente terapéutico que actúa sobre la senda de Raf, tal como un inhibidor de B-Raf o un inhibidor de C-Raf.

50 En otra realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de ERK1 y/o ERK2, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o (IA) o cualquiera de las realizaciones de la invención, como se describen en la presente. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada de condiciones adecuadas. El método típicamente comprende
55 administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se describe en la presente o una composición

5 farmacéutica que comprenda este compuesto a un sujeto que necesite dicho tratamiento. El compuesto se puede administrar mediante cualquier método adecuado, tal como aquéllos descritos en la presente, y la administración se puede repetir a intervalos seleccionados por un médico tratante. La invención, por consiguiente, proporciona un compuesto de las fórmulas I y IA o de cualquier subgénero de las mismas, como se describe en la presente, para usarse para el tratamiento de una condición mediada por, o asociada con, niveles excesivos o indeseados de actividad de ERK1/2, incluyendo aquéllos mencionados anteriormente.

10 Por consiguiente, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de cualquiera de las realizaciones de estos compuestos descritos en la presente, para la elaboración de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que se pueda tratar mediante la inhibición de ERK1 y/o ERK2. En otra realización, la enfermedad es un cáncer, por ejemplo, un cáncer seleccionado a partir de la lista anteriormente mencionada, de una manera adecuada.

15 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 0.1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 10 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o de la enfermedad o de la gravedad de la misma que sea tratada. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

25 Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, convenientemente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede estar en el intervalo, dependiendo de la vía de administración, de entre aproximadamente 0.1 y 500 miligramos/kilogramo, o de entre aproximadamente 0.1 y 50 miligramos/kilogramo.

30 La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante los métodos *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente, y mediante los métodos convencionales conocidos en la técnica.

35 El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más co-agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los co-agentes.

40 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I), y cuando menos otro co-agente terapéutico como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, tal como cáncer. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I), y uno o más co-agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I), y el otro co-agente terapéuticos en una forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

45 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (I), y cuando menos un co-agente terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

50 En una realización, la invención proporciona un kit, el cual comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, cuando menos una de las cuales contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende elementos para contener por separado estas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido, o un paquete de lámina dividido. Un ejemplo de este kit es un paquete tipo blíster, como se utiliza típicamente para el empaque de tabletas, cápsulas y similares.

55 El kit de la invención se puede utilizar para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas una contra la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención

típicamente comprende instrucciones para su administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro co-agente terapéutico pueden ser elaborados y/o formulados por los mismos o por diferentes fabricantes. Más aún, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico, se pueden reunir en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprenda el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración en secuencia del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De conformidad con lo anterior, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el medicamento se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro co-agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición, en donde el co-agente se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el compuesto de la fórmula (I) se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro co-agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el otro co-agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de la fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I) para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra con otro co-agente terapéutico. La invención también proporciona otro co-agente terapéutico para utilizarse en un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el otro co-agente terapéutico se administra con un compuesto de la fórmula (I).

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el paciente es uno tratado anteriormente o subsiguientemente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de un co-agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por ERK1 y/o ERK2, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

En una realización, el otro agente terapéutico (co-agente terapéutico) es un compuesto útil para el tratamiento de un cáncer, y es típicamente un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de cuando menos un tipo de cáncer. Los co-agentes terapéuticos adecuados incluyen erlotinib, bortezomib, fulvestrant, sunitib, mesilato de Imatinib, letrozol, finasunato, platinas, tales como oxaliplatina, carboplatina, y cisplatina, finasunato, fluorouracilo, rapamicina, leucovorina, lapatinib, lonafamib, sorafenib, gefitinib, camptotecina, topotecano, briostatina, adezelesina, antraciclina, carzelesina, bizelesina, dolastatina, auristatinas, duocamicina, eleuterobina, taxoles, tales como paclitaxel o docetaxel, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona o prednisolona, otros agentes alquilantes, tales como mecloretamina, clorambucil, e ifosfamida, antimetabolitos, tales como azatioprina o mercaptopurina, otros inhibidores de microtúbulos (alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina, así como taxanos), podofilotoxinas (etoposida, teniposida, etoposida fosfato, y epipodofilotoxinas), inhibidores de topoisomerasa, otras citotoxinas, tales como actinomicina, daunorrubicina, valrubicina, idarrubicina, edrecolomab, epirubicina, bleomicina, plicamicina, mitomicina, así como otros anticuerpos contra el cáncer (cetuximab, bevacizumab, ibritumomab, abagovomab, adecatumomab, afutuzumab, alacizumab, alemtuzumab, anatumomab, apolizumab, bavituximab, belimumab, bivatuzumab mertansina, blinatumomab, brentuximab, vedotina, cantuzumab, mertansina, catumazomab, cetuximab, citatuzumab, bogatox, cixutumumab, clivatuzumab, tetraxetano, conatumomab, dacetuzumab, daclizumab, detumomab, ecomeximab, edrecolomab, elotuzumab, epratuzumab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, figitumumab, fresolimumab, galiximab, gembatumumab, vedotina, gemtuzumab, ibritumomab, tiuxetano, inotuzumab, ozogamicina, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lucatumumab, lumiliximab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, mitumomab, nacolomab, tafenatox, naptuzumab, estafenatox, necitumumab, nimotuzumab, ofatumumab, olaratumab, oportuzumab, monatox, oregovomab, panitumumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, ramucirumab, rilotumumab, robatumumab, rituximab, sibrotuzumab, tacatuzumab tetraxetano, taplitumomab, paptox, tenatumomab, ticilimumab, tigatuzumab, tositumomab o ¹³¹I-tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tuocotuzumab, celmoleucina, veltuzumab, visilizumab, volocixumab, votumumab, zalutumumab, zanolimumab, IGN-101, MDX-010, ABX-EGR, EMD72000, ior-t1, MDX-220, MRA, H-11 scFv, huJ591, triGem, triAb, R3, MT-201, G-250, ACA-125, Onyvax-105, CD:-960, Cea-Vac, BrevaRex AR54, IMC-1C11, GlioMab-H, ING-1, anti-LCG MAb, MT-103, KSB-303, Therex, KW2871, anti-HMI.24, Anti-PTHrP, Anticuerpo 2C4, SGN-30, TRAIL-RI MAb, anticuerpo de cáncer de próstata, H₂2xKi-r, ABX-Mai, Imuterano, Monofarm-C), y conjugados de anticuerpo-fármaco, los cuales comprenden cualquiera

de los agentes anteriores (en especial las auristatinas MMAE y MMAF, maytansinoides como DM-1, caliqueamicinas, o diversas citotoxinas).

5 Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar mediante los métodos descritos más adelante. Los esquemas proporcionan los métodos generales para la preparación los compuestos de la fórmula I, y los ejemplos proporcionan lineamientos específicos a partir de los cuales una persona de una experiencia ordinaria puede hacer otros compuestos de la fórmula I.

10 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, típicamente entre aproximadamente 15 mm Hg y 100 mm Hg (20-133 mbar). Si no se especifica de otra manera, las separaciones cromatográficas utilizan los grados de gel de sílice comercialmente disponibles. Las estructuras de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirmaron mediante los métodos analíticos convencionales, incluyendo propiedades espectrales de masas, tiempos de retención en HPLC, y en algunos casos por medio de microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN.

15 Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes, y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención son cualquiera de aquéllos comercialmente disponibles, o se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo (Houben-Weyl 4^a Edición 1952, Methods of Organic
20 Synthesis, Thieme, Volumen 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante los métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto ordinario en este campo en vista de los siguientes ejemplos.

25 Los compuestos y/o intermediarios se caracterizaron mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC), utilizando un sistema de cromatografía Waters Millennium con un Módulo de Separación 2695 (Milford, MA). Las columnas analíticas fueron Phenomenex Luna en fase inversa C18 - 5 micras, 4.6 x 50 milímetros, de Alltech (Deerfield, IL). Se utilizó un gradiente de elución (flujo de 2.5 mililitros/minuto), típicamente empezando con 5 % de acetonitrilo/95 % de agua, y progresando hasta el 100 % de acetonitrilo durante un período de 10 minutos. Todos los solventes contenían ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % (TFA). Los compuestos se detectaron mediante absorción de luz ultravioleta (UV) ya sea a 220 o bien a 254 nanómetros. Los solventes de HPLC fueron de Burdick and Jackson (Muskegan, MI), o Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

30 El análisis espectrométrico de masas se llevó a cabo en un Sistema Waters (Waters Acquity UPLC y un detector del espectrómetro de masas Waters SQD; Columna: Phenomenex Kinetex, 2.6 micras, C18, tamaño de la columna de 4.6 x 50 milímetros; temperatura de la columna de 50°C. Gradiente: del 2 al 98 % de acetonitrilo en agua con ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.1 % durante un período de 1.5 minutos; velocidad de flujo de 1.2 mililitros/minuto (o gradiente Polar del 1 al 30 % durante 1.3 minutos, gradiente No Polar del 55 al
35 98 % durante 1.3 minutos); rango de barrido de peso molecular del espectrómetro de masas de 150 a 850; o de 150 a 1900. Voltaje del cono de 20 V. Todas las masas se reportaron como aquéllas de los iones progenitores protonados. El análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se llevó a cabo sobre los compuestos seleccionados, utilizando un Varian 400 MHz NMR (Palo Alto, CA). La referencia espectral fue ya sea TMS o el cambio químico conocido del solvente.

40 Las abreviaturas utilizadas en la presente, tienen su significado ordinario en la materia a menos que se indique de otra manera o que se defina en la siguiente lista:

ACN acetónitrilo

ATP 5'-trifosfato de adenosina

BINAP 2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo racémico

45 BOC *tert*-butil-carboxilo

br amplia

BSA albúmina de suero bovino

d doblete

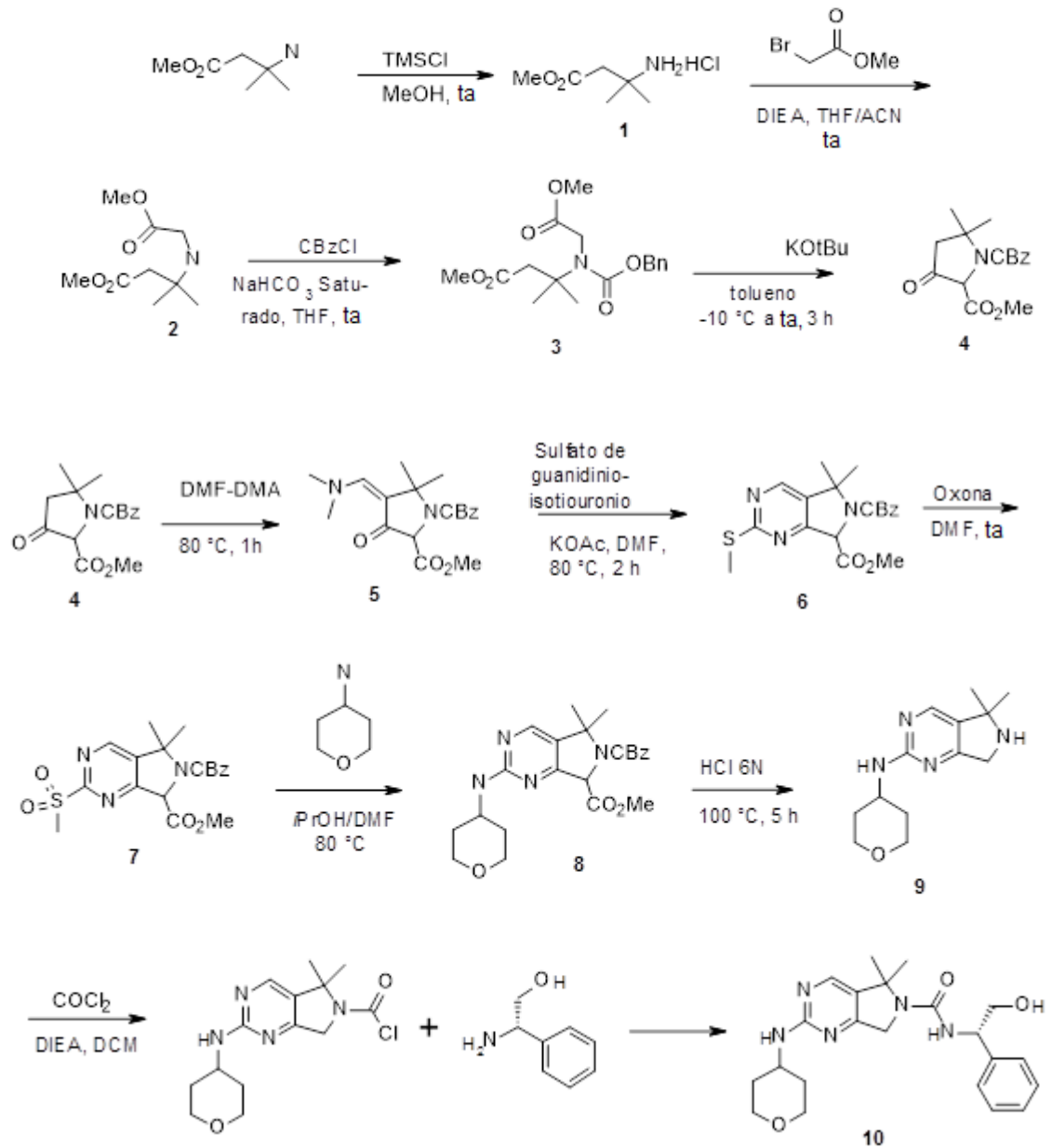
dd doblete de dobletes

	DCM	dicloro-metano
	DIEA	dietil-isopropil-amina
	DMA	N,N-dimetil-acetamida
	DME	1,4-dimetoxi-etano
5	DMF	N,N-dimetil-formamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DTT	ditioeritritol
	EDTA	ácido etilen-diamina-tetra-acético
	ESI	ionización por electroaspersión
10	EtOAc	acetato de etilo
	FCC	cromatografía en columna por evaporación instantánea
	h	hora(s)
	HBTU	(1)-3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis-(dimetil-amino)-metilen]-1H-benzotriazol
	HOBt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
15	HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
	LCMS	cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
	MeOH	metanol
	MS	espectrometría de masas
	MTBE	metil-terbutil-éter
20	MW	microondas
	m	multiplete
	mL	mililitro(s)
	m/z	proporción de la masa a la carga
	NMP	N-metil-pirrolidinona
25	ppm	partes por millón
	PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino-fosfonio
	rac	racémico
	rt	temperatura ambiente
	s	singulete
30	t	tripleto
	TFA	ácido trifluoro-acético

THF tetrahidrofurano (THF)

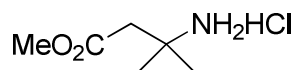
Tris-HCl clorhidrato de amino-tris-(hidroxi-metil)-metano

Método 1.



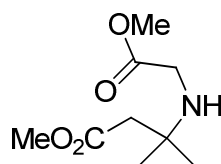
5

Ejemplo 1



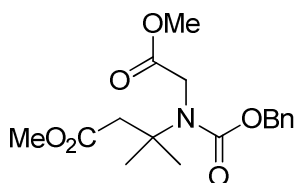
Paso 1. Clorhidrato de 3-amino-3-metil-butanoato de metilo (1)

5 El ácido 3-amino-3-metil-butírico (10.0 gramos, 85 milimoles, 1.0 equivalentes) se cargó en un matraz de fondo redondo (RB). A temperatura ambiente, entonces se agregó lentamente TMSCl (18.6 gramos, 171 milimoles, 2.0 equivalentes). Esto fue seguido por la adición lenta de metanol (MeOH) (85 mililitros), y la mezcla se dejó agitando durante la noche. A la mañana siguiente, la LCMS indicó la formación del aducto de metil-éster deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se puso bajo un alto vacío durante 2 horas, después de lo cual, se solidificó. El producto 1 (clorhidrato de 3-amino-3-metil-butanoato de metilo) se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH+ = 132.4, Rt = 0.24.



Paso 2. 3-((2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-3-metil-butanoato de metilo (2)

10 El clorhidrato de 3-amino-3-metil-butanoato de metilo 1 (11.2 gramos, 85 milimoles, 1.0 equivalentes) se suspendió en acetonitrilo (ACN)/tetrahidrofurano (THF) (90 mililitros/25 mililitros), y se agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (43.5 gramos, 340 milimoles, 4.0 equivalentes). La solución resultante se enfrió hasta 0°C. A esta solución se le agregó bromo-acetato de metilo (14.8 gramos, 94 milimoles, 1.1 equivalentes), y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 20 horas, la LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se trituró con EtOAc, y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOAc y el filtrado se evaporó. El residuo obtenido se trituró una vez más con EtOAc, y entonces se filtró, y el filtrado se concentró, para proporcionar el producto deseado del 3-((2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-3-metil-butanoato de metilo 2, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH+ = 204.2, Rt = 0.27.

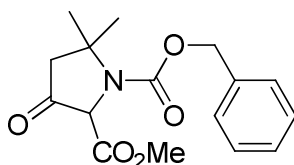


20

Paso 3. 3-(((benciloxi)-carbonil)(2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-3-metil-butanoato de metilo (3).

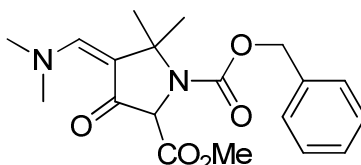
25 El 3-((metoxi-carbonil)-amino)-3-metil-butanoato de metilo 2, (17.2 gramos, 85 milimoles, 1.0 equivalentes) se suspendió en una mezcla de tetrahidrofurano (THF) (95 mililitros), y NaHCO₃ saturado (95 mililitros), y la pasta acuosa resultante se enfrió hasta 0°C. Se agregó por goteo cloro-formato de bencilo (21.8 gramos, 128 milimoles, 1.5 equivalente), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se dejó agitando durante la noche. A la mañana siguiente, la LCMS indicó la formación del producto deseado de MH+ = 338, Rt = 0.92. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se dividió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para dar 17.4 gramos del producto deseado del 3-(((benciloxi)-carbonil)(2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-3-metil-butanoato metilo 3. MH+ = 338, Rt = 0.92.

30



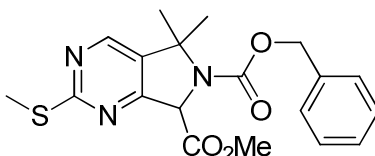
Paso 4. 5,5-dimetil-3-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-metilo (4)

5 A una suspensión de KOtBu (3.98 gramos, 35.5 milimoles, 1.35 equivalentes) en tolueno (74 mililitros) a -10°C, se le agregó el 3-((benciloxi-carbonil)(metoxi-carbonil)-amino)-3-metil-butanoato de metilo 3 en tolueno (80 mililitros), y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 3 horas. La LCMS mostró el consumo del material de partida, y la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se neutralizó a un pH de 7, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para dar 3.67 gramos del producto deseado del 5,5-dimetil-3-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de bencil-2-metilo 4. MH⁺ = 306.2, Rt = 0.88.



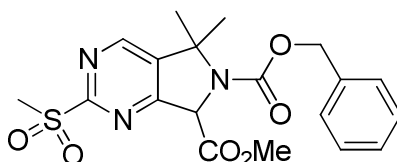
10 Paso 5. (Z)-4-((dimetil-amino)-metilen)-5,5-dimetil-3-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-metilo (5)

15 El 5,5-dimetil-3-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-metilo (6.2 gramos, 20.3 milimoles, 1.0 equivalentes) se disolvió en DMF-DMA (44.5 gramos, 373 milimoles, 18.3 equivalentes), y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora, después de lo cual, la LCMS indicó la formación de la enamina deseada. La mezcla se concentró, y el residuo del (Z)-4-((dimetil-amino)-metilen)-5,5-dimetil-3-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-metilo 5 se llevó como tal hasta el siguiente paso. MH⁺ = 361.6, Rt = 0.81.



Paso 6. 5,5-dimetil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (6)

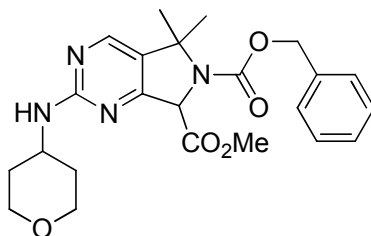
20 El residuo a partir del paso 5 (20.3 milimoles, 100 % de rendimiento teórico) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (45 mililitros), y a la solución se le agregó KOAc (5.99 gramos, 61.1 milimoles, 3.0 equivalentes), y entonces S-sulfato de metil-isotiuronio (7.34 gramos, 20.36 milimoles, 1.5 equivalentes), y la mezcla se calentó a 90°C durante 2 horas. La LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con agua, y se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar 4.6 gramos del producto deseado del 5,5-dimetil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo 6 como un jarabe amarillo. MH⁺ = 388.1, Rt = 1.03.



Paso 7. 5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (7)

30 El 5,5-dimetil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (4.56 gramos, 11.6 milimoles, 1.0 equivalentes) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (31 mililitros), y a la solución a temperatura ambiente, se le agregó Oxona (18.1 gramos, 29.4 milimoles, 2.5 equivalentes). La mezcla heterogénea se agitó durante 3 horas, después de lo cual, la LCMS indicó el consumo completo del material de partida, y la formación del producto deseado. La mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc, y el

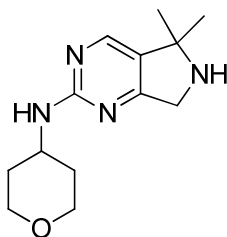
5 extracto orgánico combinado se lavó con agua, y se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar un jarabe incoloro. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 60 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar 4.8 gramos del producto deseado del 5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo 7 como un jarabe incoloro gomoso que se solidificó después de reposar. $\text{MH}^+ = 420.2$, $\text{Rt} = 0.85$.



Paso 8. 5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (8)

10 El 5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (3.31 gramos, 7.81 mili-moles, 1.0 equivalentes) se disolvió en iPrOH/DMF (30 mililitros/5 mililitros), y se agregó 4-amino-tetrahydro-pirano (3.99 gramos, 39.4 milimoles, 5.0 equivalentes) en una porción. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante la noche. A la mañana siguiente, la LCMS de la mezcla de reacción indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar un jarabe. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 60 % de EtOAc/ heptanos), para proporcionar 2.3 gramos del producto deseado del 5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo 8 como un jarabe incoloro gomoso.

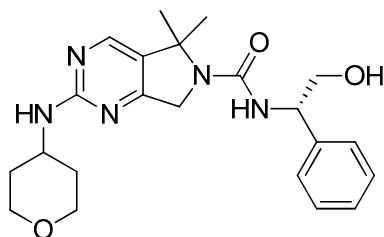
$\text{MH}^+ = 441.3$, $\text{Rt} = 0.89$.



20

Paso 9. 5,5-dimetil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-2-amina (9)

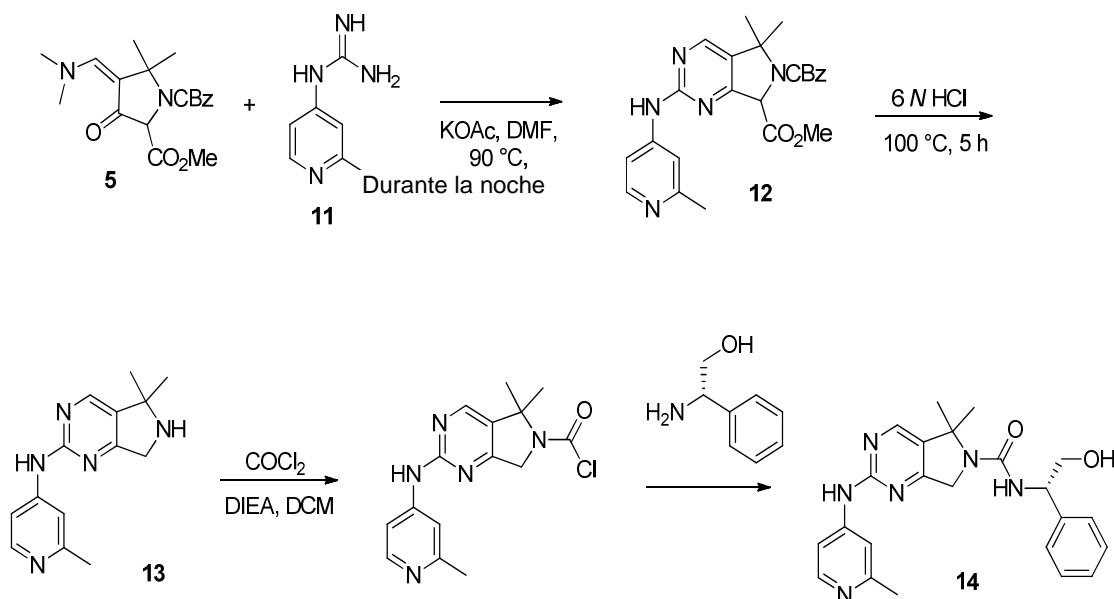
25 El 5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (2.3 gramos, 5.22 milimoles) se suspendió en HCl 6N (100 mililitros), y la mezcla se calentó a 100°C durante 5 horas. La LCMS en esta etapa indicó la desprotección completa del grupo CBz, así como la descarboxilación del metil-éster. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se lavó con éter, y la capa acuosa se basificó a un pH de 8 con Na_2CO_3 sólido, y el producto se extrajo con EtOAc, y se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar 1.28 gramos del producto deseado de la 5,5-dimetil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-2-amina 9 como un sólido amarillo. $\text{MH}^+ = 249.2$, $\text{Rt} = 0.55$.



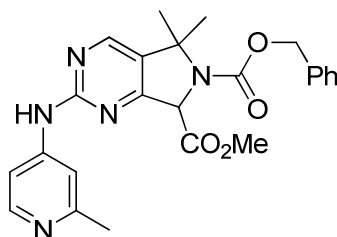
Paso 10. (S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida (10)

5 Un matraz secado con flama se cargó con fosgeno (0.048 mililitros [al 15 % en peso en tolueno], 0.092 milimoles, 1.1 equivalentes), y dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros), y la solución se enfrió hasta 0°C. En seguida se agregó DIEA (0.029 mililitros, 0.167 milimoles, 2.0 equivalentes). Esto fue seguido por la adición de 5,5-dimetil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-2-amina (20.7 miligramos, 0.083 milimoles, 1.0 equivalentes) en dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros). Después de 5 minutos, se agregó nuevamente fosgeno (0.048 mililitros [al 15 % en peso en tolueno], 0.092 milimoles, 1.1 equivalentes), y entonces, después de 3 minutos, la LCMS indicó la formación del intermediario de cloruro de carbamoilo deseado MH+ = 311.2, Rt = 0.68. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de agua, y el producto se extrajo con dicloro-metano (DCM), y el extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el intermediario crudo, el cual se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1.0 mililitros). A esta solución a temperatura ambiente, se le agregó DIEA (0.044 mililitros, 0.250 milimoles, 3.0 equivalentes), y entonces (S)-2-amino-2-fenil-etanol (17.2 miligramos, 0.125 milimoles, 1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. A la mañana siguiente, la LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante LC de preparación en fase inversa, para proporcionar 15.8 miligramos del producto deseado de la (S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida 10 como el aducto de ácido trifluoro-acético (TFA). MH+ = 412.2, Rt = 0.58. 1 H-RMN δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.20 - 7.35 (m, 4H), 7.14 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 4.81 - 4.91 (m, 1H), 4.56 (d, J = 1.96 Hz, 2H), 3.84 -4.04 (m, 3H), 3.60 - 3.78 (m, 2H), 3.35 - 3.54 (m, 2H), 1.88 (d, J = 10.17 Hz, 2H), 1.46 -1.70 (m, 8H).

Método 2.

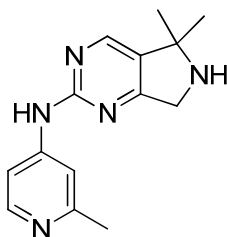


25 **Ejemplo 2**



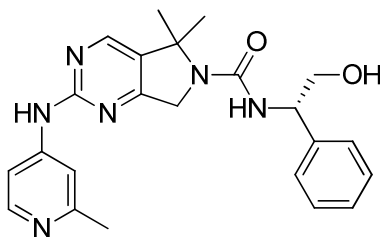
5,5-dimetil-2-((2-metil-piridin-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (12)

5 En un matraz (RB) equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo, se cargó el (Z)-4-((dimetil-amino)-metilen)-5,5-dimetil-3-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-metilo 5 (1.36 gramos, 3.78 milimoles, 1.0 equivalentes), el trifluoro-acetato de 1-(2-metil-piridin-4-il)-guanidina 11 (2.85 gramos, 10.78 milimoles, 2.85 equivalentes), acetato de potasio (1.85 gramos, 18.8 milimoles, 5.0 equivalentes), y N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 mililitros). La mezcla de reacción heterogénea se calentó a 90°C durante la noche. A la mañana siguiente, la LCMS indicó la formación del producto deseado y el consumo completo del 5. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con agua, y se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc), para proporcionar 431 miligramos del producto deseado del 5,5-dimetil-2-((2-metil-piridin-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (12). LCMS MH⁺ = 448.3, Rt = 0.773.



15 5,5-dimetil-N-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-2-amina (13).

20 El 5,5-dimetil-2-((2-metil-piridin-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (12) (431 mili-gramos, 0.98 milimoles) se suspendió en HCl 6N, y la mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas, después de lo cual, se observó la desprotección completa del grupo CBz y la descarboxilación. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se lavó con éter, y la capa acuosa se basificó con Na₂CO₃ sólido a un pH de 10, y se retro-extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar 103 miligramos del producto deseado de la 5,5-dimetil-N-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-2-amina 13 como un jarabe color café. LCMS MH⁺ = 256.1, Rt = 0.293.

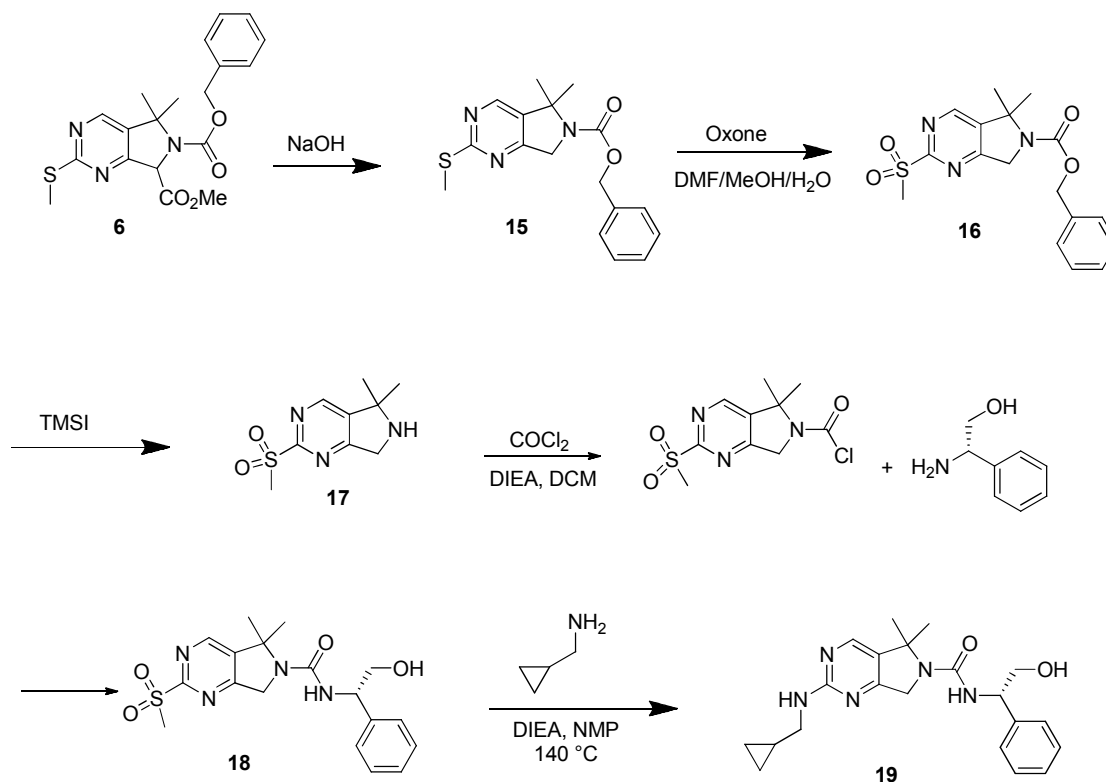


25 (S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((2-metil-piridin-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida (14).

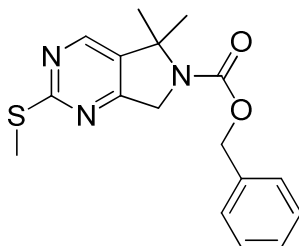
Un matraz secado con flama se cargó con fosgeno (0.130 mililitros [al 15 % en peso en tolueno], 0.168 milimoles, 1.1 equivalentes), y dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros), y la solución se enfrió hasta 0°C. En

seguida se agregó DIEA (0.059 mililitros, 0.336 milimoles, 2.0 equivalentes). Esto fue seguido por la adición de 5,5-dimetil-N-(2-metil-piridin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-2-amina (42.9 miligramos, 0.168 milimoles, 1.0 equivalentes) en dicloro-metano (DCM) (0.5 mililitros). Después de 5 minutos, se agregó nuevamente fosgeno (0.130 mililitros [al 15 % en peso en tolueno], 0.168 milimoles, 1.1 equivalentes), y entonces, después de 3 minutos, la LCMS indicó la formación del intermediario de cloruro de carbamoilo deseado. La mezcla de reacción se apagó mediante la adición de agua, y el producto se extrajo con dicloro-metano (DCM), y el extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el intermediario crudo, el cual se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1.0 mililitros). A esta solución a temperatura ambiente, se le agregó DIEA (0.088 mililitros, 0.504 milimoles, 3.0 equivalentes), y entonces (S)-2-amino-2-fenil-etanol (46.1 mili-gramos, 0.336 milimoles, 2.0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. A la mañana siguiente, la LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante LC de preparación en fase inversa para proporcionar 15.8 miligramos del producto deseado de la (S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((2-metil-piridin-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida 14 como el aducto de ácido trifluoro-acético (TFA). MH⁺ = 419.3, Rt = 0.577.

Método 3. S_NAr en Etapa Tardía

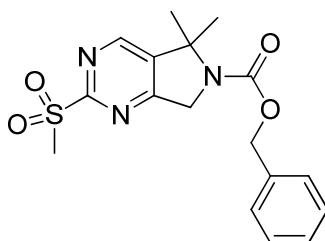


Ejemplo 3



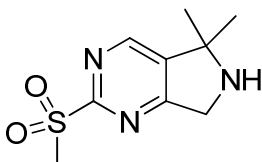
20 5,5-dimetil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de bencilo (15)

- 5 El 5,5-dimetil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo 7 (5.106 gramos, 13.18 milimoles, 1.0 equivalentes) se suspendió en dioxano (13.2 mililitros), y se agregó NaOH (5.0 M) (52.7 mililitros, 264 milimoles, 20.0 equivalentes). La mezcla se calentó a 110°C durante 3 horas. En esta etapa, se agregó NH₄Clv saturado, y el producto se extrajo con metil-terbutil-éter (MTBE). El extracto orgánico se secó (MgSO₄), y se filtró y se concentró, para proporcionar 3.396 gramos del 5,5-dimetil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de bencilo 15, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH⁺ = 330.2, Rt = 0.87.



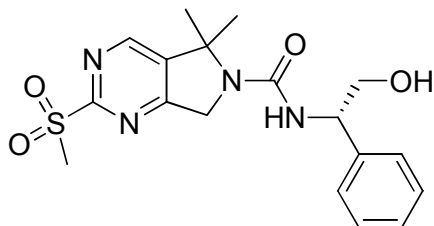
5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de bencilo (16)

- 10 El 5,5-dimetil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de bencilo 15 (3.39 gramos, 10.31 milimoles, 1.0 equivalentes) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (28 mililitros), y a la solución se le agregó oxona (15.84 gramos, 25.8 milimoles, 2.5 equivalentes), y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 60 % de EtOAc/heptanos), para dar 3.47 gramos del producto deseado del 5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de bencilo 16 como un jarabe gomoso. MH⁺ = 362.2, Rt = 0.87.



20 5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina (17)

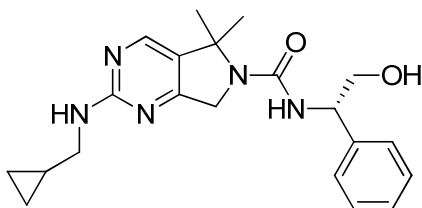
- 25 El 5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de bencilo 16 (1.20 gramos, 3.32 milimoles, 1.0 equivalentes) se disolvió en acetonitrilo anhidro (16.6 mililitros), y se enfrió a 0°C. Se agregó TMSI (2.66 gramos, 13.3 milimoles, 4.0 equivalentes) en una porción y, después de 1 hora, la reacción se consideró completa de acuerdo con la LCMS. La reacción se apagó mediante la adición de metanol (MeOH) y se evacuó al vacío. El aceite color café se suspendió en HCl 3N, y se lavó con éter, y entonces se basificó con NaHCO₃ sólido a un pH de 7, y entonces con Na₂CO₃ sólido a un pH de 10. A esta solución acuosa se le agregó NaHCO₃ hasta la saturación, y la capa acuosa se extrajo entonces con EtOAC cuatro veces. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar 562.3 miligramos del producto deseado de la 5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina 17 como un sólido blanco. MH⁺ = 228.1, Rt = 0.20.



(S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida (18).

5 Se cargó fosgeno en tolueno (15 %) (1.908 mililitros, 2.72 milimoles, 1.1 equivalentes) en un matraz de fondo redondo (RBF) de 100 mililitros. A esto se le agregó dicloro-metano (DCM) (2.0 mililitros), y la solución se enfrió hasta 0°C. A esta solución se le agregó DIEA (1.296 mililitros, 7.42 milimoles, 2.5 equivalentes), y entonces una solución de la 5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina 17 (562 miligramos, 2.473 milimoles, 1.0 equivalentes) en 3 mililitros de dicloro-metano (DCM). Después de 5 minutos, se agregó fosgeno en tolueno (al 15 %) (1.908 mililitros, 2.72 milimoles, 1.1 equivalentes), y en este punto, la LCMS indicó la formación limpia del cloruro de carbamoilo. La mezcla se apagó con agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM), y el extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró y se concentró al vacío. A este cloruro de carbamoilo crudo se le agregó dicloro-metano (DCM) (5.0 mililitros), y entonces DIEA (1.29 mililitros, 7.42 milimoles, 3.0 equivalentes), y luego el (S)-2-amino-2-fenil-etanol (678 miligramos, 4.95 milimoles, 2.0 equivalentes), y la mezcla se dejó agitándose durante la noche a temperatura ambiente. A la mañana siguiente, la LCMS indicó la formación del producto deseado. Se agregaron agua y NaHCO₃ saturado en secuencia, y el producto se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 7 % de DCM/MeOH), para proporcionar 955 miligramos del producto deseado de la (S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida 18, como un sólido grisáceo. Una muestra de 30 miligramos se volvió a purificar mediante LC de preparación para la muestra analítica como una sal de ácido trifluoro-acético. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.82 (s, 1H), 7.27 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 4.84 (s, 3H), 3.62 - 3.77 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.66 - 1.71 (m, 3H).

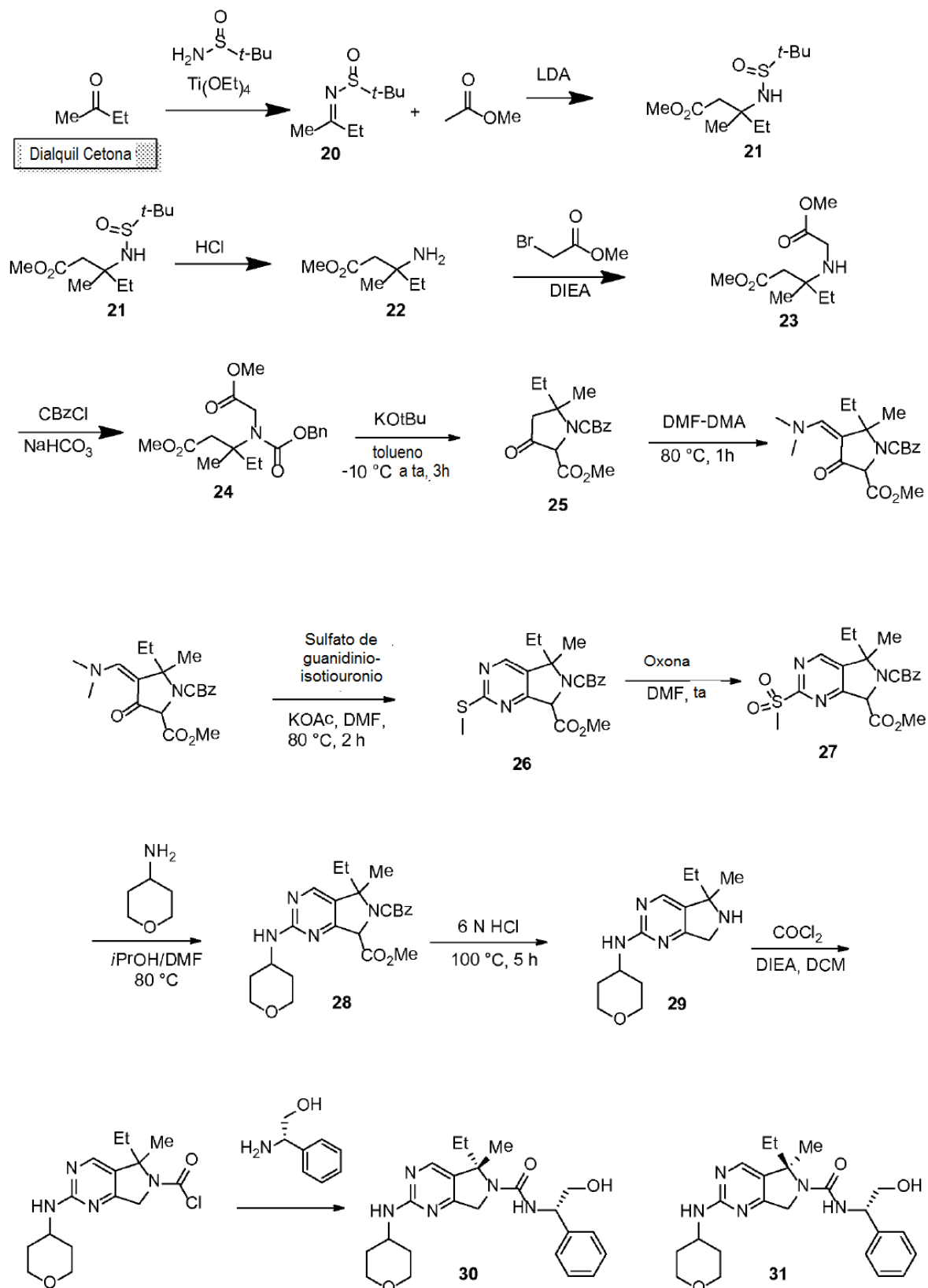
MH+ = 391.2, Rt = 0.59.



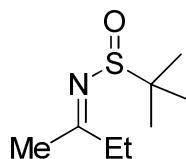
25 (S)-2-((ciclopropil-metil)-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida (19).

30 En un frasco para microondas se cargó la (S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida 18 (30 miligramos, 0.077 milimoles, 1.0 equivalentes), y entonces N,N-dimetil-formamida (DMF) (0.4 mili-litros). A la solución obtenida se le agregó metil-ciclopropil-amina (32 miligramos, 0.450 milimoles, 6.0 equivalentes), seguida por DIEA (107 microlitros, 0.615 milimoles, 8.0 equivalentes), y la mezcla se irradió a 130°C durante 40 minutos bajo condiciones de alta absorción. La LCMS indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con sulfóxido de dimetilo (DMSO) y el producto se purificó mediante LC de preparación, la cual proporcionó el producto deseado de la (S)-2-((ciclopropil-metil)-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida 19 como el aducto de ácido trifluoro-acético (TFA). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 4.83 (dd, J = 5.28, 7.63 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 1.96 Hz, 2H), 3.59 - 3.79 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 0.97 - 1.14 (m, 1H), 0.37 - 0.54 (m, 2H), 0.12 - 0.29 (m, 2H). MH+ = 391.2, Rt = 0.59. MH+ = 382.3 Rt = 0.62.

Método 4. Variación del sustituyente de gem-dimetilo



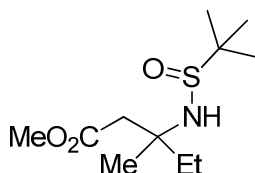
Ejemplo 4



(Z)-N-(butan-2-iliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida (20).

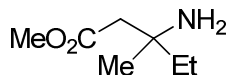
5 En un matraz de fondo redondo secado con flama equipado con una barra de agitación y un condensador de reflujo, se cargaron *tert*-butil-sulfinamida racémica (8.40 gramos, 69.3 milimoles, 1.0 equivalentes), metil-etil-cetona (7.45 mililitros, 83 milimoles, 1.2 equivalentes), y luego THF) (50 mililitros), seguido por $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (100 mililitros), y la pasta acuosa se diluyó con EtOAc (300 mililitros). La pasta acuosa se filtró y se lavó con EtOAc (200 mililitros), y el filtrado se cargó en un embudo de separación, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , y se filtró y se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para dar 6.9 gramos del compuesto del título de la (Z)-N-(butan-2-iliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida 20

MH+ = 176.6, Rt = 0.60.



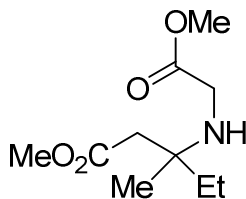
3-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-3-metil-pentanoato de metilo (21).

15 En un matraz de fondo redondo se cargaron N,N-di-isopropil-amina (15.22 mililitros, 87 milimoles, 2.2 equivalentes), y tetrahidrofurano (THF) (198 mililitros), y la solución se enfrió hasta 0°C. Se agregó lentamente *tert*-butil-litio (52.0 mililitros, 83 milimoles, 2.1 equivalentes), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y se enfrió a -78°C. Se agregó acetato de metilo (6.31 mililitros, 79 milimoles, 2.0 equivalentes) en THF (20 mililitros), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de 30 minutos, se agregó la (Z)-N-(butan-2-iliden)-2-metil-propan-2-sulfinamida (6.95 gramos, 39.6 milimoles, 1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), y la mezcla se agitó durante 2.5 horas a -78°C. La LCMS indicó el consumo del material de partida, y la formación del producto deseado. Se agregó NH_4Cl saturado, y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. Se agregó agua, y entonces EtOAc. La capa bifásica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 100 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar 7.28 gramos del producto deseado del 3-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-3-metil-pentanoato de metilo 21 como un aceite. MH+ = 250.3, Rt = 0.72.



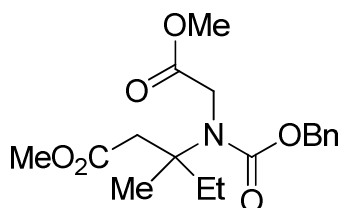
Clorhidrato de 3-amino-3-metil-pentanoato de metilo (22).

30 El 3-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-3-metil-pentanoato de metilo (7.28 gramos, 29.2 milimoles) se disolvió en dioxano (29.2 mililitros), y entonces se agregó por goteo ácido clorhídrico 4.0 M en dioxano (17 mililitros, 68.0 milimoles). Después de 1 hora, la reacción se consideró completa. En esta etapa, el dioxano se evaporó, y el residuo se disolvió en HCl 3N, y se lavó dos veces con éter. La capa acuosa se basificó con Na_2CO_3 y se saturó con NaCl, y entonces se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa de dicloro-metano (DCM) se separó y entonces se agregó HCl 4 N en dioxano (15 mililitros), y el solvente se evaporó, para dar el clorhidrato de 3-amino-3-metil-pentanoato de metilo. El residuo se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH+ = 146.2, Rt = 0.43.



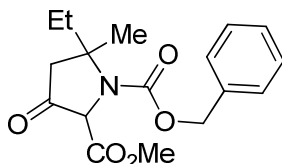
3-((2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-3-metil-pentanoato de metilo (23).

5 El clorhidrato de 3-amino-3-metil-pentanoato de metilo (4.67 gramos, 25.7 milimoles, 1.0 equivalentes) se suspendió en acetonitrilo (ACN)/tetrahidrofurano (THF) (36 mililitros/3.6 mililitros), y se agregó N,N-diisopropil-etil-amina (DIPEA) (22.45 mililitros, 129 milimoles, 5.0 equivalentes). La solución resultante se enfrió hasta 0°C. A esta solución se le agregó bromo-acetato de metilo (4.33 gramos, 28.3 milimoles, 1.0 equivalentes), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se trituró con EtOAc, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo del 3-((2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-3-metil-pentanoato de metilo 23 se llevó hasta el siguiente paso como tal. MH+ = 218.2, Rt = 0.51.



3-(((benciloxi)-carbonil)(2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-3-metil-pentanoato de metilo (24)

15 El 3-((2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-3-metil-pentanoato de metilo (5.58 gramos, 25.7 milimoles, 1.0 equivalentes) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (Volumen: 30 mililitros, Proporción: 1.000), y NaHCO₃ (saturado) (Volumen: 30.0 mililitros, Proporción: 1.000), y se enfrió a 0°C. Se agregó cloro-formato de bencilo (5.79 mililitros, 38.6 milimoles, 1.5 equivalentes), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se dejó agitándose durante la noche. A la mañana siguiente, la LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se secó (MgSO₄), y entonces se filtró y se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para dar 3.8 gramos del producto deseado del 3-(((benciloxi)-carbonil)(2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-3-metil-pentanoato de metilo 24. MNa+ = 374.2, Rt = 0.92.

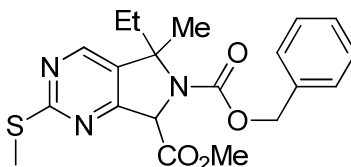


5-etil-5-metil-3-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-metilo (25).

25 A una suspensión de terbutóxido de potasio (1.638 gramos, 14.60 milimoles, 1.3 equivalentes) en tolueno (50 mililitros) a -10°C, se le agregó una solución de 3-(((benciloxi)-carbonil)(2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-3-metil-pentanoato de metilo (3.8 gramos, 10.81 mili-moles, 1.0 equivalentes) en tolueno (30 mililitros). La mezcla se agitó a -10°C durante 1 hora, y entonces a temperatura ambiente durante 3 horas. La LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada, y se neutralizó hasta un pH = 4, utilizando AcOH. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se secó

(MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar 2.044 gramos del producto deseado del 5-etil-5-metil-3-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-metilo 25.

MH+ = 320.2, Rt = 0.94.



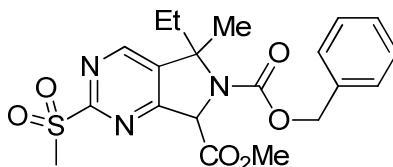
5

5-etil-5-metil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (26).

El 5-etil-5-metil-3-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencil-2-metilo (2.094 gramos, 6.56 milimoles) se disolvió en DMF-DMA (23.44 gramos, 197 milimoles), y la mezcla se calentó a 85°C durante 3 horas. La mezcla se concentró entonces, y el residuo se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (Volumen: 18.73 mililitros), y se agregó acetato de potasio (1.931 gramos, 19.67 milimoles, 3.0 equivalentes), seguido por S-sulfato de metil-isotioronio (2.74 gramos, 9.84 milimoles, 1.5 equivalentes). La mezcla se calentó a 90°C durante 2 horas. La LCMS después de 2 horas indicó la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se diluyó con EtOAc. Se agregó agua, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó dos veces con agua, y entonces se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar 1.270 gramos del producto deseado del 5-etil-5-metil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo 26 como un jarabe gomoso. MH+ = 402.2, Rt = 1.08.

10

15



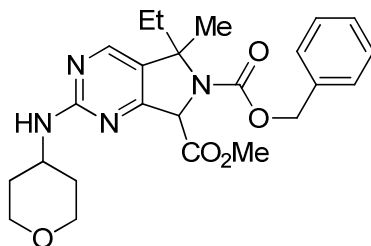
20 5-etil-5-metil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (27).

El 5-etil-5-metil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (1.270 gramos, 3.16 milimoles, 1.0 equivalentes) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10.54 mililitros), y a temperatura ambiente, se agregó oxona (4.86 gramos, 7.91 milimoles, 2.5 equivalentes) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. A la mañana siguiente, la LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de Celite, y el filtrado se lavó con agua. El lavado acuoso se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico combinado se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se separó y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 80 % de EtOAc/heptano), para dar 842 miligramos del 5-etil-5-metil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo 27 como el producto deseado.

25

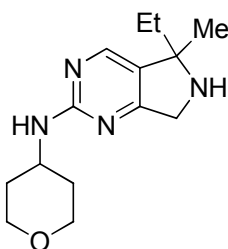
30

MH+ = 434.2, Rt = 0.90.



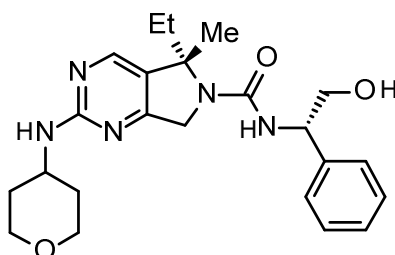
5-etil-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (28).

- 5 El 5-etil-5-metil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo (521.3 miligramos, 1.203 milimoles, 1.0 equivalentes) se disolvió en una mezcla de DMF (4 mililitros) y 2-Propanol (0.500 mililitros). En seguida se agregó tetrahidro-2H-piran-4-amina (608 miligramos, 6.01 milimoles, 5.0 equivalentes), y la mezcla se calentó a 95°C. Después de 3 horas, la LCMS indicó la conversión completa hasta el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua tres veces. La capa orgánica se separó y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró, para dar un rendimiento cuantitativo del producto crudo deseado del 5-etil-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato de 6-bencil-7-metilo 28 como un jarabe incoloro, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH⁺ = 454.5, Rt = 0.93.



- 15 5-etil-5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-2-amina (29).

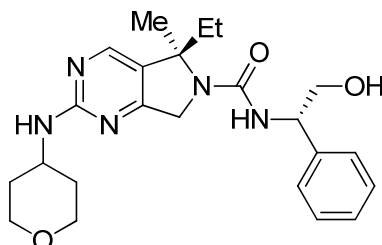
- 20 6-bencilo 7-metilo 5-etil-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6,7(7H)-dicarboxilato (547 miligramos, 1.203 milimoles) se suspendió en HCl 6N (40 mililitros), y se calentó a 100°C. Después de 3 horas, se observó la desprotección completa y la descarboxilación. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con éter y entonces la capa acuosa ácida se basificó to pH10 (Na₂CO₃), y entonces se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar 266 miligramos el producto deseado 5-etil-5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-2-amina 29 como un sólido color café amarillento. MH⁺ = 263.3, Rt = 0.38.



- 25 (S)-5-etil-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida (30).

Se agregó fosgeno (al 15 % en tolueno) (32.7 microlitros, 0.311 milimoles, 1.1 equivalentes) a dicloro-metano (DCM) (Volumen: 3 mililitros), y el matraz se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se le agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (91 microlitros, 0.518 milimoles, 2.0 equivalentes), y entonces, después de 5 minutos, una solución de 5-etil-5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-2-amina (68 miligramos, 0.259 milimoles) en dicloro-metano (DCM) (3 mililitros). Después de 5 minutos, se agregó fosgeno (al 15 % en tolueno) (32.7 microlitros, 0.311 milimoles), y entonces, después de 5 minutos, la reacción se consideró completa. Se agregó agua, y el intermediario de cloruro de carbamoilo se extrajo con dicloro-metano (DCM). El extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el producto crudo, el cual se disolvió en DCM (Volumen: 5.00 mililitros), y se agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (136 microlitros, 0.778 milimoles, 3.0 equivalentes), seguida por (S)-2-amino-2-fenil-etanol (71.1 miligramos, 0.518 milimoles, 2.0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a la mañana siguiente, la LCMS indicó el consumo completo del material de partida. El solvente se evaporó, y el residuo se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (3 mililitros), y el producto se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar los diaestereómeros separables, de los cuales, el no polar está representado por la (S)-5-etil-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida 30 obtenida en una cantidad de 19.6 miligramos después de la liofilización como el aducto de ácido trifluoro-acético (TFA).

MH+ = 426.4, Rt = 0.60.

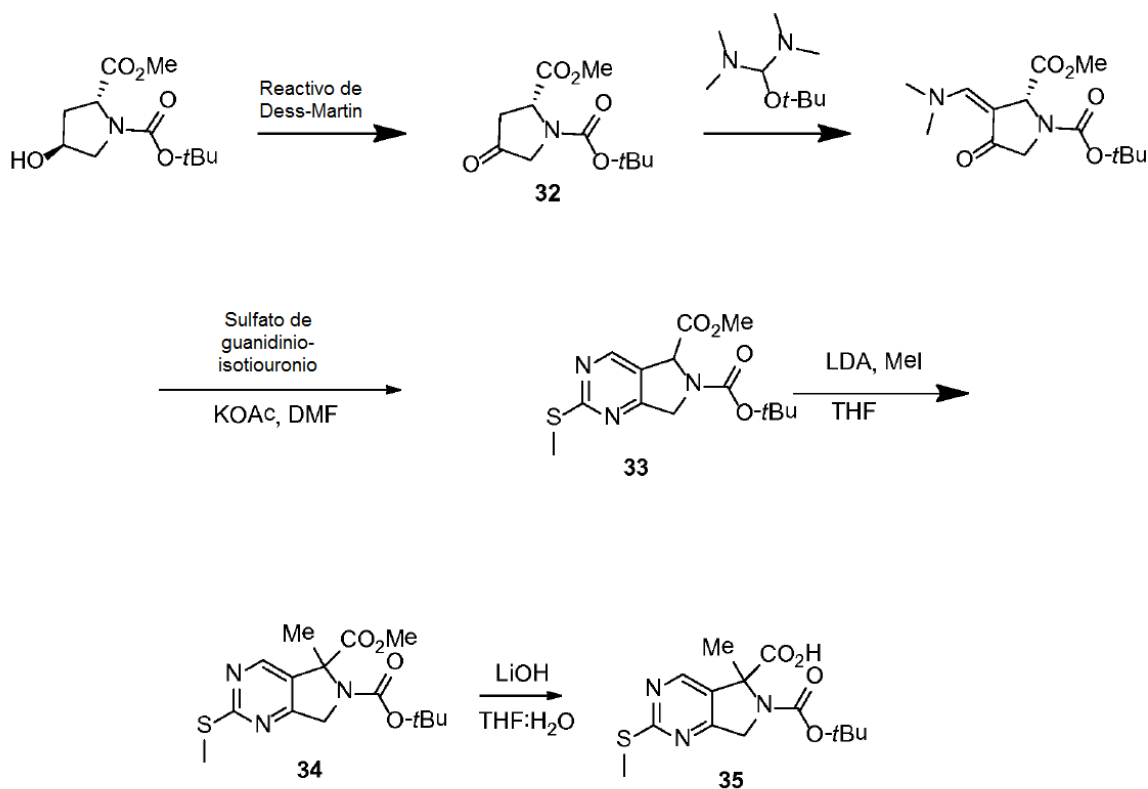


20 (R)-5-etil-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida (31).

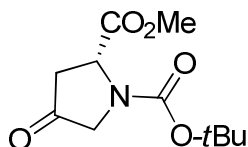
La fracción polar a partir de la separación anterior proporcionó la (R)-5-etil-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida (8.1 miligramos) como la sal de TFA después de la liofilización.

25 MH+ = 426.4, Rt = 0.62.

Método 5.

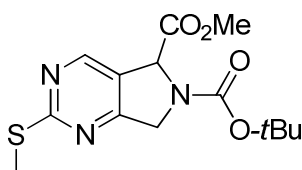


Ejemplo 5



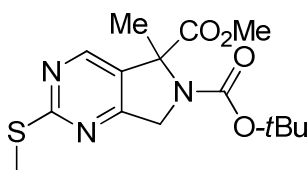
(R)-4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutil-2-metilo (32).

- 5 El (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutil-2-metilo (10 gramos, 40.8 milimoles, 1.0 equivalentes) se suspendió en dicloro-metano (DCM) (Volumen: 408 mililitros), y se agregó peryodinano Dess-Martin (20.75 gramos, 48.9 milimoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se diluyó con agua y dicloro-metano (DCM), y se filtró. La capa orgánica se separó y se lavó con agua dos veces y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar 9.92 gramos del producto deseado del (R)-4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutil-2-metilo 32 que se solidificó después de reposar. [M-C₄H₉+] = 188.1, Rt = 0.65.



2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5,6(7H)-dicarboxilato de 6-terbutil-5-metilo (33).

El (S)-4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutil-2-metilo (9.37 gramos, 38.5 milimoles, 1.0 equivalentes) se disolvió en DME (Volumen: 300 mililitros), y se agregó la 1-terbutoxi-N,N,N',N'-tetrametil-metandiamina (13.43 gramos, 77 milimoles, 2.0 equivalentes). La mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas. El solvente se evaporó, y el residuo se suspendió en DMF (60 mililitros), y se agregó acetato de potasio (11.34 gramos, 116 milimoles, 3.0 equivalentes), seguido por S-sulfato de metil-isotiuronio (16.03 gramos, 57.8 milimoles, 1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90°C, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc y agua (1:1). La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces, y entonces los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua dos veces. La capa orgánica se separó y entonces se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para dar el producto, el cual se recrystalizó a partir de éter/heptano, para dar 9.04 gramos del producto deseado del 2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5,6(7H)-dicarboxilato de 6-terbutil-5-metilo 33 como un sólido blanco amorfo. MH+ = 326.2, Rt = 0.88.

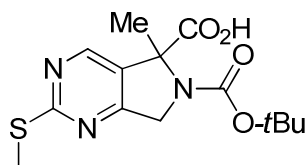


15

5-metil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5,6(7H)-dicarboxilato de 6-terbutil-5-metilo (34).

La N,N-di-isopropil-amina (6.04 mililitros, 34.6 milimoles, 1.25 equivalentes) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), y se enfrió a 0°C. En seguida se agregó n-butil-litio (19.89 mililitros, 31.8 milimoles, 1.1), y la mezcla se agitó durante 30 minutos en esta etapa, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, y se agregó el 2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5,6(7H)-dicarboxilato de 6-terbutil-5-metilo (9.004 gramos, 27.7 milimoles, 1.0 equivalentes) disuelto en tetrahidrofurano (THF) (30 mililitros). La mezcla se agitó durante 30 minutos, y entonces se agregó por goteo yoduro de metilo (5.19 mililitros, 83 milimoles, 3.0 equivalentes). La mezcla de reacción se llevó entonces gradualmente hasta 0°C, y se agitó durante 4 horas, y entonces se apagó con NH₄Cl saturado, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar el producto deseado del 5-metil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5,6(7H)-dicarboxilato de 6-terbutil-5-metilo 34. MH+ = 341.3, Rt = 0.93.

25



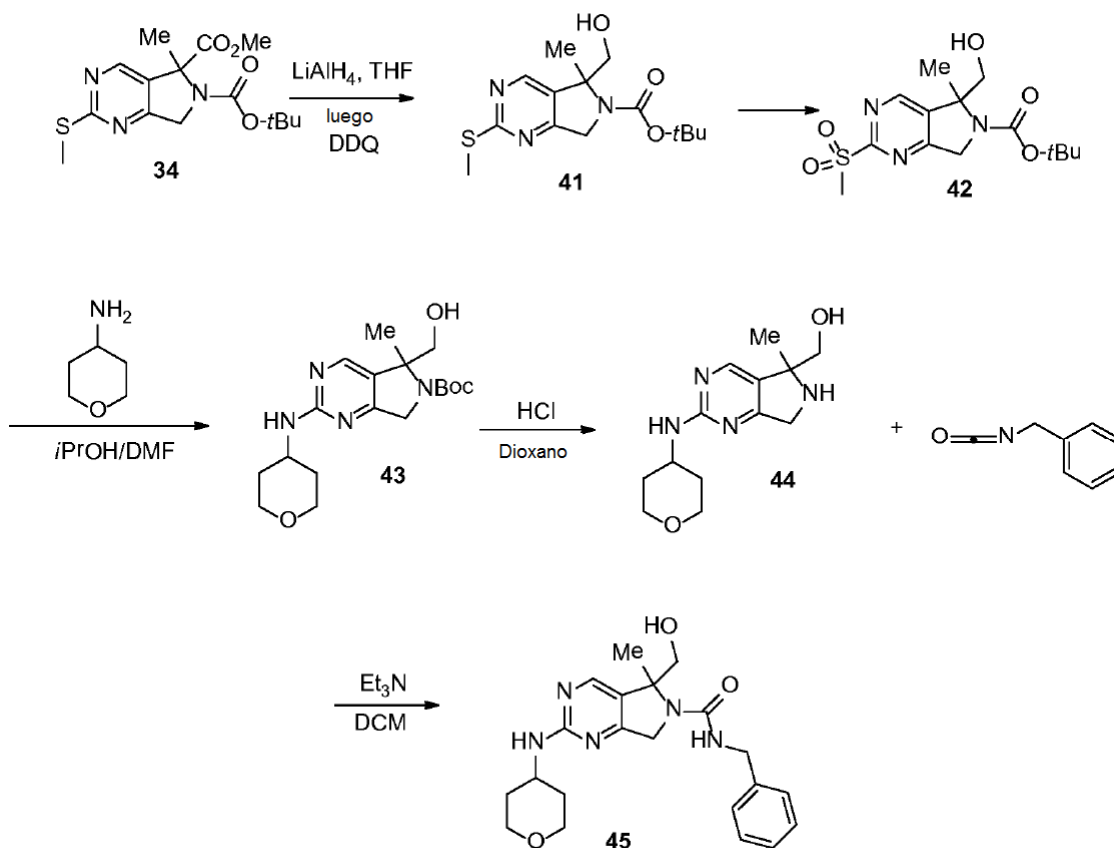
Ácido 6-(terbutoxi-carbonil)-5-metil-2-(tiometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-carboxílico (35).

El 5-metil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5,6(7H)-dicarboxilato de 6-terbutil-5-metilo (1.499 gramos, 4.42 milimoles, 1.0 equivalentes) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), y agua (10 mililitros), y entonces se agregó en seguida hidróxido de litio (1.058 gramos, 44.2 milimoles, 10.0 equivalentes), y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas, y luego durante la noche a 40°C. Después del tiempo transcurrido, la mezcla de reacción mostró la conversión completa hasta el producto deseado. El solvente se evaporó y la capa acuosa se neutralizó con NH₄Cl (saturado), y se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el producto crudo del ácido 6-(terbutoxi-carbonil)-5-metil-2-(tiometil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-carboxílico 35, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH+ = 326.2, Rt = 0.79.

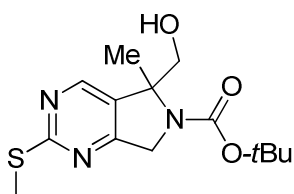
30

35

Método 6.

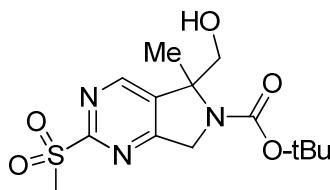


Ejemplo 6



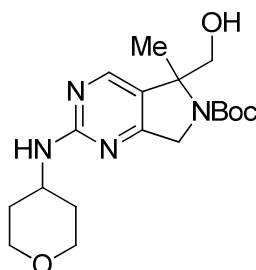
5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-(tiometil)-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (41).

- 5 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0.345 gramos, 9.09 milimoles, 2.3 equivalentes) en tetrahydrofurano (THF) (20 mililitros) a 0°C, se le agregó una solución de 5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-(tiometil)-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (1.341 gramos, 3.95 milimoles, 1.0 equivalentes) en tetrahydrofurano (THF) (10 mililitros). La mezcla se agitó a 0°C durante 90 minutos, después de lo cual, la LCMS indicó la reducción del éster y la reducción de la pirimidina. Se agregó DDQ (1.076 gramos, 4.74 milimoles, 2.3 equivalentes) en una porción, y entonces, después de 5 minutos, la LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se apagó con Na₂CO₃ saturado y se diluyó con agua y DCM. La capa orgánica se separó y se lavó tres veces con Na₂CO₃ saturado, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar un residuo color naranja amarillento, el cual entonces se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para proporcionar 1.15 gramos del producto deseado del 5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-(tiometil)-5H-pirroló-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo 41 como un sólido blanco. MH⁺ = 312.3, Rt = 0.78.
- 10
- 15



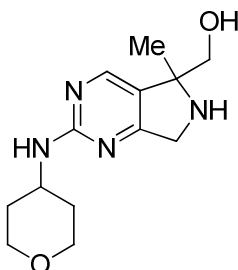
5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (42).

5 El 5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (1.1512 gramos, 3.70 mili-moles, 1.0 equivalentes) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (20 mililitros), y entonces se agregó oxona (5.68 gramos, 9.24 milimoles, 2.5 equivalentes) en una porción. La mezcla de reacción se dejó agitándose durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua dos veces, y se secó (MgSO₄), entonces se concentró al vacío, para dar 1.083 gramos del producto deseado del 5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo 42, el cual se utilizó como tal sin mayor purificación. MH⁺ = 344.3, Rt = 0.62.



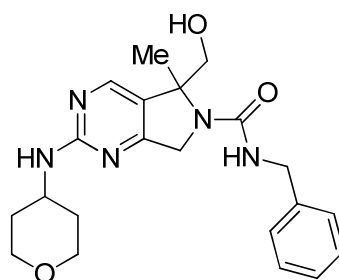
10 5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (43).

15 El 5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (496 miligramos, 1.444 mili-moles, 1.0 equivalentes) se disolvió en DMF/iPrOH (3 mililitros/3 mililitros), y a la mezcla se le agregó tetrahidro-2H-piran-4-amina (877 miligramos, 8.67 milimoles, 6.0 equivalentes), y la mezcla se calentó a 80°C durante 5 horas, y entonces en microondas a 100°C durante 1 hora, y luego se agregó N-metil-piperazina (0.5 mililitros). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60°C, y entonces la LCMS indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lavó dos veces con agua, y entonces se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar un residuo incoloro, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 5 % de MeOH/ DCM), para proporcionar 190.5 miligramos del producto deseado del 5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo 43. MH⁺ = 365.3, Rt = 0.63.



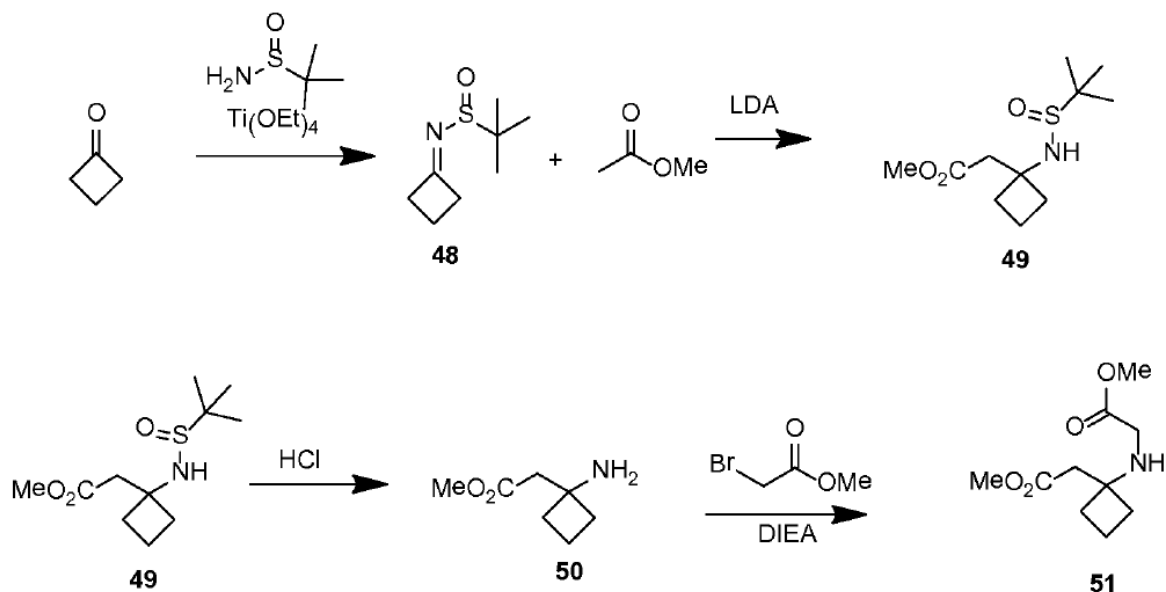
25 (5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-metanol (44).

30 El 5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (190.5 mili-gramos, 0.523 milimoles) se disolvió en dioxano (3 mililitros), y en seguida se agregó HCl 4 N (en dioxano). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1 hora, y entonces se concentró al vacío, para proporcionar el producto deseado del (5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-metanol 44 como la sal de clorhidrato que se utilizó como tal sin mayor purificación. MH⁺ = 265.3, Rt = 0.30.

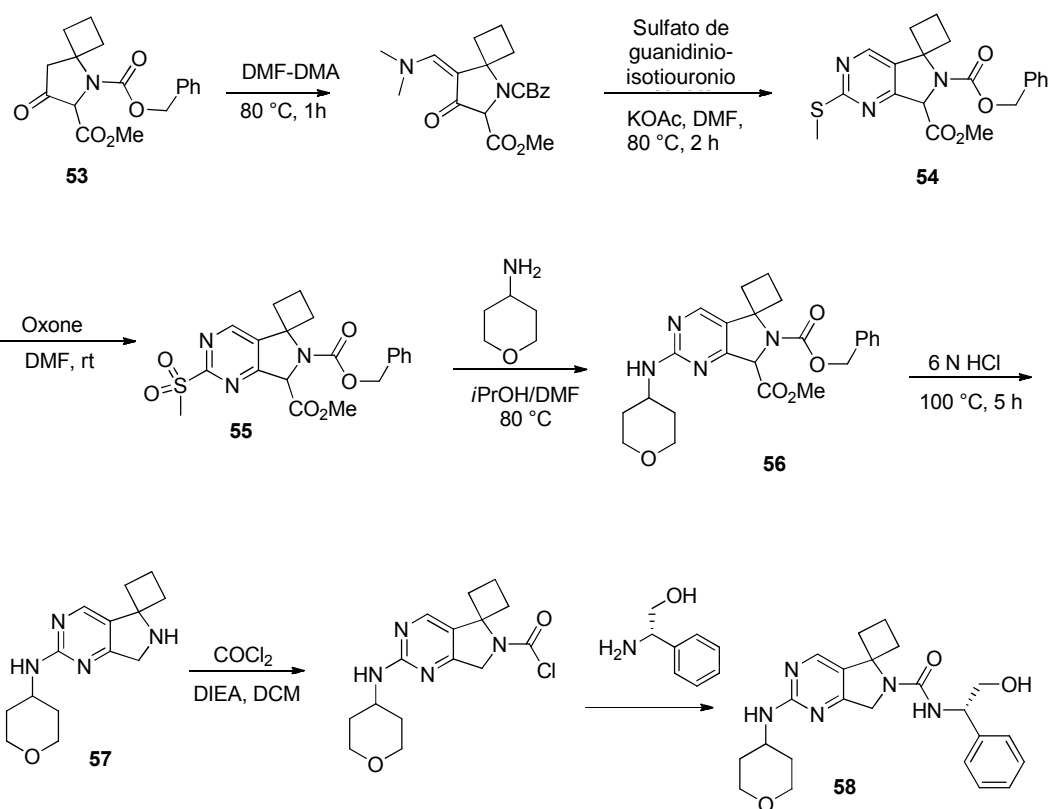


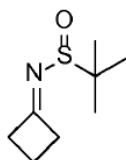
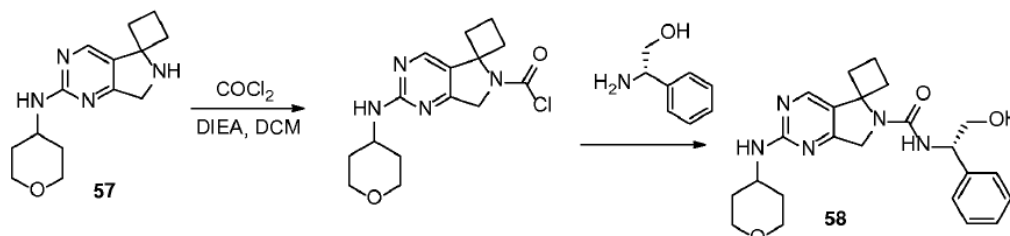
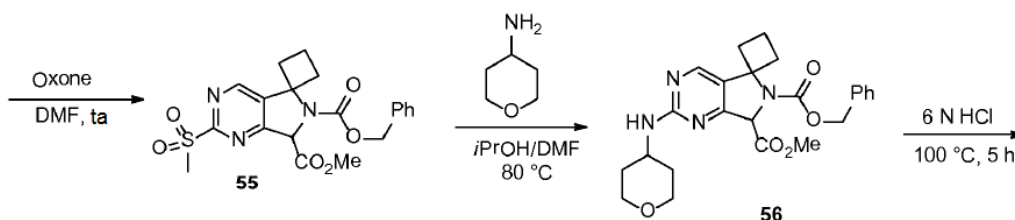
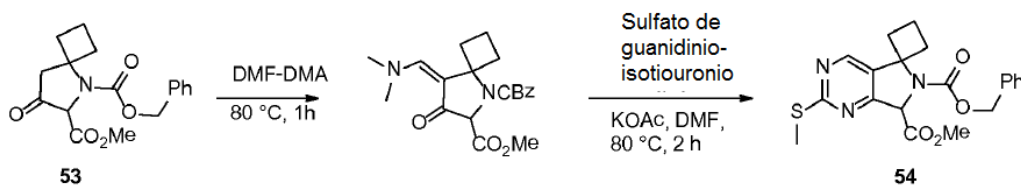
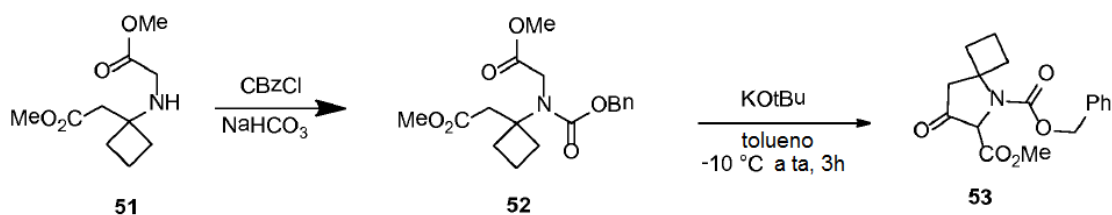
N-bencil-5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida (45).

5 El (5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-5-il)-metano (45.2 miligramos, 0.171 mili-moles, 1.0 equivalentes) se disolvió en DCM (1.0 mililitros), y se agregó N,N-diisopropil-etil-amina (DIPEA) (119 microlitros, 0.684 milimoles, 4.0 equivalentes). Entonces se agregó isocianato de bencilo (27.3 miligramos, 0.205 milimoles, 1.2 equivalentes). Después de 5 minutos, la reacción se consideró completa. El solvente se evaporó y la mezcla cruda se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el producto deseado de la N-bencil-5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida 45 como el aducto de ácido trifluoro-acético (TFA).
 10 MH+ = 398.7, Rt = 0.57. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 4H), 7.13 (d, J = 6.65 Hz, 1H), 4.42 - 4.59 (m, 2H), 4.23 - 4.37 (m, 2H), 4.08 (d, J = 11.35 Hz, 1H), 3.81 - 4.04 (m, 3H), 3.69 (d, J = 11.35 Hz, 1H), 3.42 (dt, J = 1.76, 11.64 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 13.30 Hz, 2H), 1.47 - 1.63 (m, 5H).



15 **Ejemplo 7**



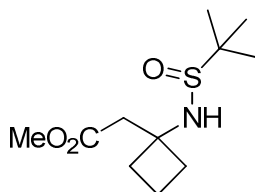


N-ciclobutiliden-2-metil-propan-2-sulfonamida (48).

5 En un matraz secado con flama equipado con una barra de agitación y un condensador de reflujo, se cargaron terbutil-sulfonamida racémica (8.65 gramos, 71.3 milimoles, 1.0 equivalentes), ciclobutanona (6.40 mililitros, 86 milimoles, 1.2 equivalentes), y THF (50 mililitros), y entonces se agregó etóxido de titanio(IV) (45.3 mililitros, 143mmol, 2.0 equivalentes), y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (100 mililitros), y la pasta acuosa se diluyó con EtOAc (300 mililitros). La pasta acuosa se filtró y se lavó con EtOAc (200 mililitros), y el filtrado se cargó en un embudo de separación, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se filtró y se concentró al vacío, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para

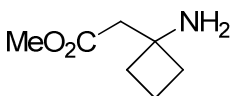
10

dar la N-ciclobutiliden-2-metil-propan-2-sulfinamida 48, como un aceite incoloro. MH+ = 174.2, Rt = 0.55.



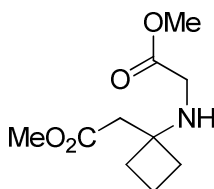
2-(1-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-ciclobutil)-acetato de metilo (49).

5 En un matraz secado con flama se cargaron N,N-di-isopropil-amina (20.84 mililitros, 119 milimoles, 2.2 equivalentes), y tetrahidrofurano (THF) (Volumen: 180 mililitros), y la solución se enfrió hasta 0°C. Se agregó lentamente butil-litio (71.2 mililitros, 114 milimoles, 2.1 equivalentes), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y se enfrió a -78°C. Se agregó acetato de metilo (8.64 mililitros, 108 milimoles, 2.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de 30 minutos, se agregó la N-ciclobutiliden-2-metil-propan-2-sulfinamida 48 (9.4 gramos, 54.2 milimoles, 1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (THF) (15 mililitros), y la mezcla se agitó durante 2.5 horas a -78°C. La LCMS indicó el consumo del material de partida (SM) y la formación del producto deseado. Se agregó NH₄Cl saturado, y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, y se dejó agitándose durante 20 minutos. Se agregó agua, y entonces EtOAc. La capa bifásica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto deseado del 2-(1-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-ciclobutil)-acetato de metilo 49, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH+ = 248.2, Rt = 0.68.



2-(1-amino-ciclobutil)-acetato de metilo (50).

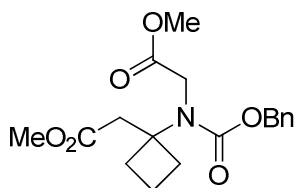
20 El 2-(1-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-ciclobutil)-acetato de metilo 49 (13.41 gramos, 54.2 milimoles) se suspendió en dioxano (30 mililitros), y se agregó HCl 4 N (27.1 mililitros, 108 milimoles, 2.0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción estaba completa. En esta etapa, el dioxano se evaporó, y el residuo se disolvió en HCl 3N y se lavó con éter dos veces. La capa acuosa ácida se basificó con Na₂CO₃ y se saturó con NaCl sólido, y entonces se extrajo con dicloro-metano (DCM). La capa de dicloro-metano (DCM) se separó y entonces se agregó HCl 4 N en dioxano (20 mililitros), y el solvente se evaporó, para dar el producto deseado del 2-(1-amino-ciclobutil)-acetato de metilo 50 como la sal de HCl, que se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH+ = 144, Rt = 0.38.



2-(1-((2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-ciclobutil)-acetato de metilo (51).

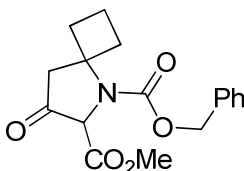
30 El 2-(1-amino-ciclobutil)-acetato de metilo (8.66 gramos, 60.5 milimoles, 1.0 equivalentes) se suspendió en acetonitrilo (ACN) (36 mililitros)/THF(3.6 mililitros), y se agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (42.3 mililitros, 242 milimoles, 4.0 equivalentes). La solución resultante se enfrió hasta 0°C. A esta solución se le agregó bromo-acetato de metilo (6.3 mililitros, 63.5 milimoles, 1.1 equivalentes), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 20 horas, después de lo cual, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se trituró con EtOAc, y se filtró. El filtrado se evaporó, y el residuo se trituró con EtOAc nuevamente. La solución se filtró y se concentró al vacío, para dar el producto deseado del 2-(1-((2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-ciclobutil)-

acetato de metilo 51, el cual se llevó hasta el siguiente paso como tal. $MH^+ = 216.2$, $Rt = 0.47$.



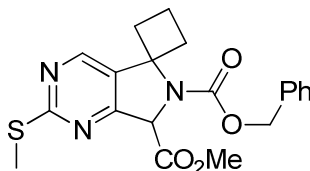
2-(((benciloxi)-carbonil)(1-(2-metoxi-2-oxo-etil)-ciclobutil)-amino)-acetato de metilo (52)

- 5 El 2-(1-((2-metoxi-2-oxo-etil)-amino)-ciclobutil)-acetato de metilo 51 (13.02 gramos, 60.5 milimoles, 1.0 equivalentes) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (60 mililitros) y $NaHCO_3$ (saturado) (60.0 mililitros), y se enfrió a $0^\circ C$. Se agregó cloro-formato de bencilo (13.64 mililitros, 91 milimoles, 1.5 equivalentes), y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se dejó agitándose durante 5 horas. La LCMS indicó la formación del producto deseado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía
- 10 en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para dar 4.544 gramos del 2-(((benciloxi)-carbonil)(1-(2-metoxi-2-oxo-etil)-ciclobutil)-amino)-acetato de metilo 52 como el producto deseado. $MH^+ = 350.3$, $Rt = 0.93$.



7-oxo-5-azaespiro-[3.4]-octan-5,6-dicarboxilato de 5-bencil-6-metilo (53).

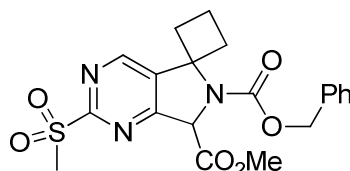
- 15 A una suspensión de terbutóxido de potasio (1.970 gramos, 17.56 milimoles, 1.3 equivalentes) en tolueno (50 mililitros) a $-10^\circ C$, se le agregó una solución del 2-(((benciloxi)-carbonil)(1-(2-metoxi-2-oxo-etil)-ciclobutil)-amino)-acetato de metilo 52 (4.544 gramos, 13.01 milimoles, 1.0 equivalentes) en tolueno (30 mililitros). La mezcla se agitó a $-10^\circ C$ durante 1 hora, y entonces a temperatura ambiente durante 3 horas. La LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada, y se neutralizó a un $pH = 4$, utilizando AcOH. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se secó
- 20 ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar 2.55 gramos del producto deseado del 7-oxo-5-azaespiro-[3.4]-octan-5,6-dicarboxilato de 5-bencil-6-metilo 53 como el producto mayor. $MH^+ = 318.2$, $Rt = 0.93$.



- 25 2'-(tiometil)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6',7'(7'H)-dicarboxilato de 6'-bencil-7'-metilo (54).

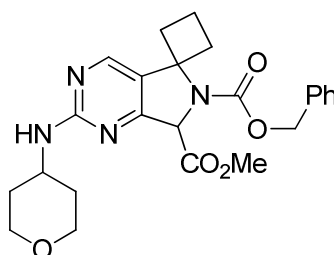
- 30 El 7-oxo-5-azaespiro-[3.4]-octan-5,6-dicarboxilato de 5-bencil-6-metilo 53 (2.55 gramos, 8.04 milimoles) se disolvió en DMF-DMA (28.7 gramos, 241 milimoles, 30 equivalentes), y la mezcla se calentó a $85^\circ C$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y entonces se diluyó con N,N-dimetil-formamida (DMF) (Volumen: 20.09 mililitros), seguido por la adición de acetato de potasio (2.366 gramos, 24.11 milimoles, 3.0 equivalentes), y luego S-sulfato de metil-isotiuronio (3.36 gramos, 12.05 milimoles, 1.50 equivalentes). Esta mezcla se calentó a $100^\circ C$. La LCMS, después de 1 hora, indicó la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y entonces se diluyó con EtOAc. Se

agregó agua, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico combinado se lavó con agua dos veces, y entonces se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc/heptano), para proporcionar 1.81 gramos del producto deseado del 2'-(tiometil)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6',7'(7'H)-dicarboxilato de 6'-bencil-7'-metilo 54 como un jarabe gomoso. $\text{MH}^+ = 400.3$, $\text{Rt} = 1.08$.



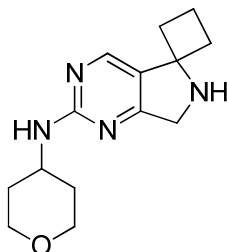
2'-(metil-sulfonil)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6',7'(7'H)-dicarboxilato de 6'-bencil-7'-metilo (55).

El 2'-(tiometil)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6',7'(7'H)-dicarboxilato de 6'-bencil-7'-metilo 54 (1.8105 gramos, 4.53 milimoles, 1.0 equivalentes) se disolvió en DMF (15.11 mililitros), y a temperatura ambiente, se agregó oxona (6.97 gramos, 11.33 milimoles, 2.5 equivalentes) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. A la mañana siguiente, la LCMS indicó la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se filtró a través de Celite, y el filtrado se lavó con agua. El lavado acuoso se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico combinado se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se separó y se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (del 0 al 20 % de EtOAc y entonces del 20 al 80 % de EtOAc), para dar 1.66 gramos del 2'-(metil-sulfonil)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6',7'(7'H)-dicarboxilato de 6'-bencil-7'-metilo 55 como el producto deseado. $\text{MH}^+ = 432.2$, $\text{Rt} = 0.89$.



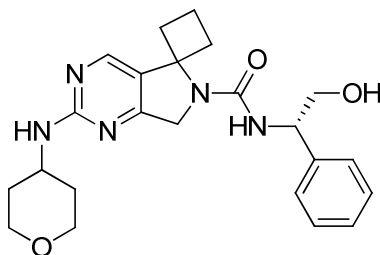
2'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6',7'(7'H)-dicarboxilato de 6'-bencil-7'-metilo (56).

El 2'-(metil-sulfonil)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6',7'(7'H)-dicarboxilato de 6'-bencil-7'-metilo 55 (682.8 miligramos, 1.583 milimoles) se disolvió en DMF (Volumen: 4 mililitros) y 2-Propanol (Volumen: 0.500 mili-litros). En seguida se agregó tetrahidro-2H-piran-4-amina (800 miligramos, 7.91 milimoles, 4.0 equivalentes), y la mezcla se calentó a 95°C . Después de 3 horas, la LCMS indicó la conversión completa hasta el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua tres veces. La capa orgánica se separó y se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró, para dar el producto deseado de 2'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6',7'(7'H)-dicarboxilato de 6'-bencil-7'-metilo 56 como un jarabe incoloro, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. $\text{MH}^+ = 453.3$, $\text{Rt} = 0.93$.



N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6',7'-dihidro-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin]-2'-amina (57).

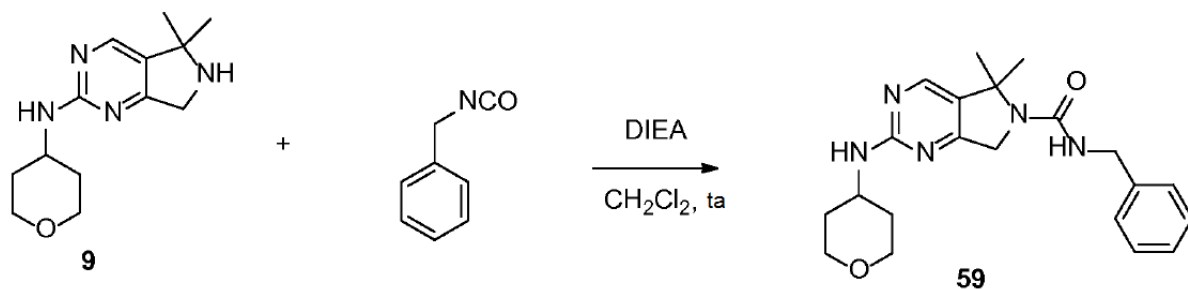
5 El 2'-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6',7'(7'H)-dicarboxilato de 6'-bencil-7'-metilo 56 (716 miligramos, 1.583 milimoles) se suspendió en HCl 6N (40 mililitros), y se calentó a 100°C. Después de 3 horas, se observó la desprotección completa y la descarboxilación. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se extrajo con éter, y entonces la capa acuosa ácida se basificó a un pH = 10 utilizando Na₂CO₃ sólido, y entonces se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío, para dar 10 412 miligramos del producto deseado de la N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6',7'-dihidro-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin]-2'-amina 57 como un sólido color café amarillento. MH⁺ = 261.3, Rt = 0.37.



(S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2'-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6'(7'H)-carboxamida (58).

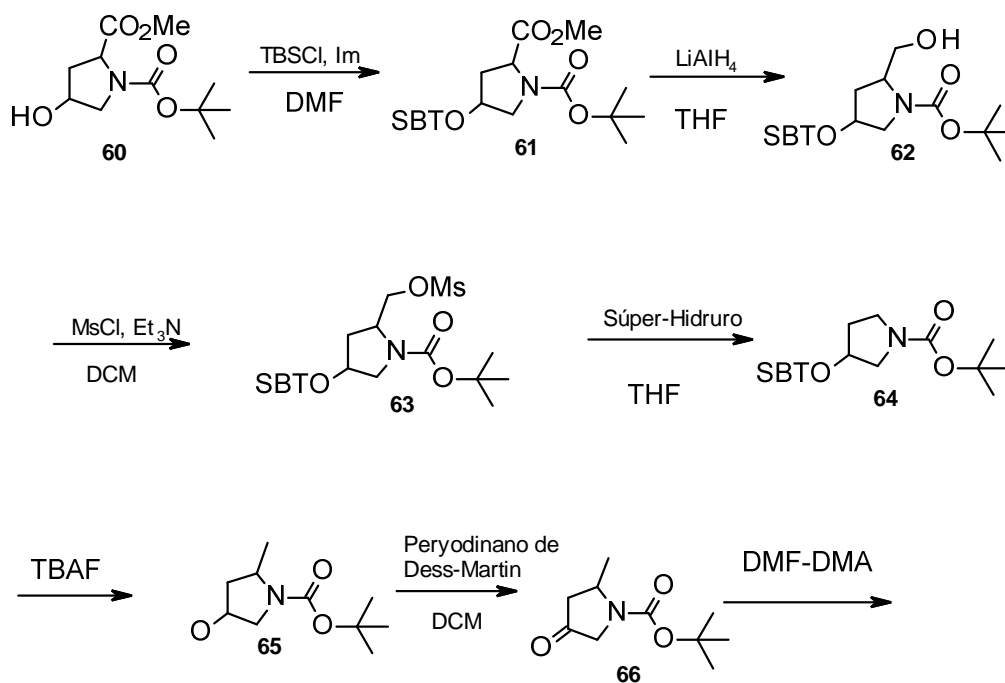
15 En un matraz se cargaron fosgeno (al 15 % en tolueno) (32.9 microlitros, 0.313 milimoles, 1.1 equivalentes), y dicloro-metano (DCM) (Volumen: 3 mililitros, Proporción: 1.000), y el matraz se enfrió hasta 0°C. A la mezcla se le agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (91 microlitros, 0.521 milimoles, 2.0 equivalentes), y entonces, después de 5 minutos, se agregó una solución de la N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6',7'-dihidro-espiro-
20 [ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin]-2'-amina 57 (67.8 miligramos, 0.260 milimoles, 1.0 equivalentes) en DCM (3 mililitros). Después de 5 minutos, se agregó fosgeno (al 15 % en tolueno) (32.9 microlitros, 0.313 milimoles, 1.1 equivalentes), y entonces, después de 5 minutos, la formación del intermediario de cloruro de carbamoilo se consideró completa de acuerdo con la LCMS. Se agregó agua, y el intermediario de cloruro de carbamoilo se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para dar el producto crudo, el cual se disolvió en dicloro-metano (DCM) (2 mililitros), y se agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (136 microlitros, 0.781 milimoles, 3.0 equivalentes), seguida por (S)-2-amino-2-fenil-etanol (71.5 mili-gramos, 0.521 milimoles, 2.0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y a la mañana siguiente, la LCMS indicó el consumo completo del material de partida (SM). El solvente se evaporó, y el residuo se disolvió en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (3 mililitros), y se dividió en 3 frascos, y se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el producto deseado de la (S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2'-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6'(7'H)-
30 carboxamida 58 como un sólido amorfo blanco amarillento en la forma del aducto de ácido trifluoro-acético (TFA). MH⁺ = 424.3, Rt = 0.62. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.20 - 7.34 (m, 4H), 7.09 - 7.18 (m, 1H), 4.88 (dd, J = 5.09, 7.43 Hz, 1H), 4.33 - 4.64 (m, 2H), 3.85 - 4.17 (m, 3H), 3.59 - 3.79 (m, 2H), 3.25 - 3.53 (m, 4H), 1.78 - 2.26 (m, 6H), 1.41 - 1.65 (m, 2H).

35 **Ejemplo 8**

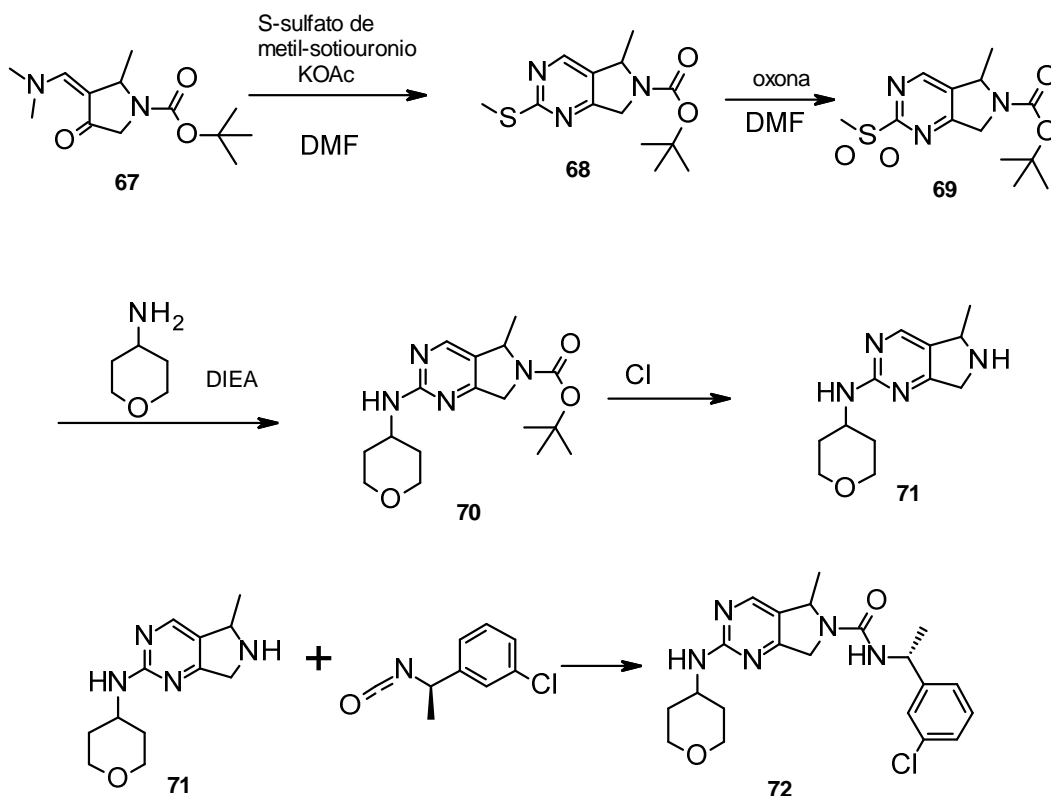


5 En un frasco equipado con una barra de agitación se cargó el 9 (30.0 miligramos, 0.121 milimoles, 1.0 equivalentes), y dicloro-metano (1.0 mililitros). A la solución se le agregó trietil-amina (0.025 mililitros, 0.180 milimoles, 1.5 equivalentes), seguida por isocianato de bencilo (0.015 mililitros, 0.121 milimoles, 1.0 equivalentes), y la mezcla de reacción se dejó agitándose a temperatura ambiente durante 30 minutos, y entonces se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó directamente mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el producto deseado como el aducto de ácido trifluoro-acético (TFA). $\text{MH}^+ = 382.3$, $R_t = 0.65$.

Ejemplo 9



10



4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutil-2-metilo (61).

5 El 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutil-2-metilo (60) (8.00 gramos, 32.6 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (17 mililitros), y entonces se agregaron ImH (imidazol, 4.44 gramos, 65.2 milimoles), seguido por TBSCl (7.37 gramos, 48.9 milimoles) en este orden. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter y la capa orgánica se lavó con agua dos veces, y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. Rendimiento cuantitativo asumido. MH-100+ = 260.2, Rt = 0.47 y 0.49.

10 4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (62).

15 El 4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terbutil-2-metilo (11.72 gramos, 32.6 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (82 mililitros), y se enfrió a 0°C. A la solución se le agregó LiBH₄ (22.82 mililitros, 45.6 milimoles) por goteo, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se apagó con la adición por goteo de agua, y el producto se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica combinada se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 40 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar el producto deseado en un rendimiento cuantitativo. MH-56+ = 276.5, Rt = 1.11.

4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(((metil-sulfonil)-oxi)-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (63).

20 El 4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (10.81 gramos, 32.6 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (66 mililitros), y se enfrió a -10°C. Entonces se agregó trietil-amina (9.09 mililitros, 65.2 milimoles), y finalmente se agregó MsCl (3.30 mililitros, 42.4 milimoles), y la mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se apagó con agua, y se extrajo con dicloro-metano (DCM), y la capa orgánica se lavó con HCl 1N y entonces con NaHCO₃ saturado, y luego se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para dar 13.1 gramos del producto, el cual se utilizó como tal para la siguiente reacción. MH-56+ = 354.2, Rt = 1.15.

3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (64).

30 El 4-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-2-(((metil-sulfonil)-oxi)-metil)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (11.28 gramos, 27.5 milimoles) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (100 mililitros), y entonces se agregó súper-hidruro (82.5 mililitros, 82.5 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se apagó con agua,

y se extrajo con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ saturado, y la capa orgánica se separó y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para dar un residuo del producto crudo en un rendimiento cuantitativo, y este residuo se utilizó como tal para la siguiente reacción. MH-56+ = 260.7, Rt = 1.32, 1.33.

4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (65).

- 5 El 3-((terbutil-dimetil-silil)-oxi)-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo anterior se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (80 mililitros), y se trató con TBAF (65.2 mililitros, 65.2 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y se apagó con agua, y el producto se extrajo con EtOAc dos veces y la capa orgánica se lavó con agua, y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 60 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar 4.35 gramos del producto deseado de como un jarabe incoloro. MH+ = 202.2, Rt = 0.62.

2-metil-4-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (66).

- 15 El 4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (4.35 gramos, 21.61 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (108 mililitros), y se agregó NaHCO₃ (8.17 gramos, 97 milimoles), seguido por peryodinano Dess-Martin (13.75 gramos, 32.4 milimoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se agregó DMP (10.0 gramos) adicional después de 5 horas, y la mezcla se agitó durante la noche. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se apagó con Na₂S₂O₃ saturado y entonces con NaHCO₃ acuoso, y después de que la efervescencia había disminuido, la mezcla de reacción se extrajo con dicloro-metano (DCM), y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 50 % de EtOAc/heptano), para proporcionar el producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.45 (br. s., 1 H) 3.91 (d, J = 19.56 Hz, 1 H) 3.65 (d, J = 19.56 Hz, 1 H) 2.82 (dd, J = 18.39, 9.00 Hz, 1 H) 2.21 (d, J = 18.39 Hz, 1 H) 1.42 -1.55 (m, 9 H), 1.25 (d, J = 6.26 Hz, 3 H).

(Z)-3-((dimetil-amino)-metilen)-2-metil-4-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (67).

- 25 El 2-metil-4-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (2.987 gramos, 14.99 milimoles) se disolvió en DMF-DMA (20.07 mililitros, 150 milimoles), y la mezcla se calentó a 110°C durante 1 hora, después de lo cual, la mezcla se concentró al vacío, para proporcionar la enamina cruda, la cual se disolvió en EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso, y entonces con agua, y luego con salmuera, y finalmente la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH+ = 255.1, Rt = 0.67.

5-metil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (68).

- 30 El (Z)-3-((dimetil-amino)-metilen)-2-metil-4-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de terbutilo (14.99 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (30 mililitros), y se le agregó acetato de potasio (4.41 gramos, 45.0 milimoles), seguido por S-sulfato de metil-isotiuronio (6.26 gramos, 22.49 milimoles), y la mezcla se calentó a 100°C durante 4 horas, y entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se agregó agua, y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se combinó y se lavó con agua tres veces, y entonces se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 30 % de EtOAc/heptanos), para proporcionar el producto deseado. MH+ = 282.0, Rt = 0.94.

5-metil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (69).

- 40 El 5-metil-2-(tiometil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (2.528 gramos, 8.98 milimoles) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (29.9 mililitros), y se le agregó oxona (13.81, 22.46 milimoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y, a la mañana siguiente, la mezcla se diluyó con EtOAc/agua, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con agua tres veces, y entonces se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto deseado, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH+ = 314.0, Rt = 0.71.

5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (70).

- 45 El 5-metil-2-(metil-sulfonil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo (1.03 gramos, 3.29 milimoles) se disolvió en NMP (6.0 mililitros), y entonces se agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (2.87 mililitros, 16.43 milimoles), y esto fue seguido por la adición de tetrahidro-2H-piran-4-amina (1.164 gramos, 11.50 milimoles). La mezcla de reacción se selló en un frasco para microondas, y se calentó a 150°C durante 60 minutos, y entonces se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc, y el extracto orgánico combinado se lavó con agua tres veces, y se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el producto crudo, el cual se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH+ = 335.2, Rt = 0.70.

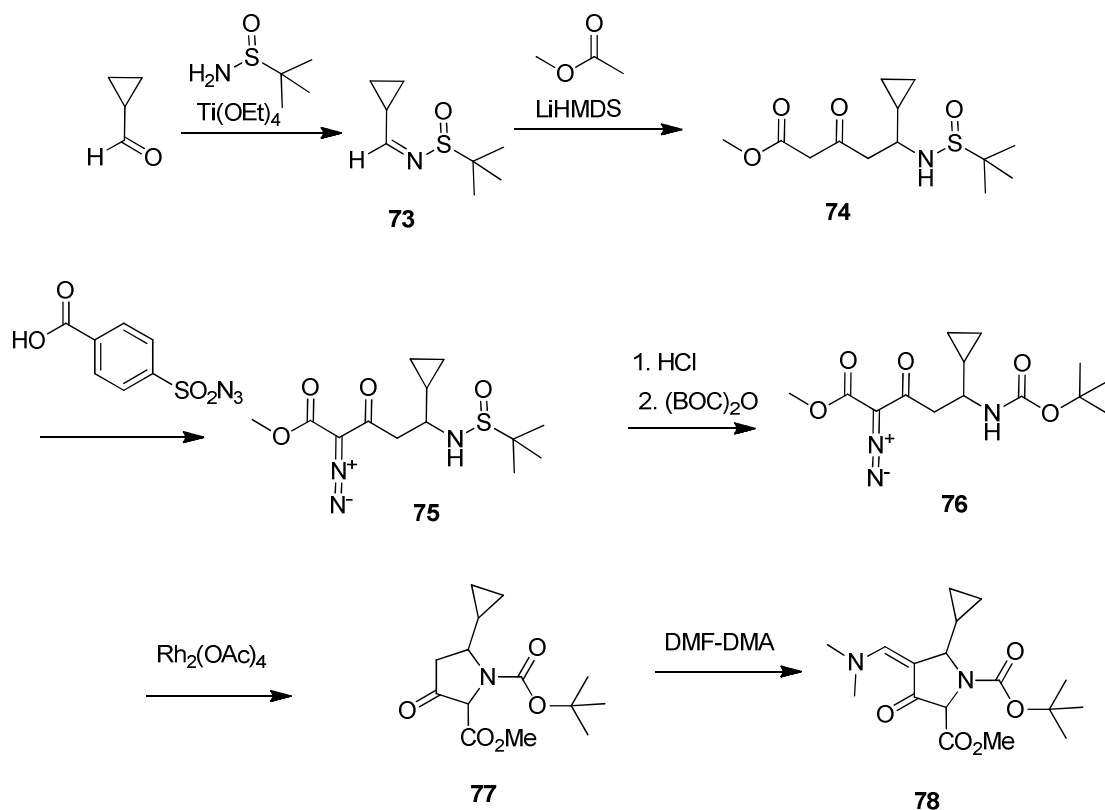
5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-2-amina (71).

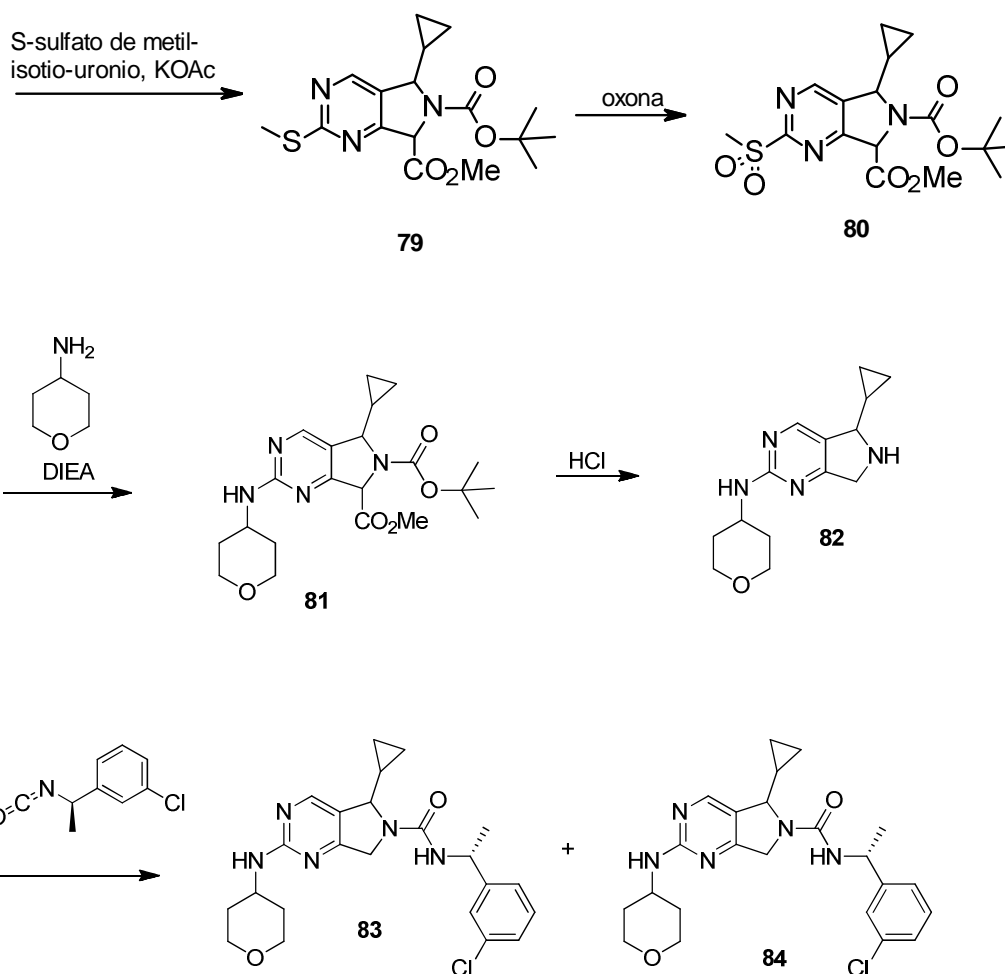
5 El 5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxilato de terbutilo anterior se disolvió en metanol (MeOH) (8 mililitros), y entonces se agregó HCl 4N en dioxano (8 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y entonces se concentró al vacío, para proporcionar el producto deseado, el cual se disolvió en dicloro-metano (DCM), y se lavó con Na₂CO₃ saturado, y luego se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el aducto de base libre, el cual se utilizó sin mayor purificación. MH⁺ = 235.1, Rt = 0.27.

N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida (72).

10 La 5-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-2-amina (125 miligramos, 0.534 milimoles) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1 mililitro), y entonces se agregó N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (280 microlitros, 1.601 mili-moles), seguida por (R)-1-cloro-3-(1-isocianato-etil)-benceno (116 miligramos, 0.640 milimoles). La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos y se cargó sobre sílice, y el producto se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea
15 (del 0 al 10 % de metanol (MeOH)/dicloro-metano (DCM)), para proporcionar el producto deseado (103.2 miligramos). MH⁺ = 416.2, Rt = 0.73. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.29 (d, J = 5.09 Hz, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 5.13 (q, J = 6.26 Hz, 1 H) 4.94 (q, J=7.04 Hz, 1 H) 4.47 - 4.58 (m, 2 H) 3.91 - 4.11 (m, 3 H) 3.52 (td, J = 11.64, 1.76 Hz, 2 H) 3.30 (dt, J = 3.13, 1.57 Hz, 2 H) 1.96 (d, J = 13.30 Hz, 2 H) 1.54 -1.67 (m, 2 H) 1.49 (d, J = 7.04 Hz, 3 H) 1.43 (d, J = 6.26 Hz, 3 H).

20 Ejemplo 10





(Z)-N-(ciclopropil-metilen)-2-metil-propan-2-sulfinamida (73).

5 En un matraz secado con flama, equipado con una barra de agitación y un condensador de reflujo, se cargaron terbutil-sulfinamida racémica (5.01 gramos, 41.4 milimoles), ciclopropan-carbaldehído (2.9 gramos, 41.4 milimoles), y entonces tetrahidrofurano (THF) (83 mililitros), y la mezcla se agitó a 40°C. A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (100 mililitros), y la pasta acuosa se diluyó con EtOAc (300 mililitros). La pasta acuosa se filtró y se lavó con EtOAc (200 mililitros), y el filtrado se cargó en un embudo de separación y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró y se concentró al vacío, y el producto crudo se llevó hasta el siguiente paso sin mayor purificación. MH⁺ = 174, Rt = 0.64.

5-ciclopropil-5-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-3-oxopentanoato de metilo (74).

15 El NaHMDS (102 mililitros, 102 milimoles) se enfrió hasta -78°C, y entonces se agregó por goteo acetato de metilo (8.09 mililitros, 102 milimoles), y la solución se agitó durante 1 hora a -78°C. Entonces, se agregó (Z)-N-(ciclopropil-metilen)-2-metil-propan-2-sulfinamida (3.52 gramos, 20.31 milimoles) disuelta en tetrahidrofurano (THF) (20 mililitros), y la mezcla se agitó a -20°C durante 3 horas, después de lo cual, la LCMS indicó la formación del producto deseado como una mezcla de diaestereómeros, LCMS MH⁺ = 290, 0.65 como el mayor y 0.60 como el menor. La reacción se diluyó con NH₄Cl saturado, y se extrajo con EtOAc, y los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ saturado y luego con salmuera, y se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron al vacío, para proporcionar el residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (del 0 al 100 % de EtOAc/ heptanos), para proporcionar 2.45 gramos del producto deseado. MH⁺ = 290.1, Rt = 0.60, 0.65.

5-ciclopropil-2-diazo-5-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-3-oxopentanoato de metilo (75),

El 5-ciclopropil-5-(1,1-dimetil-etil-sulfinamido)-3-oxopentanoato de metilo (2.451 gramos, 8.47 milimoles) se disolvió en acetonitrilo (ACN) (acetonitrilo, 42 mililitros), y entonces se agregó trietil-amina (3.54 mililitros, 25.4

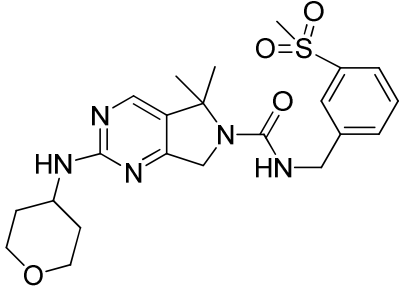
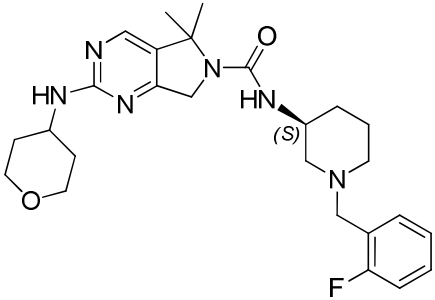
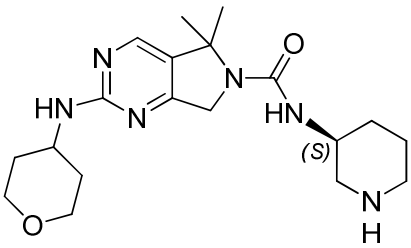
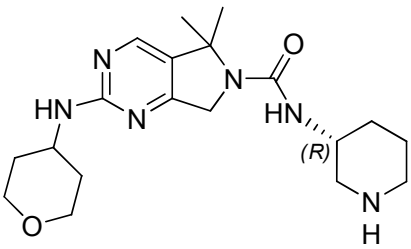
5 milimoles), seguida por ácido 4-(azido-sulfonil)-benzoico (2.117 gramos, 9.32 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y entonces se apagó con NaCl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró, y se concentró al vacío, para proporcionar el compuesto diazoico crudo, que se utilizó en el siguiente paso como tal. $\text{MH}^+ = 360.7$, $\text{Rt} = 0.74$.

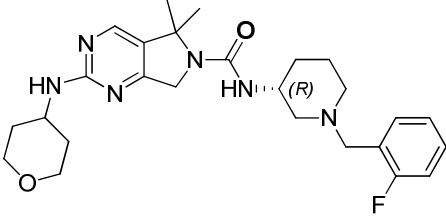
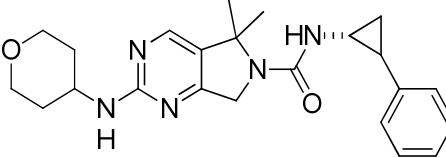
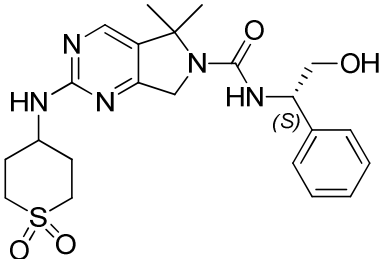
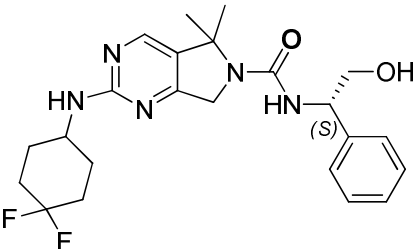
Empleando estos métodos, se prepararon los compuestos de la invención, incluyendo aquéllos de la siguiente Tabla. Cada compuesto de la Tabla es una realización preferida de la invención. Los números de los compuestos en la Tabla no corresponden a la numeración utilizada en los Ejemplos anteriores, pero el método de síntesis empleado para la mayoría de los compuestos se muestra en la Tabla.

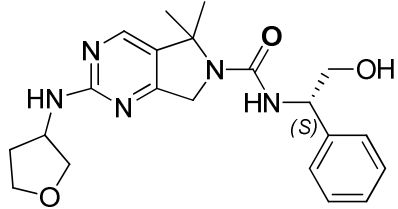
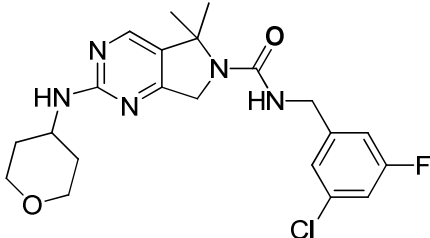
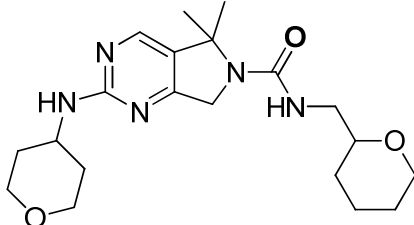
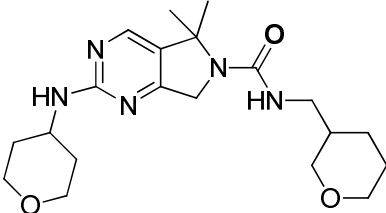
10

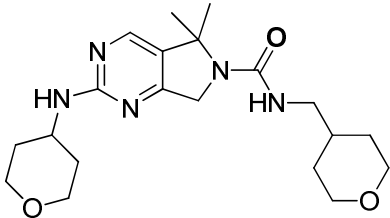
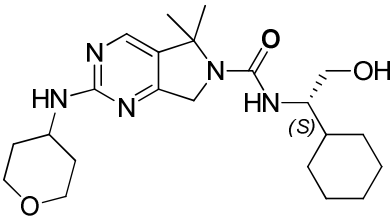
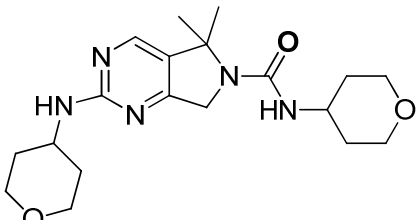
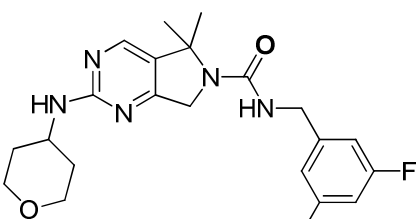
Tabla 1

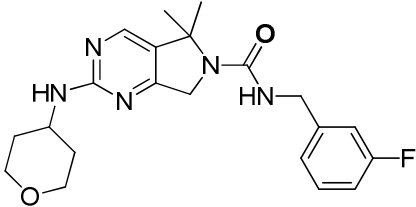
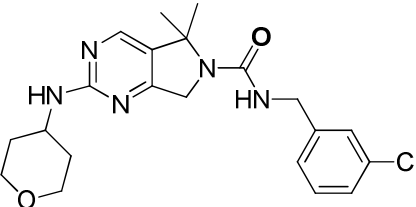
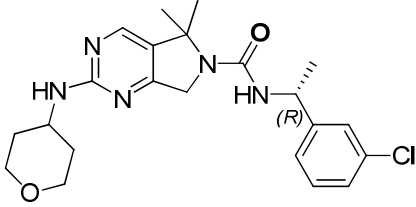
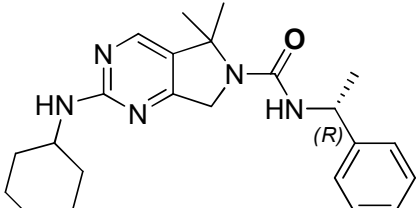
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
1		412.2	0.58	1
2		446.2	0.67	1
3		383.3	0.42	1

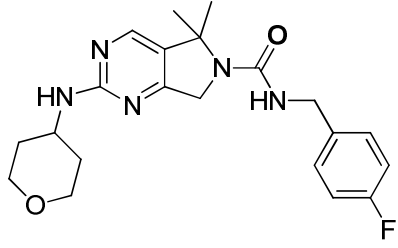
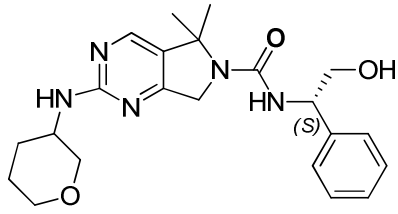
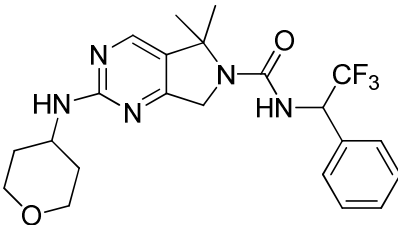
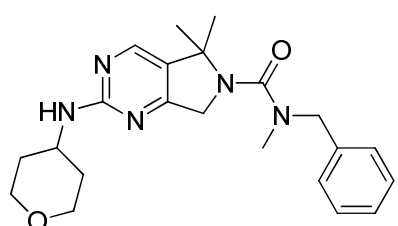
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
4		460.2	0.56	1
5		483.3	0.55	1
6		375.3	0.45	1
7		375.4	0.44	1

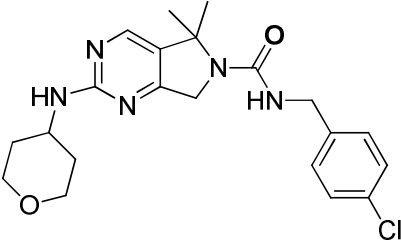
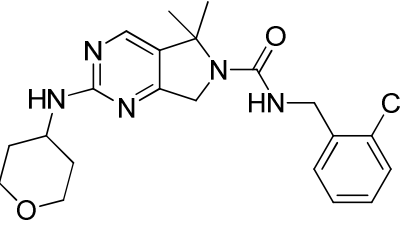
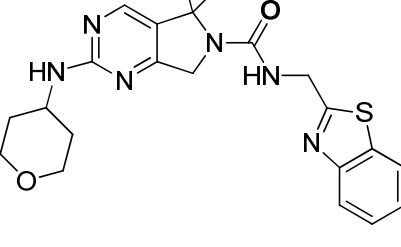
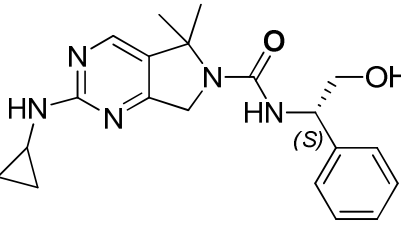
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
8		483.3	0.50	1
9		408.3	0.74	1
10		460.2	0.56	1
11		446.3	0.47	1

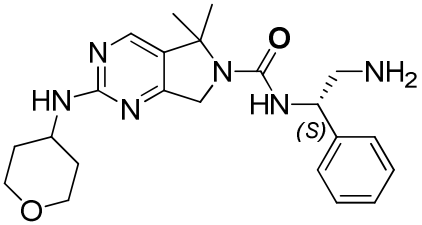
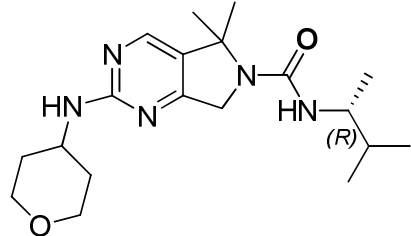
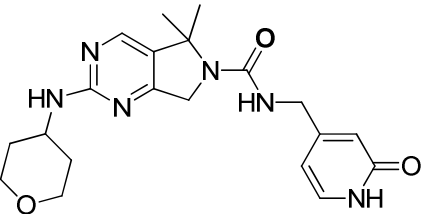
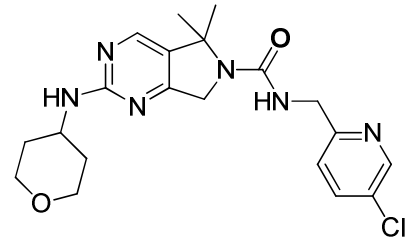
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
12		398.3	0.57	1
13		434.2	0.77	1
14		390.3	0.58	1
15		390.3	0.54	1

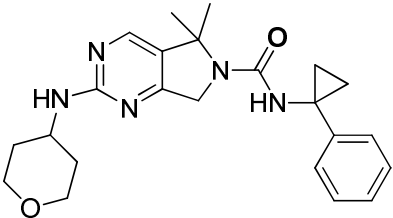
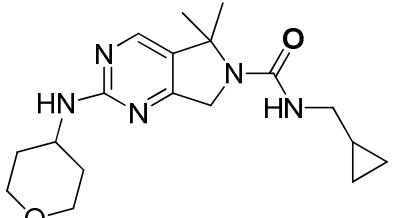
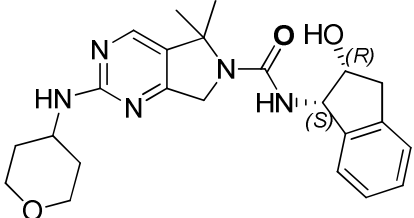
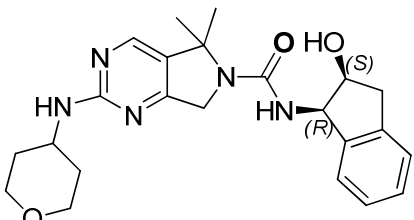
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
16		390.3	0.51	1
17		418.3	0.67	1
18		376.4	0.49	1
19		418.3	0.67	1

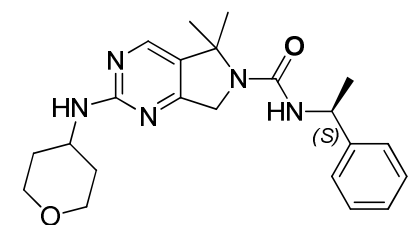
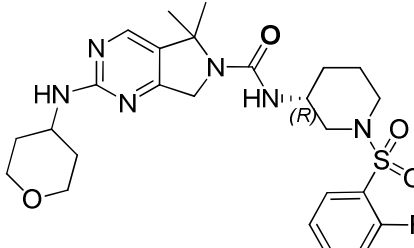
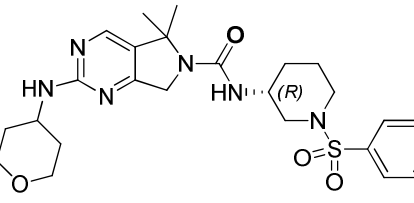
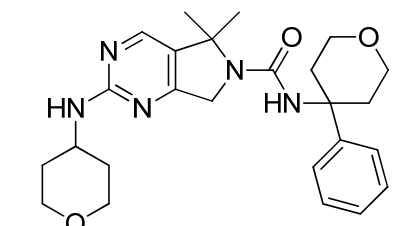
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
20		400.2	0.67	1
21		416.2	0.73	1
22		430.2	0.78	1
23		396.3	0.69	1

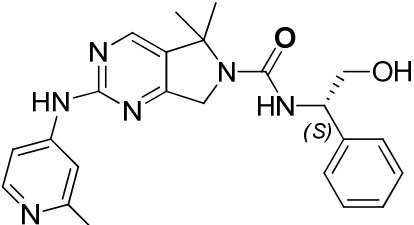
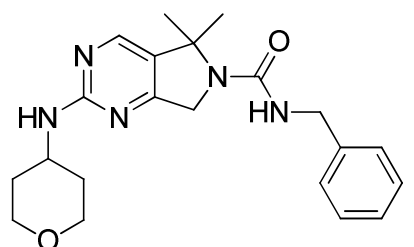
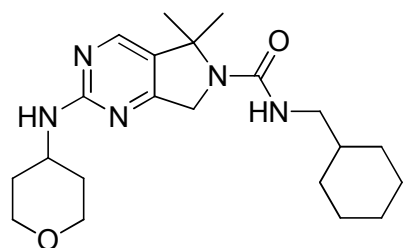
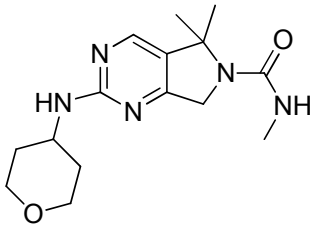
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
24		400.2	0.67	1
25		412.3	0.62	1
26		450.2	0.81	1
27		396.3	0.75	1

Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
28		416.2	0.75	1
29		416.2	0.74	1
30		439.2	0.62	1
31		368.3	0.56	1

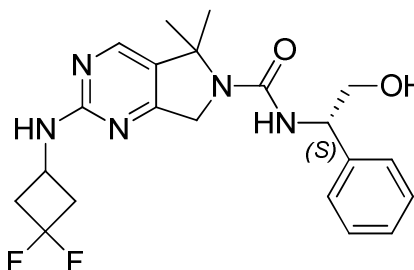
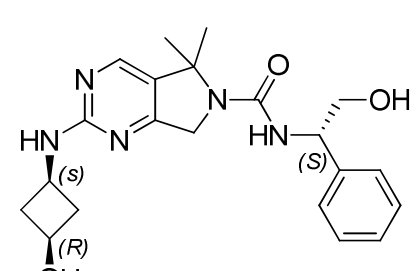
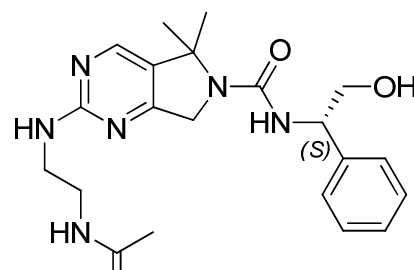
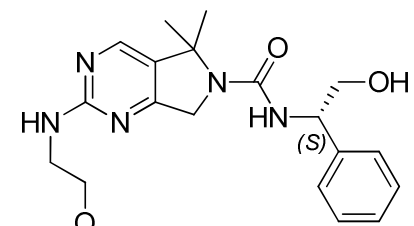
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
32		411.3	0.55	1
33		362.3	0.68	1
34		399.3	0.45	1
35		417.2	0.60	1

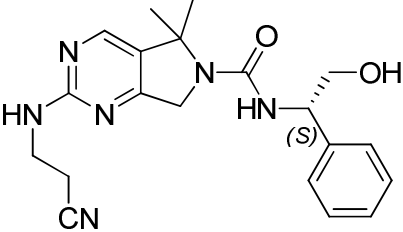
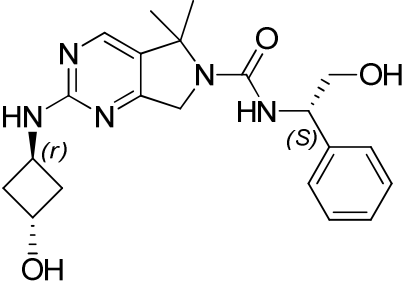
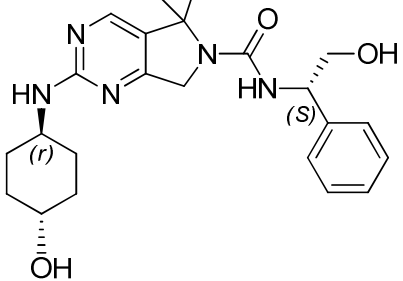
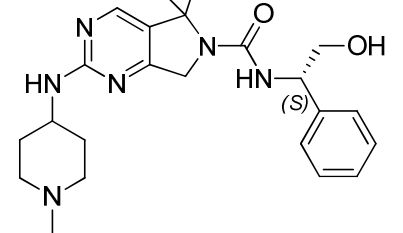
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
36		408.3	0.73	1
37		346.3	0.61	1
38		424.3	0.66	1
39		424.3	0.66	1

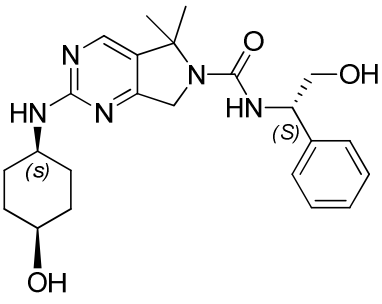
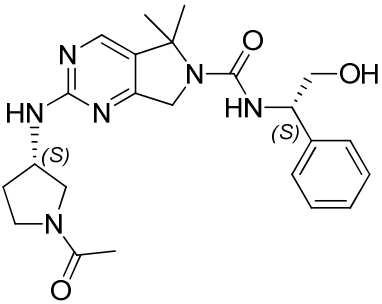
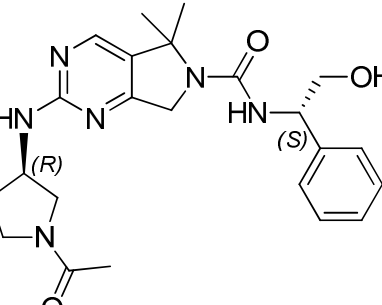
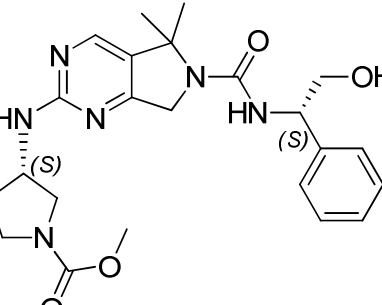
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
40		396.3	0.74	1
41		533.3	0.74	1
42		515.3	0.74	1
44		452.3	0.67	1

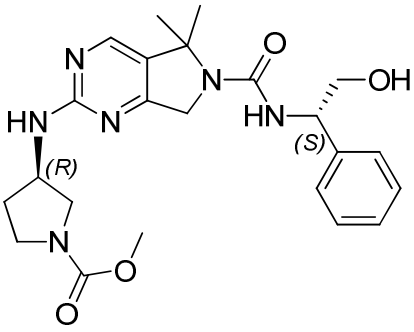
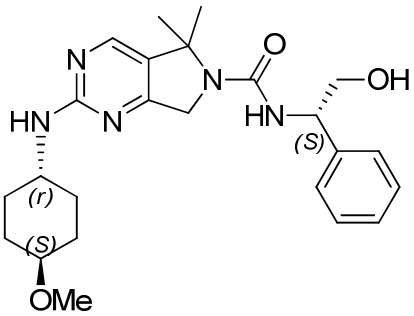
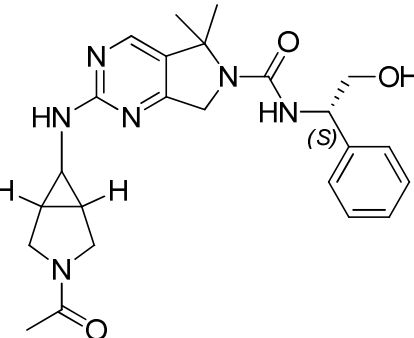
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
45		419.3	0.57	2
46		382.3	0.65	8
47		388.3	0.78	8
49		306.2	0.43	8

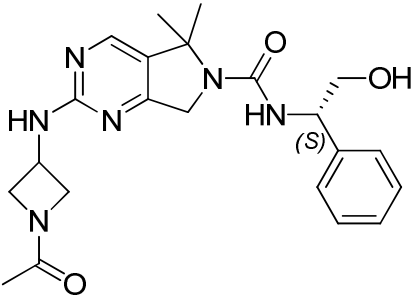
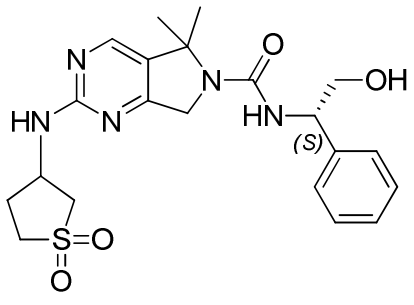
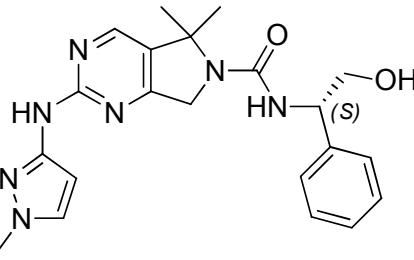
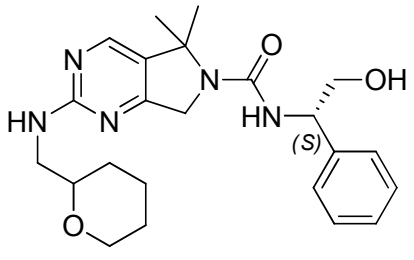
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
50		320.2	0.49	8
51		334.3	0.43	8
52		422.3	0.83	2
53		382.3	0.63	3

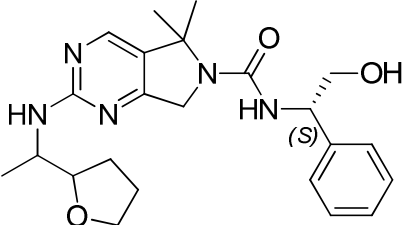
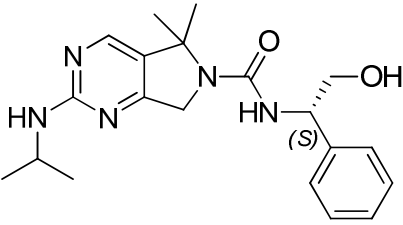
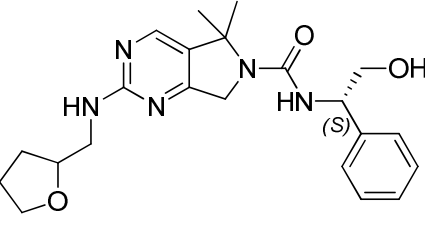
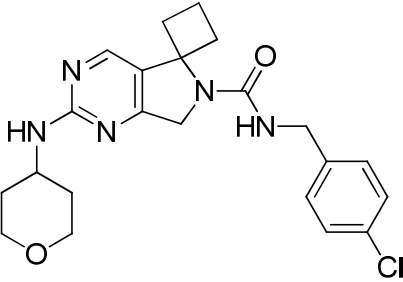
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
54		418.3	0.79	3
55		398.3	0.52	3
56		413.3	0.51	3
57		386.4	0.56	3

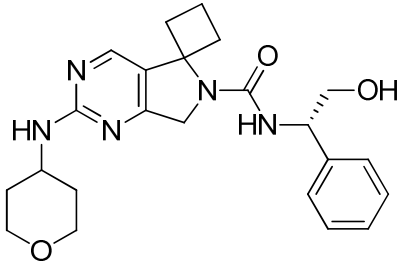
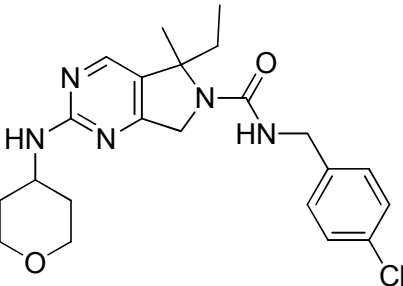
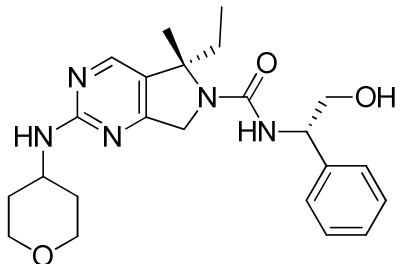
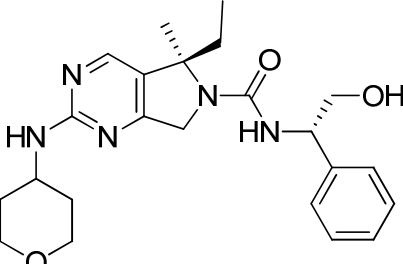
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
58		381.3	0.58	3
59		398.3	0.51	3
60		426.3	0.54	3
61		425.3	0.50	3

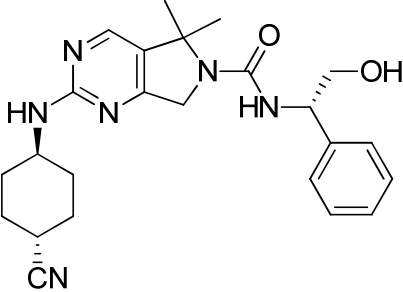
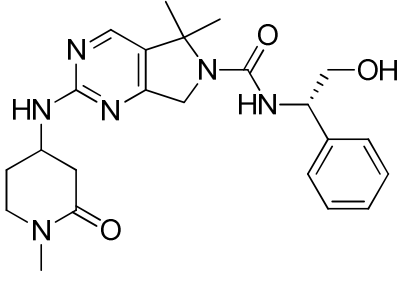
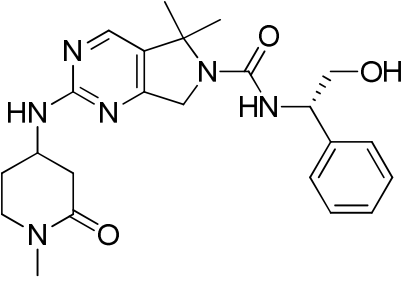
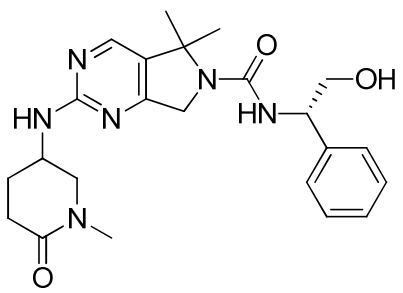
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
62		426.3	0.56	3
63		439.3	0.57	3
64		439.3	0.57	3
65		455.3	0.64	3

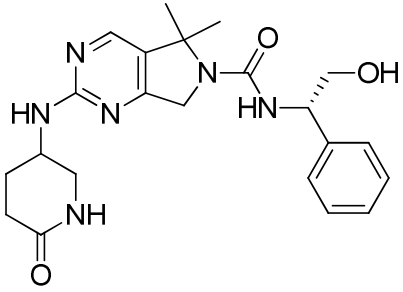
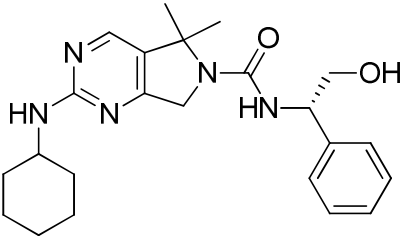
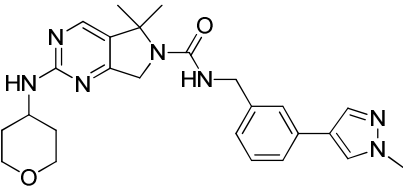
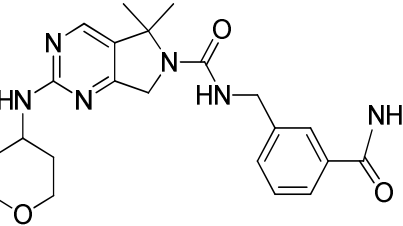
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
66		455.3	0.63	3
67		440.3	0.64	3
68		451.3	0.56	3

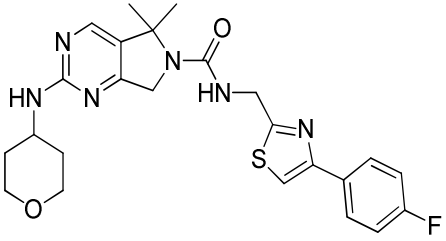
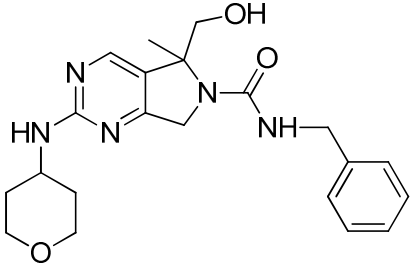
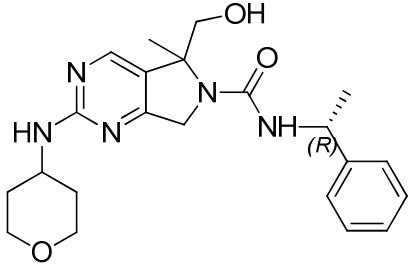
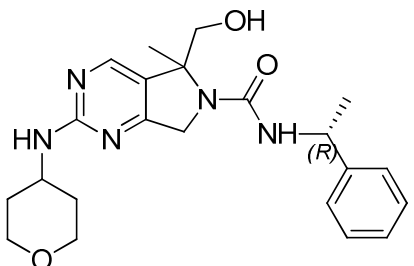
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
69		425.3	0.55	3
70		446.2	0.58	3
71		408.3	0.60	3
72		426.3	0.66	3

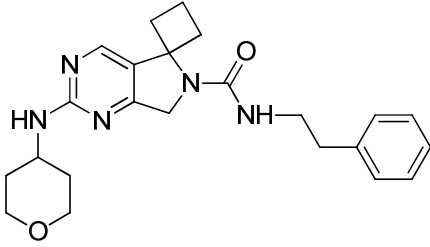
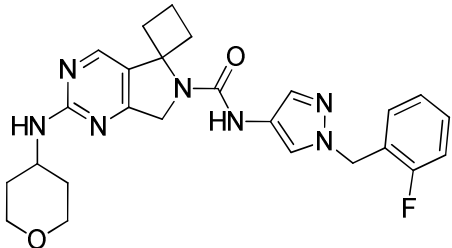
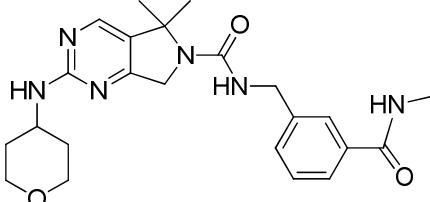
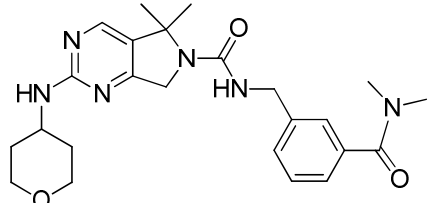
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
73		426.3	0.63	3
74		370.3	0.60	3
75		412.3	0.60	3
76		428.3	0.79	7

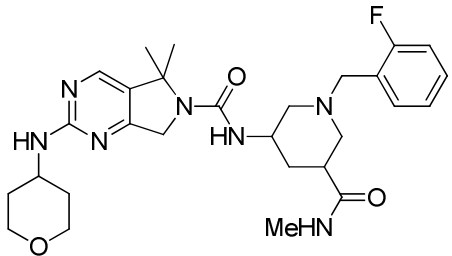
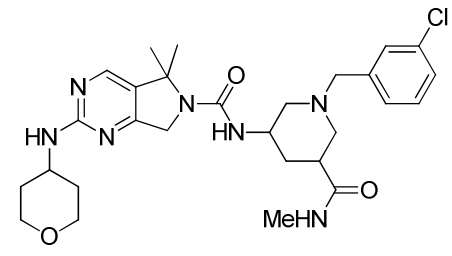
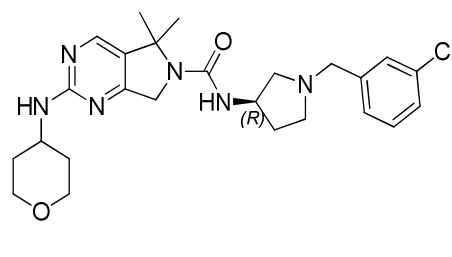
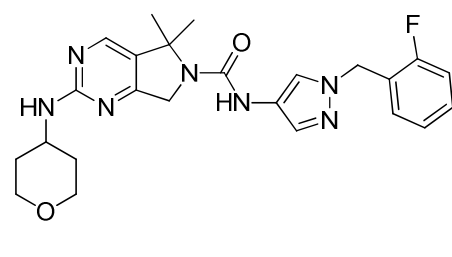
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
77		424.3	0.62	7
78		430.3	0.76	4
79		426.4	0.60	4
80		426.3	0.62	4

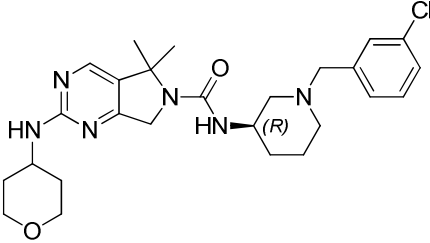
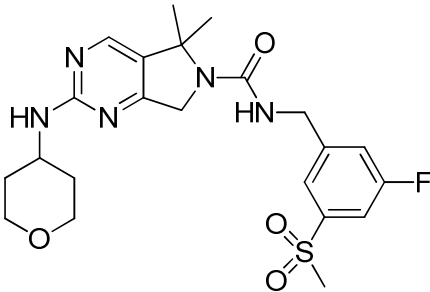
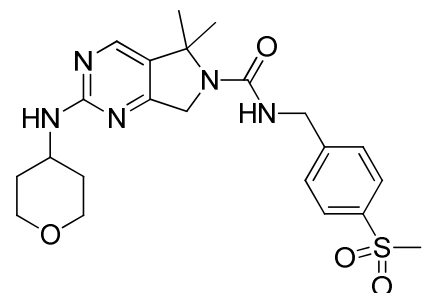
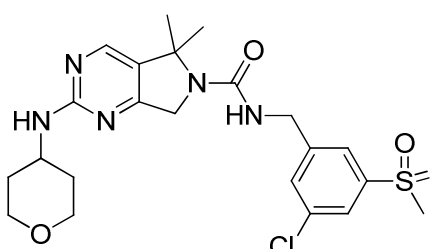
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
81		435.3	0.65	3
82		439.3	0.55	3
83		439.3	0.56	3
84		439.4	0.56	3

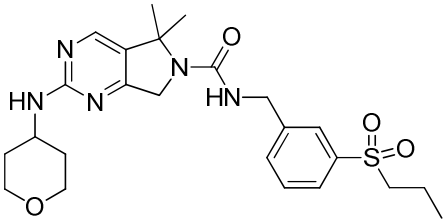
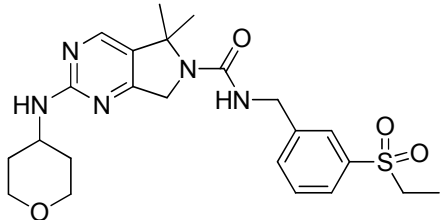
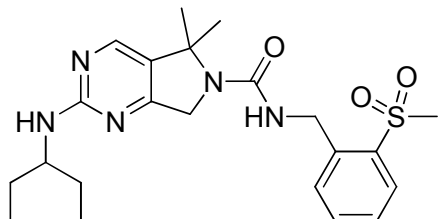
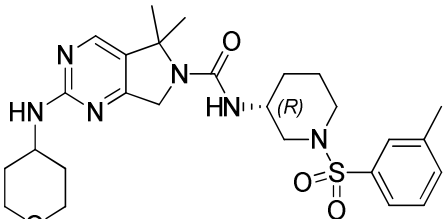
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
85		425.3	0.52	3
86		410.4	0.73	3
87		462.3	0.65	1
88		425.3	0.50	1

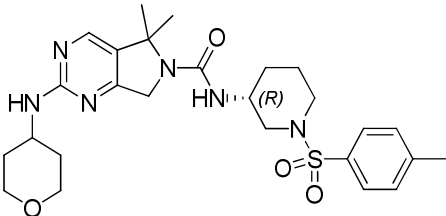
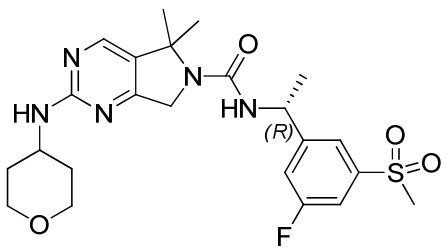
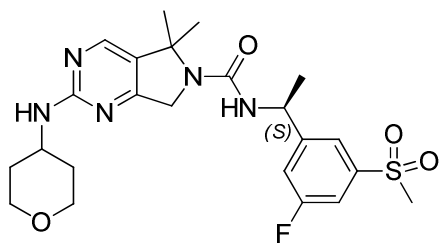
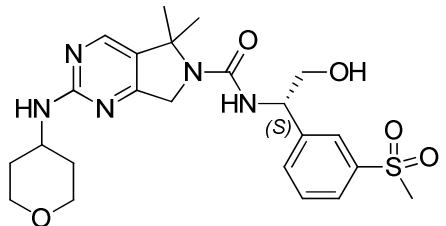
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
89		483.3	0.77	1
90		398.7	0.57	6
91		412.7	0.61	6
92		412.7	0.62	6

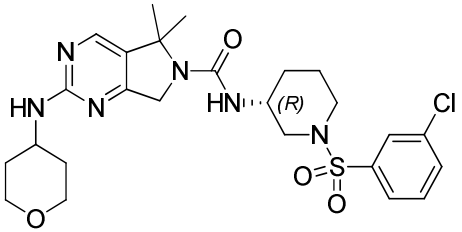
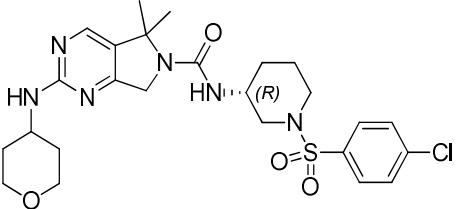
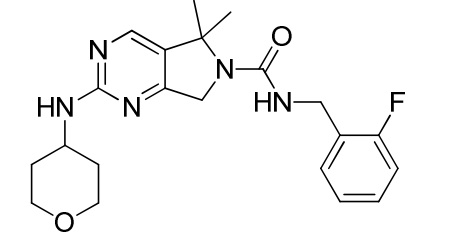
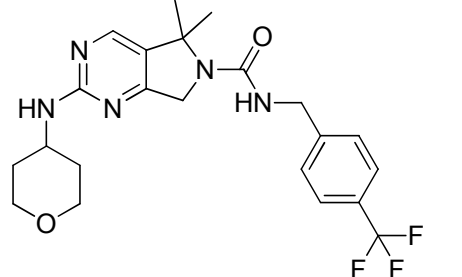
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
96		408.3	0.75	7
99		478.3	0.75	7
100		439.3	0.53	1
101		453.4	0.56	1

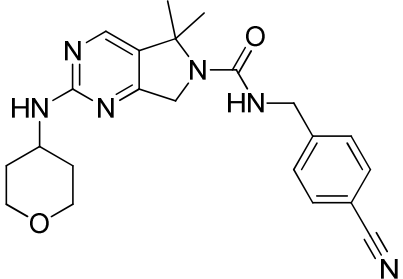
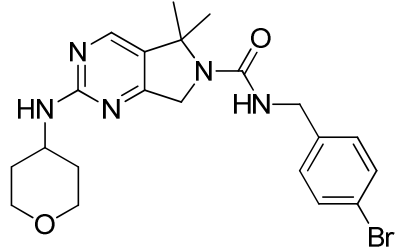
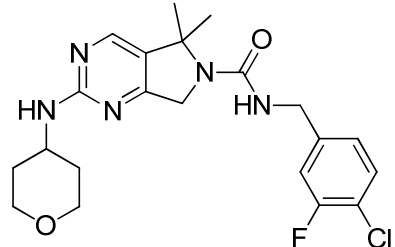
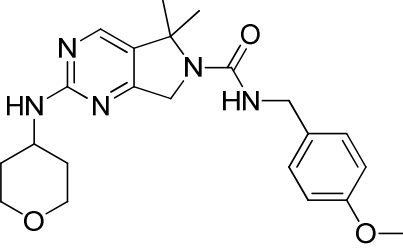
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
102		540.4	0.53	1
103		556.4	0.59	1
104		485.3	0.62	1
105		466.4	0.68	1

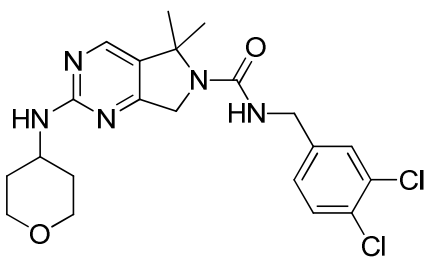
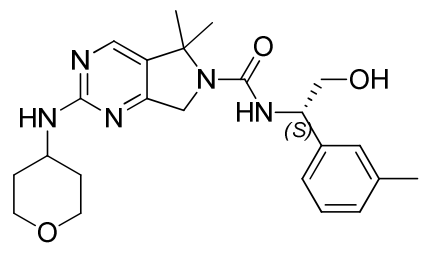
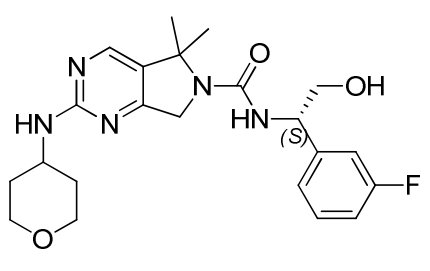
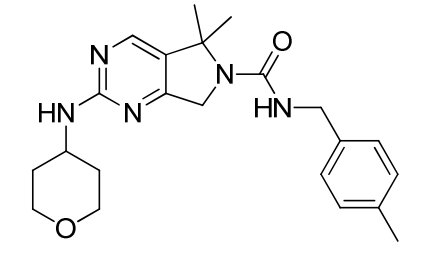
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
106		499.2	0.65	1
107		478.3	0.60	1
108		460.3	0.55	1
109		494.2	0.65	1

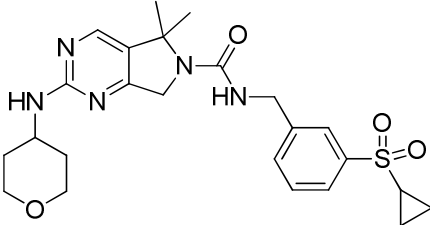
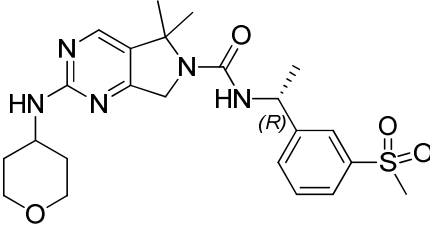
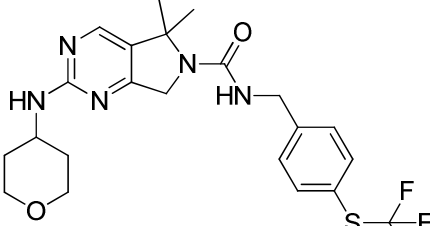
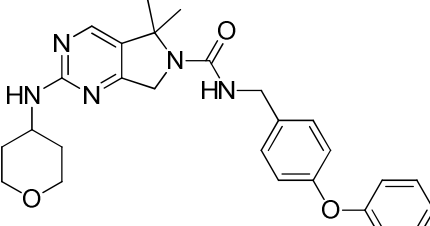
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
110		488.3	0.66	1
111		474.3	0.60	1
112		460.3	0.59	1
113		529.3	0.78	1

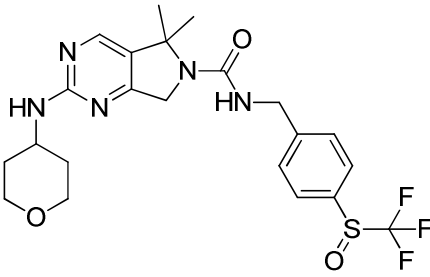
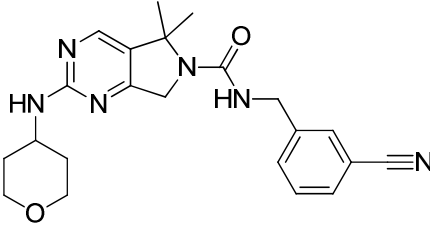
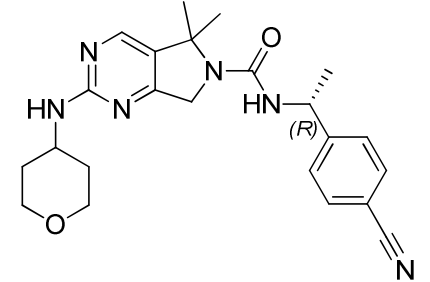
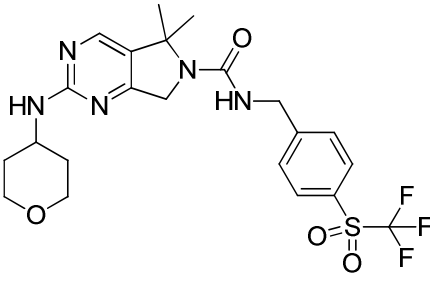
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
114		529.3	0.78	1
115		492.3	0.65	1
116		492.3	0.63	1
117		490.3	0.51	1

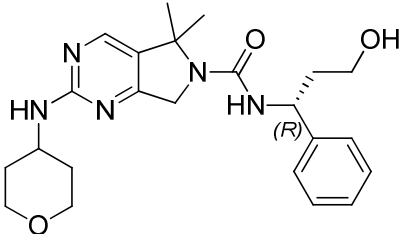
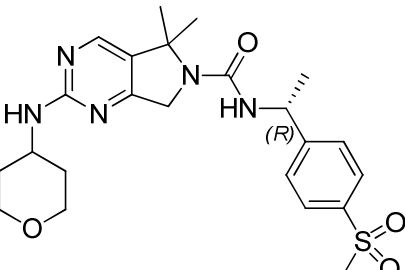
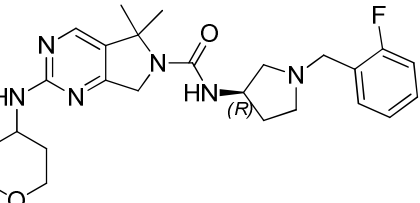
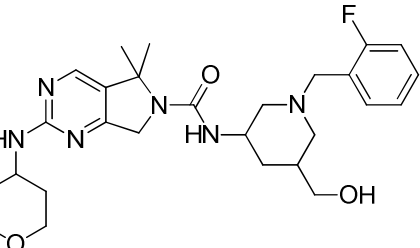
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
118		549.3	0.83	1
119		549.3	0.83	1
120		400.3	0.69	1
121		450.3	0.82	1

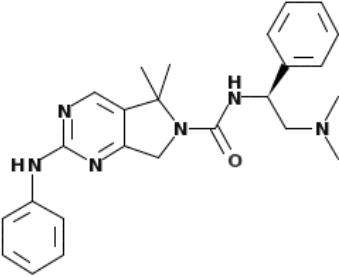
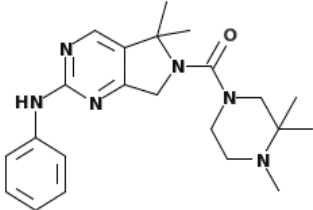
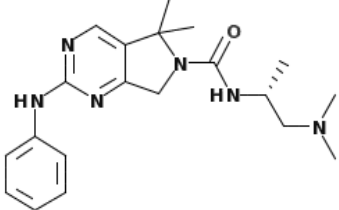
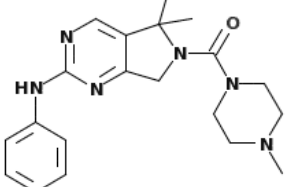
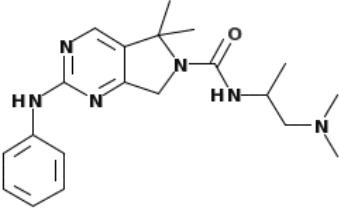
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
122		407.3	0.64	1
123		462.2	0.79	1
124		434.3	0.78	1
125		412.3	0.67	1

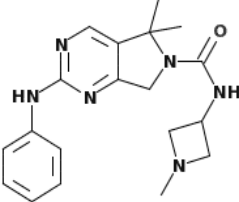
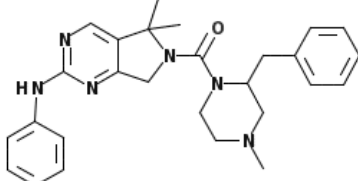
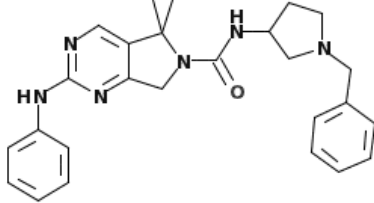
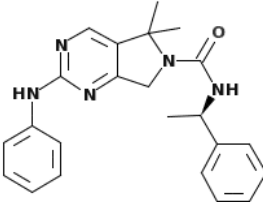
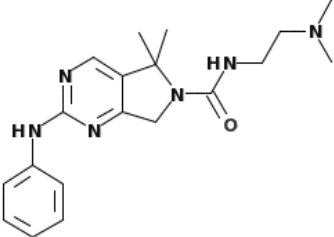
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
126		450.2	0.84	1
127		426.4	0.65	1
128		430.3	0.60	1
129		396.4	0.74	1

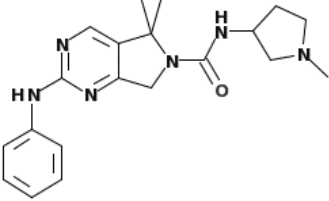
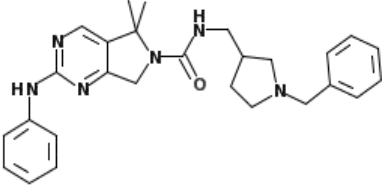
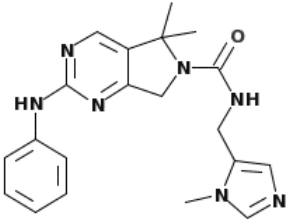
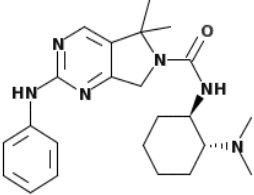
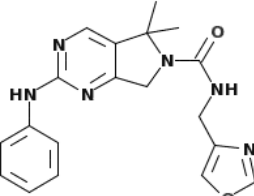
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
130		486.3	0.62	1
131		474.3	0.59	1
132		482.2	0.86	1
133		474.3	0.59	1

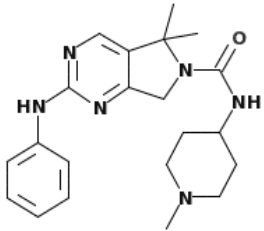
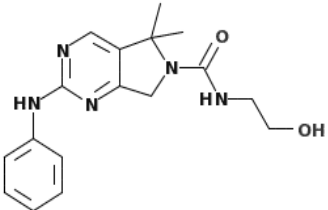
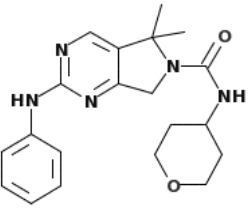
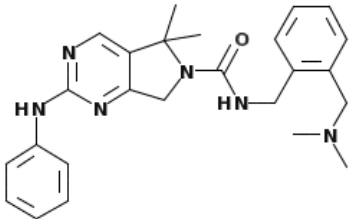
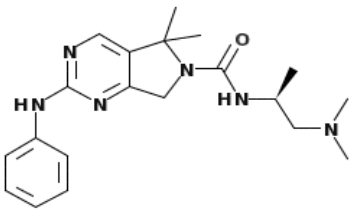
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
134		498.2	0.68	1
135		407.3	0.63	1
136		421.4	0.67	1
137		514.3	0.78	1

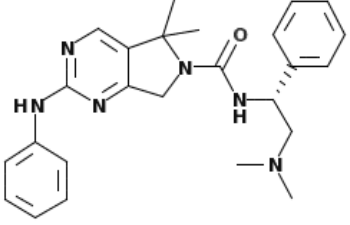
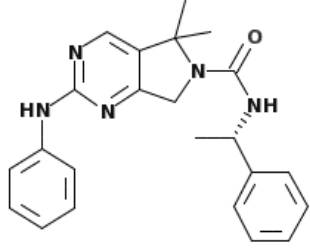
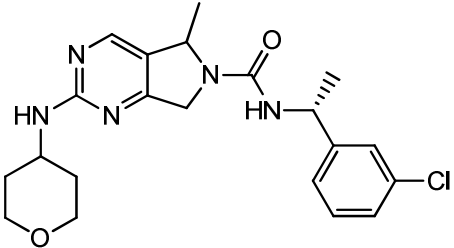
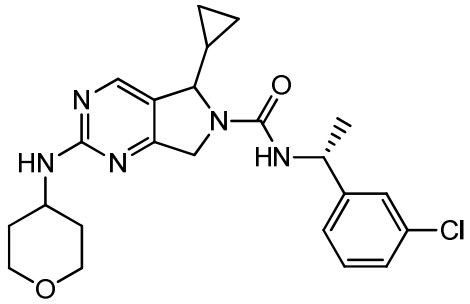
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
138		426.3	0.62	1
139		474.3	0.58	1
146		469.4	0.56	1
147		513.4	0.52	1

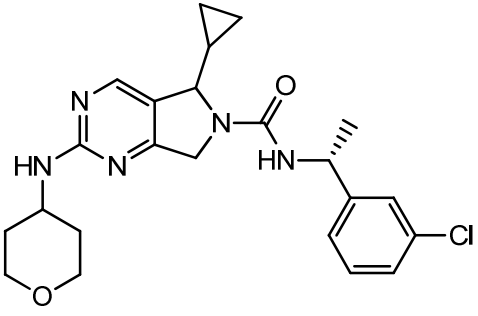
Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
148				
149				
150				
151				
152				

Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
153				
154				
155				
156				
157				

Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
158				
159				
160				
161				
152				

Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
163				
164				
165				
166				
167				

Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
168				
169				
170		416.2	0.73	9
171		442.2	0.78	10

Comp. No.	Estructura	M+H Obs.	Tiempo Ret. (min)	Método de Síntesis
172		442.2	0.79	10

Ejemplo 12. Métodos de la Prueba Biológica

Producción de Proteína ERK2 Activada:

- 5 La proteína ERK2 activada se generó en células de insecto mediante la coexpresión con una forma constitutivamente activa de MEK1. La proteína ERK2 se expresó y se purificó como una proteína marcada con nHis-PreScission-ERK2, y entonces se procesó proteolíticamente hasta obtener la proteína de tipo silvestre de longitud completa. La proteína ERK2 resultante fue una mezcla de estados de fosforilación. La proteína ERK2 doblemente fosforilada se purificó a partir de la mezcla mediante la separación de columna mono-Q.

Ensayo de Cinasa ERK2 Activada:

- 10 Se determinó la potencia del compuesto contra la ERK2 activada utilizando un ensayo de cinasa que midió la fosforilación catalizada por ERK2 del sustrato peptídico de ERKtida biotinilada ([Biotina]-AHA-K-R-E-L-V-E-P-L-T-P-S-G-E-A-P-N-Q-A-L-L-R-[NH₂], la secuencia del péptido derivada a partir del receptor de EGF: SEQ ID NO: 1). El ensayo se llevó a cabo en HEPES 50 mM [pH de 7.5], MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, Tween-20 al 0.01 %, albúmina de suero bovino (BSA) al 0.05 % utilizando ERK2 0.25 nM, péptido de ERKtida 200 nM, y ATP 35 μM (todas concentraciones son finales en la reacción) en un volumen total de 10.25 microlitros. Se utilizó una serie de dilución de medio-log de 16 puntos de los compuestos en una concentración final 41x para generar las curvas de IC₅₀. La serie de dilución del compuesto se preparó en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100 %. La ERK2 se incubó previamente con los compuestos durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inició mediante la adición de un cóctel de sustrato del péptido de ERKtida y ATP, y se dejó proceder durante 2 a 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se terminó mediante la adición de 10 microlitros de un regulador de paro 2x consistente en Tris-Cl 100 mM [pH de 7.5], EDTA 25 mM, Tween 20 al 0.01 %, 10 microgramos/mililitro de Perlas Aceptoras de Proteína A AlphaScreen, 10 microgramos/ mililitro de Perlas Donadoras de Estreptavidina (PerkinElmer, Waltham, MA), y 1.4 microgramos/ mililitro de anticuerpo Receptor de Fosfo-EGF (Thr669) (Número de Catálogo 3056, *Cell Signaling Technology*, Danvers, MA). Las reacciones terminadas se leyeron, después de la incubación durante la noche en la oscuridad, en un lector de placas EnVision Multilabel (PerkinElmer, Waltham, MA), con las longitudes de onda de excitación y emisión ajustadas a 680 nanómetros y 570 nanómetros, respectivamente. Los valores IC₅₀ se determinaron utilizando un ajuste de cuatro parámetros. La Tabla 2 proporciona los datos de la prueba biológica para los compuestos de la Tabla 1 producidos empleando este método de ensayo.
- 25
- 30 La Tabla 2 proporciona los datos de la prueba biológica para los compuestos de la Tabla 1 producidos empleando los métodos de prueba anteriores.

Tabla 2

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (μM)

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (μM)
1	(S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.014
2	(S)-N-(1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.004
3	5,5-dimetil-N-(piridin-3-il-metil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.894
4	5,5-dimetil-N-(3-(metil-sulfonil)-bencil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.018
5	(S)-N-(1-(2-fluoro-bencil)-piperidin-3-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	15.497
6	(S)-5,5-dimetil-N-(piperidin-3-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	2.338
7	(R)-5,5-dimetil-N-(piperidin-3-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	15.347
8	(R)-N-(1-(2-fluoro-bencil)-piperidin-3-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.082
9	5,5-dimetil-N-((1R)-2-fenil-ciclopropil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.023
10	(S)-2-((1,1-dióxido-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.722
11	(S)-2-((4,4-difluoro-ciclohexil)-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.146
12	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidrofuran-3-il)-amino)-5H-pirrololo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.375

ES 2 612 885 T3

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (µM)
13	N-(3-cloro-5-fluoro-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.008
14	5,5-dimetil-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)-metil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.328
15	5,5-dimetil-N-((tetrahydro-2H-piran-3-il)-metil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.842
16	5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.362
17	(S)-N-(1-ciclohexil-2-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.067
18	5,5-dimetil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	2.386
19	N-(3,5-difluoro-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.021
20	N-(3-fluoro-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.016
21	N-(3-cloro-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.006
22	(R)-N-(1-(3-cloro-fenil)-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.002
23	(R)-5,5-dimetil-N-(1-fenil-etil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.014
24	N-(4-fluoro-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.022
25	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-3-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.193
26	5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-N-(2,2,2-trifluoro-1-fenil-etil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.125

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (μM)
27	N-bencil-N,5,5-trimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.202
28	N-(4-cloro-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.010
29	N-(2-cloro-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.159
30	N-(benzo-[d]-tiazol-2-il-metil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.049
31	(S)-2-(ciclopropil-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.317
32	(S)-N-(2-amino-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.014
33	(R)-5,5-dimetil-N-(3-metil-butan-2-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.596
34	5,5-dimetil-N-((2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-metil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	5.440
35	N-((5-cloro-piridin-2-il)-metil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.106
36	5,5-dimetil-N-(1-fenil-ciclopropil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.017
37	N-(ciclopropil-metil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.541
38	N-((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.516

ES 2 612 885 T3

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (μM)
39	N-((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	<25
40	(S)-5,5-dimetil-N-(1-fenil-etil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.799
41	(R)-N-(1-((2-fluoro-fenil)-sulfonil)-piperidin-3-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.013
42	(R)-5,5-dimetil-N-(1-(fenil-sulfonil)-piperidin-3-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.027
44	5,5-dimetil-N-(4-fenil-tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	2.734
45	(S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((2-metil-piridin-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.625
46	N-bencil-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.031
47	N-(ciclohexil-metil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.031
49	N,5,5-trimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.988
50	N-etil-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.839
51	N-isopropil-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.938
52	(S)-2-((4-fluoro-fenil)-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.107
53	(S)-2-((ciclopropil-metil)-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.505

ES 2 612 885 T3

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (µM)
54	(S)-2-((3,3-difluoro-ciclobutil)-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.727
55	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-(((1s,3R)-3-hidroxi-ciclobutil)-amino)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.677
56	(S)-2-((2-acetamido-etil)-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	3.502
57	(S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-((2-metoxi-etil)-amino)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	3.476
58	(S)-2-((2-ciano-etil)-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	1.529
59	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-(((1r,3S)-3-hidroxi-ciclobutil)-amino)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.839
60	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-(((1r,4S)-4-hidroxi-ciclohexil)-amino)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.082
61	(S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((1-metil-piperidin-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	20.962
62	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-(((1s,4R)-4-hidroxi-ciclohexil)-amino)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.896
63	2-(((S)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-amino)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	3.559
64	2-(((R)-1-acetil-pirrolidin-3-il)-amino)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.740
65	(S)-metilo 3-((6-(((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbamoil)-5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-2-il)-amino)-pirrolidin-1-carboxilato	8.827
66	(R)-3-((6-(((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-carbamoil)-5,5-dimetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-2-il)-amino)-pirrolidin-1-carboxilato de metilo	0.030

ES 2 612 885 T3

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (μM)
67	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-(((1r,4S)-4-metoxi-ciclohexil)-amino)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.068
68	2-((3-acetil-3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-6-il)-amino)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.450
69	(S)-2-((1-acetil-azetidin-3-il)-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	5.575
70	2-((1,1-dióxido-tetrahydro-tiofen-3-il)-amino)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.932
71	(S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((1-metil-1H-pirazol-3-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	2.547
72	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)-metil)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	5.311
73	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((1-(tetrahydrofuran-2-il)-etil)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.315
74	(S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2-(isopropil-amino)-5,5-dimetil-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.122
75	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-(((tetrahydrofuran-2-il)-metil)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	2.638
76	N-(4-cloro-bencil)-2'-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6'(7'H)-carboxamida	0.031
77	(S)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-2'-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrolo-[3,4-d]-pirimidina]-6'(7'H)-carboxamida	0.013
78	N-(4-cloro-bencil)-5-etil-5-metil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.022

ES 2 612 885 T3

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (μM)
79	(S)-5-etil-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5-metil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.971
80	(R)-5-etil-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5-metil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.022
81	2-(((1r,4S)-4-cianociclohexil)-amino)-N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.114
82	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.208
83	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((1-metil-2-oxo-piperidin-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	1.161
84	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.164
85	N-((S)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-((6-oxo-piperidin-3-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.053
86	(S)-2-(ciclohexil-amino)-N-(2-hidroxi-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.022
87	5,5-dimetil-N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.091
88	N-(3-carbamoil-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.011
89	N-((4-(4-fluoro-fenil)-tiazol-2-il)-metil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.131
90	N-bencil-5-(hidroxi-metil)-5-metil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	4.020

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (μM)
91	5-(hidroxi-metil)-5-metil-N-((R)-1-fenil-etil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.657
92	5-(hidroxi-metil)-5-metil-N-((R)-1-fenil-etil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	1.529
96	N-fenil-2'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrol-3,4-d]-pirimidina]-6'(7'H)-carboxamida	0.090
99	N-(1-(2-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il)-2'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-espiro-[ciclobutan-1,5'-pirrol-3,4-d]-pirimidina]-6'(7'H)-carboxamida	0.012
100	5,5-dimetil-N-(3-(metil-carbamoil)-bencil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.045
101	N-(3-(dimetil-carbamoil)-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.492
102	N-(1-(2-fluoro-bencil)-5-(metil-carbamoil)-piperidin-3-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	2.305
103	N-(1-(3-cloro-bencil)-5-(metil-carbamoil)-piperidin-3-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	9.192
104	N-(1-(3-cloro-bencil)-5-(metil-carbamoil)-piperidin-3-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.037
105	N-(1-(2-fluoro-bencil)-1H-pirazol-4-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.039
106	(R)-N-(1-(3-cloro-bencil)-piperidin-3-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (µM)
107	N-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.044
108	5,5-dimetil-N-(4-(metil-sulfonil)-bencil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.065
109	N-(3-cloro-5-(metil-sulfonil)-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.006
110	5,5-dimetil-N-(3-(propil-sulfonil)-bencil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.039
111	N-(3-(etil-sulfonil)-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.016
112	5,5-dimetil-N-(2-(metil-sulfonil)-bencil)-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.806
113	(R)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-N-(1-(m-tolil-sulfonil)-piperidin-3-il)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.045
114	(R)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-N-(1-tosil-piperidin-3-il)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.176
115	(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.002
116	(S)-N-(1-(3-fluoro-5-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.457
117	(S)-N-(2-hidroxi-1-(3-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.007
118	(R)-N-(1-((3-cloro-fenil)-sulfonil)-piperidin-3-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.023
119	(R)-N-(1-((4-cloro-fenil)-sulfonil)-piperidin-3-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-	0.156

ES 2 612 885 T3

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (μM)
	6(7H)-carboxamida	
120	N-(2-fluoro-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.158
121	5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-N-(4-(trifluorometil)-bencil)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.010
122	N-(4-ciano-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.038
123	N-(4-bromo-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.007
124	N-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.006
125	N-(4-metoxi-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.056
126	N-(3,4-dicloro-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.001
127	(S)-N-(2-hidroxi-1-(m-tolil)-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.016
128	(S)-N-(1-(3-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.009
129	5,5-dimetil-N-(4-metil-bencil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.021
130	N-(3-(ciclopropil-sulfonil)-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-	0.071

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (µM)
	piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	
131	(R)-5,5-dimetil-N-(1-(3-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.009
132	5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-N-(4-((trifluorometil)-tio)-bencil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.011
133	5,5-dimetil-N-(4-fenoxi-bencil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.011
134	5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-N-(4-((trifluorometil)-sulfonil)-bencil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.039
135	N-(3-ciano-bencil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.038
136	(R)-N-(1-(4-ciano-fenil)-etil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.021
137	5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-N-(4-((trifluorometil)-sulfonil)-bencil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.019
138	(R)-N-(3-hidroxi-1-fenil-propil)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.073
139	(R)-5,5-dimetil-N-(1-(4-(metil-sulfonil)-fenil)-etil)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.032
146	(R)-N-(1-(2-fluoro-bencil)-pirrolidin-3-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.014
147	N-(1-(2-fluoro-bencil)-5-(hidroxi-metil)-piperidin-3-il)-5,5-dimetil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.214

ES 2 612 885 T3

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (µM)
148	(S)-N-(2-(dimetil-amino)-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.448
149	(5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-il)(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-metanona	37.7
150	(R)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	22.9
151	(5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-il)(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	5.57
152	N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	29.14
153	5,5-dimetil-N-(1-metil-azetidín-3-il)-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	125
154	(2-bencil-4-metil-piperazin-1-il)(5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-il)-metanona	3.03
155	N-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.969
156	(R)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-N-(1-fenil-etil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.117
157	N-(2-(dimetil-amino)-etil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	25
158	5,5-dimetil-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	41.1
159	N-((1-bencil-pirrolidin-3-il)-metil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	19.6
160	5,5-dimetil-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil)-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	36.6
161	N-((1R,2R)-2-(dimetil-amino)-ciclohexil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	125

Comp. No.	Nombre	ERK2 IC ₅₀ (µM)
162	5,5-dimetil-N-(oxazol-4-il-metil)-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	16.2
163	5,5-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	83.5
164	N-(2-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	18.4
165	5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	18.9
166	N-(2-((dimetil-amino)-metil)-bencil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	44.8
167	(S)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	125
168	(R)-N-(2-(dimetil-amino)-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	125
169	(S)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-N-(1-fenil-etil)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	35.3
170	N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-5-metil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida (72)	0.00154
171	N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-5-ciclopropil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.343
172	N-((R)-1-(3-cloro-fenil)-etil)-5-ciclopropil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5H-pirrol-3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.146

La siguiente Tabla 3 enlista los compuestos que se probaron para determinar la inhibición de RSK; los valores IC₅₀ están en unidades micromolares, y se refieren a la inhibición de RSK1 y RSK2, respectivamente. Cuando se hicieron mediciones múltiples, se reporta cada valor.

5

Tabla 3. Actividad *in vitro* sobre RSK1 y RSK2.

Comp. No.	Nombre del Compuesto	RSK1 IC ₅₀	RSK2 IC ₅₀
-----------	----------------------	-----------------------	-----------------------

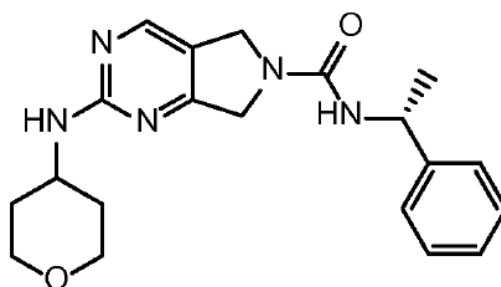
ES 2 612 885 T3

Comp. No.	Nombre del Compuesto	RSK1 IC ₅₀	RSK2 IC ₅₀
148	(S)-N-(2-(dimetil-amino)-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.094	0.096 0.086 0.461 0.112
149	(5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-il)(3,3,4-trimetil-piperazin-1-il)-metanona	--	0.611
150	(R)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-carboxamida	0.903	0.906
151	(5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-il)(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	1.6125	1.17
152	N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-carboxamida	1.226	1.36
153	5,5-dimetil-N-(1-metil-azetid-3-il)-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	1.37
154	(2-bencil-4-metil-piperazin-1-il)(5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-il)-metanona	--	1.64
155	N-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	1.91
156	(R)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-N-(1-fenil-etil)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-carboxamida	3.60	2.57
157	N-(2-(dimetil-amino)-etil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	3.85
158	5,5-dimetil-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	3.88
159	N-((1-bencil-pirrolidin-3-il)-metil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	5.65
160	5,5-dimetil-N-((1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil)-2-(fenil-amino)-5H-pirrol-3,4-d-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	5.65

Comp. No.	Nombre del Compuesto	RSK1 IC ₅₀	RSK2 IC ₅₀
161	N-((1R,2R)-2-(dimetil-amino)-ciclohexil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	8.20
162	5,5-dimetil-N-(oxazol-4-il-metil)-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	8.21
163	5,5-dimetil-N-(1-metil-piperidin-4-il)-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	13.96
164	N-(2-hidroxi-etil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	13.97
165	5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	15.19
166	N-(2-((dimetil-amino)-metil)-bencil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	16.27
167	(S)-N-(1-(dimetil-amino)-propan-2-il)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	>25	17.52
168	(R)-N-(2-(dimetil-amino)-1-fenil-etil)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	17.71	20.20
169	(S)-5,5-dimetil-2-(fenil-amino)-N-(1-fenil-etil)-5H-pirrolo-[3,4-d]-pirimidin-6(7H)-carboxamida	--	>25

Ejemplo comparativo

5 Se encontró que los compuestos en donde R¹ y R² son ambos H son mucho menos activos como inhibidores de ERK que los compuestos descritos en la presente que tienen cuando menos un no-hidrógeno en estas posiciones. Por ejemplo, el siguiente compuesto difiere del compuesto No. 23 solamente por la ausencia del grupos metilo en las posiciones correspondientes a R¹ y R².



ES 2 612 885 T3

LCMS (M/Z) 0.59 minutos, 368.3 ¹H RMN (400 MHz, (CD₃OD)) δ 8.14 (s, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.63 Hz, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 1H), 4.92 (q, J = 7.04 Hz, 1H), 4.35 -4.59 (m, 4H), 3.82 - 4.07 (m, 3H), 3.45 (dt, J = 1.96, 11.54 Hz, 2H), 1.89 (dd, J = 1.96, 12.52 Hz, 2H), 1.45 -1.61 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.43 Hz, 3H).

- 5 Este compuesto exhibió una IC₅₀ de 0.36 μM sobre ERK2, mientras que el compuesto 23 tiene una IC₅₀ de 0.014 μM sobre ERK2, y un compuesto de mono-metilo muy similar No. 170 (el cual tiene Cl sobre el anillo de fenilo) tiene una IC₅₀ de 0.0015 sobre ERK2. Por consiguiente, el hecho de tener cuando menos un sustituyente diferente de H en R¹ o R² mejora mucho la actividad de ERK.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> NOVARTIS AG
- 10 <120> DIHIDRO-PIRROLIDINO-PIRIMIDINAS COMO INHIBIDORAS DE CINASA
- <130> PAT055194-EP-EPT
- <140> EP13771007.5
- <141> 2013-09-17
- <150> PCT/US2013/060032
- 15 <151> 2013-09-17
- <150> 61/702,981
- <151> 2012-09-19
- <160> 1
- <170> PatentIn version 3.5
- 20 <210> 1
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- 25 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido sintético
- <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Ácido Biotin-Aminohexanoico
- 30 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (22)..(22)
- <223> Arg-NH₂

ES 2 612 885 T3

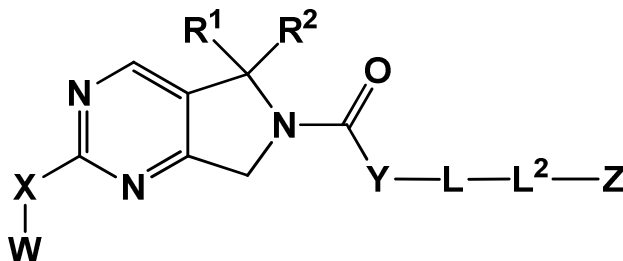
<400> 1

Xaa Lys Arg Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro
1 5 10 15

Asn Gln Ala Leu Leu Arg
 20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (IA):



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 5 R^1 es H, COOR', o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituidos, en donde cada R^1 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- R^2 es H o un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido, con la condición de que R^1 y R^2 no son ambos H;
- 10 o R^1 y R^2 tomados juntos pueden formar opcionalmente un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, o un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que contiene N, O o S como un miembro del anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
- 15 Y es NR^6 , en donde R^6 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido; o R^6 y L tomados junto con el átomo de nitrógeno (N) con el que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado a partir de N, O y S como un miembro del anillo, y está sustituido con $-L^2-Z$ y hasta dos grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino y di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino;
- 20 L es un enlace o un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heteroarilo de 5 a 6 átomos de carbono, o anillo heterocíclico de 4 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos;
- L^2 es un enlazador divalente seleccionado a partir de un enlace, $-(CR^3R^4)_{1,2}-$, $-SO_2-$, y $-SO_2-CR^3R^4-$;
- 25 cada R^3 y R^4 es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, o R^3 y R^4 tomados juntos pueden formar un cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta tres grupos, en donde los hasta tres grupos que sustituyen R^3 , R^4 , o R^3 y R^4 tomados juntos para formar un cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, se seleccionan a partir de Me, Et, CF_3 , F, Cl, hidroxilo, metoxilo, oxo, amino, metil-amino y dimetil-amino;
- 30 Z es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o un arilo de 5 a 10 miembros, aril-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), heteroarilo, cicloalquilo, o anillo heterocíclico opcionalmente sustituidos; o cuando Y es NR^6 , Z es opcionalmente tomado junto con R^6 para formar un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de Me, Et, CF_3 , F, Cl, hidroxilo, metoxilo, oxo, amino, metil-amino y dimetil-amino;
- X es un enlace o NR^5 ;
- R^5 es H o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, heterocíclico de 5 a 6 miembros, y heteroarilo de 5 a 6 miembros;
- 35 W es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, heterocíclico de 4 a 7 miembros, arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- en donde los sustituyentes opcionales para cada alquilo alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, y heterocíclico opcionalmente sustituidos, se seleccionan a partir de halógeno, oxo, CN, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4

- átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, dialquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, acilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, COOR[#] o CONR[#]₂, en donde cada R[#] es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, -S(O)_qalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -S(O)_qhaloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -S(O)_qcicloalquilo (de 3 a 6 átomos de carbono), -S(O)_qAr, y -OAr,
- 5 y dos de estos sustituyentes sobre el mismo átomo o sobre átomos directamente conectados adyacentes pueden ciclarse para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, un anillo de fenilo, o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el cicloalquilo, fenilo o anillo heterocíclico puede estar sustituido por hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, CN, hidroxilo, oxo (excepto que no sobre el fenilo), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, --O-G, -COOG, y -C(O)-G, en donde cada G es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 10 y los sustituyentes opcionales para cada anillo de arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido se seleccionan independientemente a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y -(CH₂)_m-T, en donde cada T se selecciona a partir de amino, halógeno, CN, hidroxilo, amino, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, dialquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-amino, acilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, heterociclilo de 4 a 7 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo de 4 a 7 miembros sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y oxo, heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y halógeno, -S(O)_palquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -S(O)_phaloalquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), -S(O)_pcicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono), Ar, -S(O)_pAr, -OAr, COOR[#], CONR[#]₂, --NR[#]C(O)R[#], y -NR[#]C(O)OR[#], en donde cada R[#] es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- 15 en donde m es independientemente en cada presentación 0, 1 o 2;
- 20 y dos de estos sustituyentes sobre el mismo átomo o sobre átomos directamente conectados adyacentes pueden ciclarse para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 6 miembros, un anillo de fenilo, o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de N, O, y S, en donde el cicloalquilo, fenilo o anillo heterocíclico puede estar sustituido por hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, CN, hidroxilo, oxo (excepto que no sobre el fenilo), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, --O-G, -COOG, y -C(O)-G, en donde cada G es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 25 cada p es independientemente 0, 1 o 2;
- 30 cada q es independientemente 0, 1 o 2; y
- 35 cada Ar es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados a partir de halógeno, CN, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- 40 2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ y R² son cada uno metilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde X es NH, y Y es NH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L² es CR³R⁴, en donde R⁴ es H.
- 45 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde L es un cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono o anillo heterocíclico de 4 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde L es un anillo de ciclopropano o un anillo de piperidina.
- 50 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Z es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado a partir de anillos de fenilo, ciclohexilo, piridinilo, piperidino o tetrahidropirano, en donde los sustituyentes opcionales para Z se seleccionan a partir del grupo que consiste en halógeno, R, CN, -(CH₂)₀.

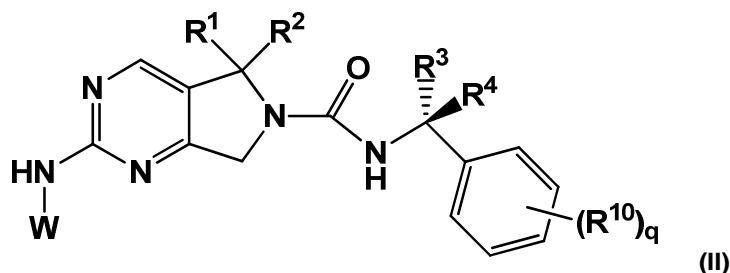
$_2NR'_2$, $-OR'$, $-SO_2R$, y $-SO_2Ph$, y puede ser oxo ($=O$), cuando Z no es aromático;

en donde cada R es independientemente $C-(CH_2)_{0-2}NR'_2$, alquilo, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o $C-(CH_2)_{0-2}NR'_2$, haloalquilo; cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y dos R' unidos al mismo átomo se pueden ciclar opcionalmente para formar un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros; y Ph representa fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde W está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, R, CN, $-(CH_2)_{0-2}NR'_2$, $-OR'$, $-SO_2R$, $-SO_2Ph$, y también incluyendo oxo ($=O$), cuando W no es aromático;

en donde cada R es independientemente alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, o halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cada R' es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y dos R' unidos al mismo átomo se pueden ciclar opcionalmente para formar un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros; y Ph representa fenilo opcionalmente sustituido con hasta dos grupos seleccionados a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula II:



en donde R^3 es Me, Et, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$, o $-CH_2OH$;

R^4 es H o Me,

o R^3 y R^4 tomados juntos forman un anillo de ciclopropano;

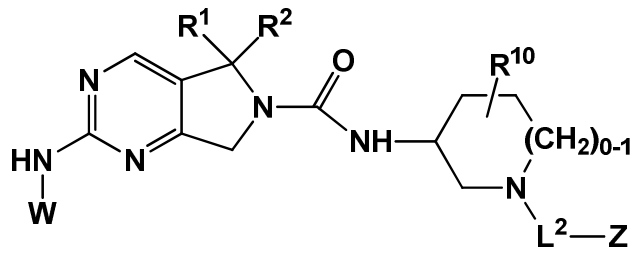
q es 0, 1 o 2; y

cada R^{10} es individualmente seleccionado a partir de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, CN, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, acilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino, $CONH_2$, y $CONH$ -alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

10. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 9, en donde W es tetrahidro-piranilo o piridinilo.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es un anillo de fenilo o cicloalquilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, el cual es de la fórmula:

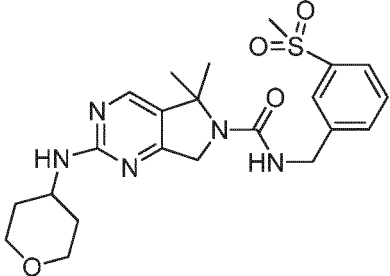
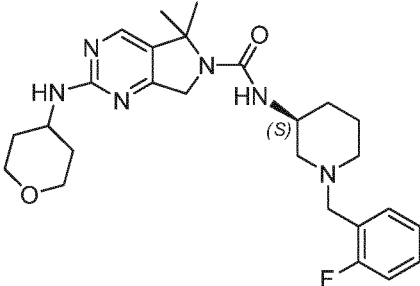
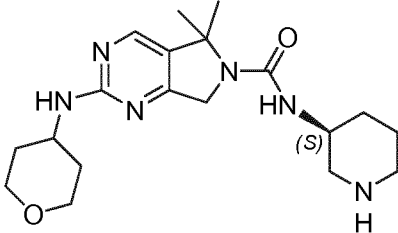
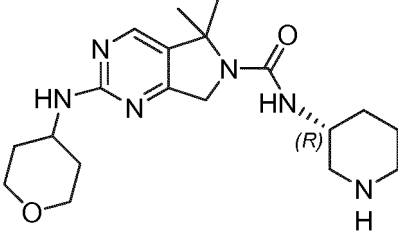
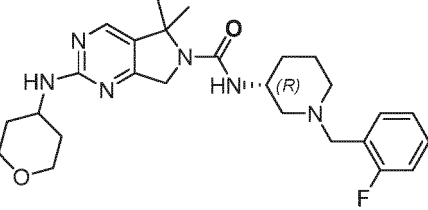
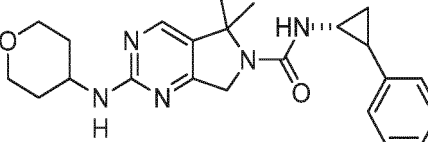


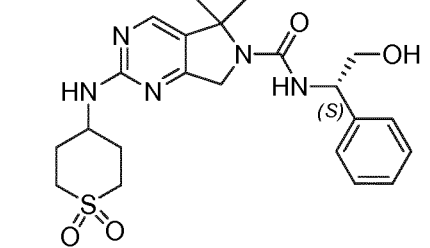
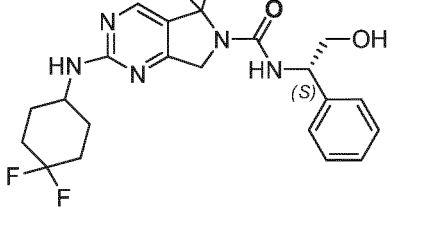
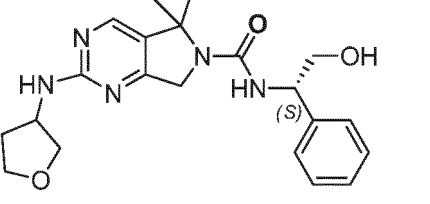
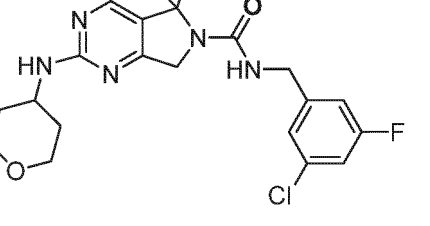
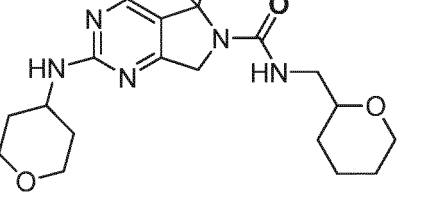
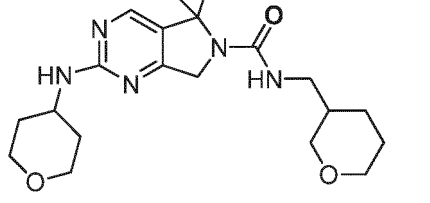
5 en donde R^{10} representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados a partir de halógeno, oxilo, COOR, $CONR_2$, hidroxilo, amino, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono- SO_2 -, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con hasta tres grupos halógeno, hidroxilo, metoxilo, y/o metil-sulfonilo, en donde cada R es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

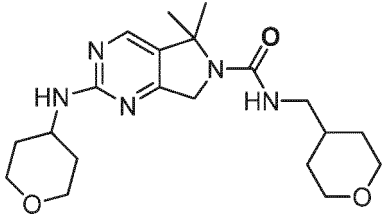
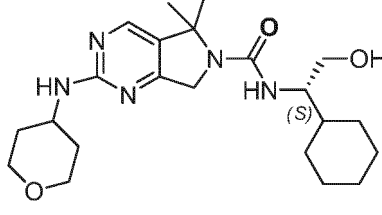
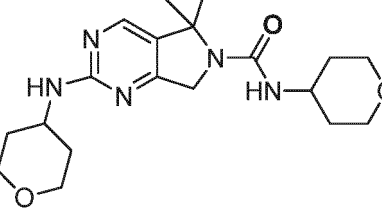
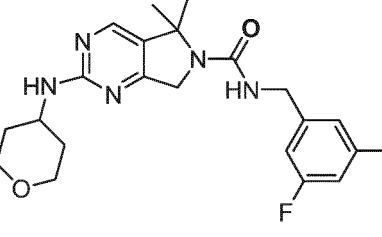
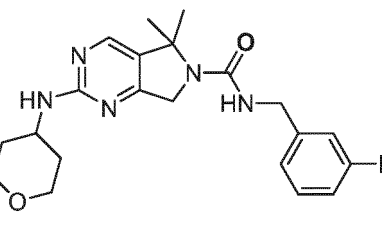
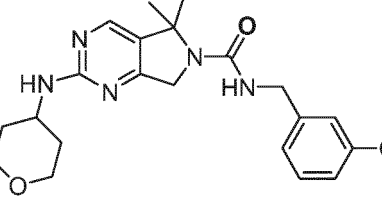
L^2 es $-SO_2-$ o CH_2 .

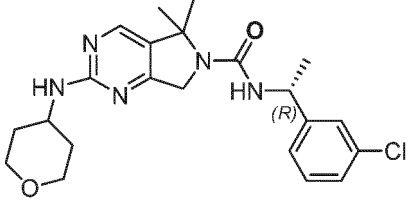
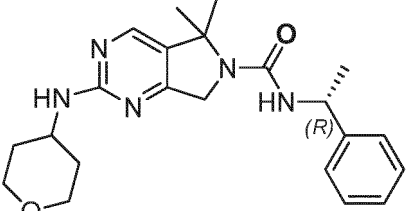
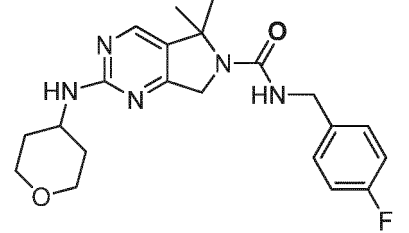
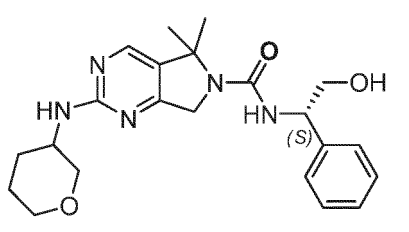
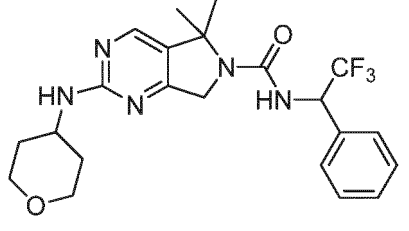
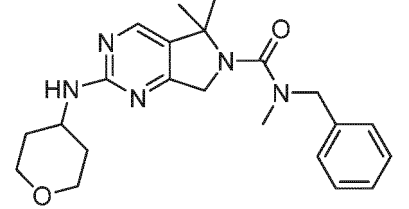
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir de los siguientes compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

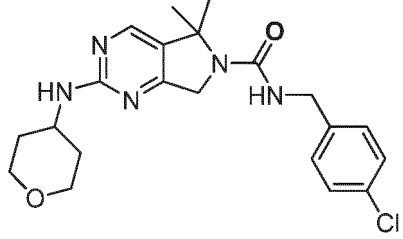
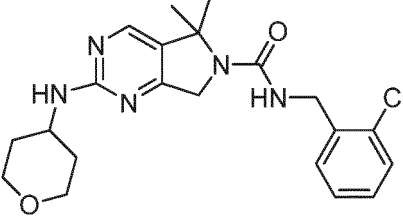
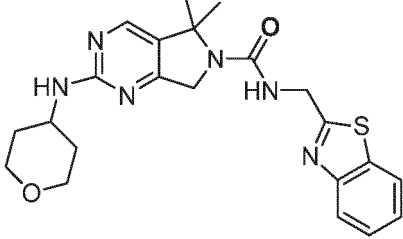
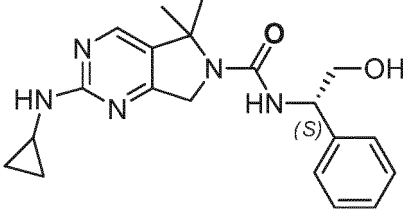
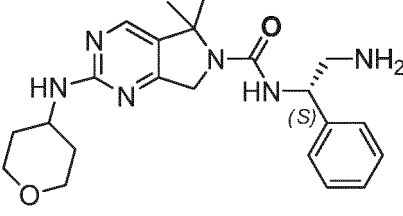
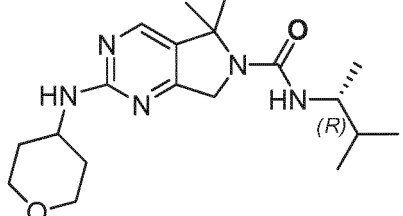
Compuesto No.	Estructura
1	
2	
3	

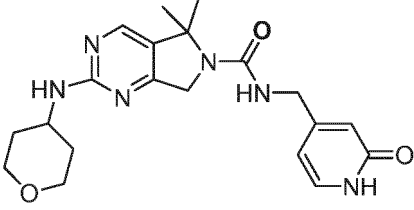
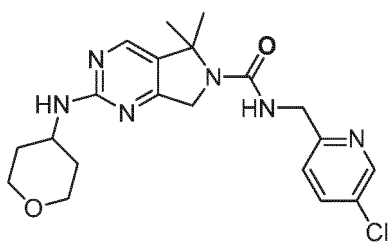
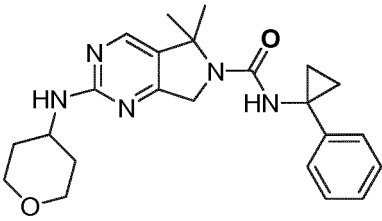
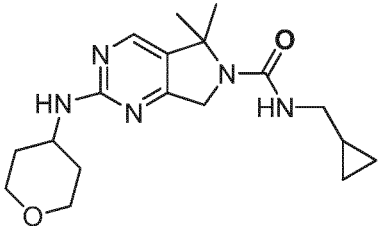
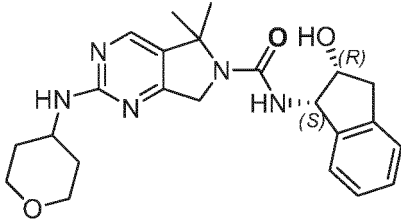
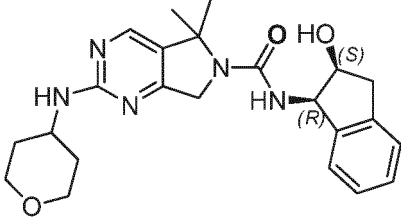
Compuesto No.	Estructura
4	
5	
6	
7	
8	
9	

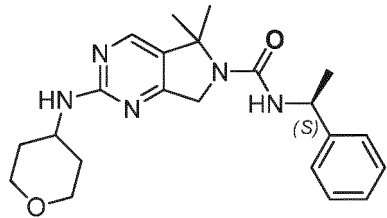
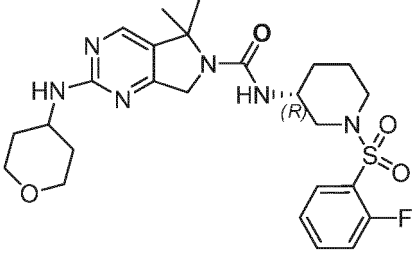
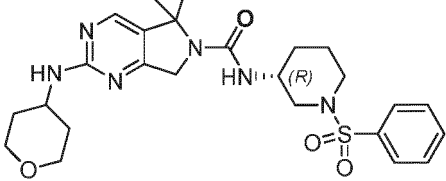
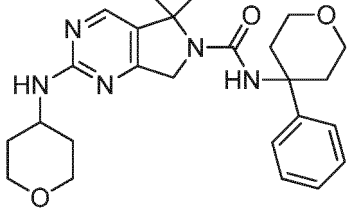
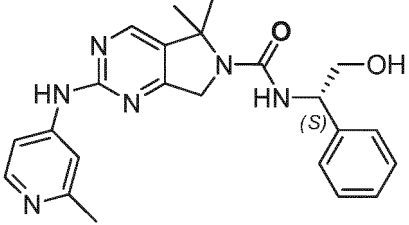
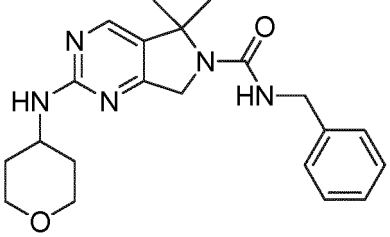
Compuesto No.	Estructura
10	
11	
12	
13	
14	
15	

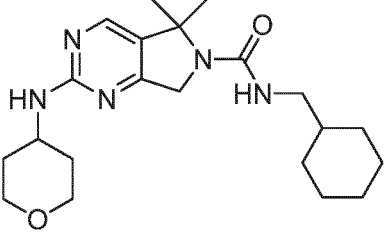
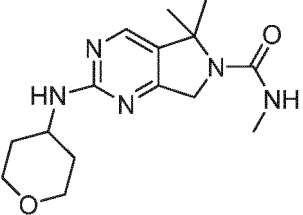
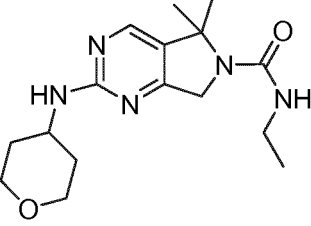
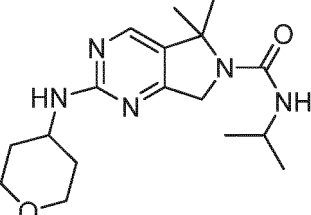
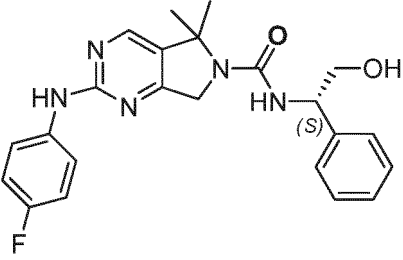
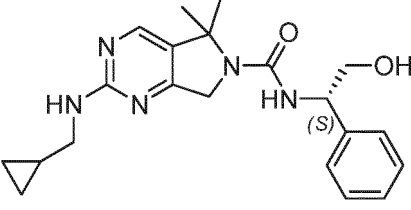
Compuesto No.	Estructura
16	
17	
18	
19	
20	
21	

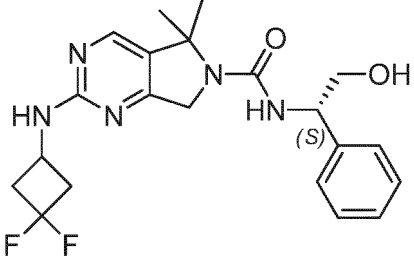
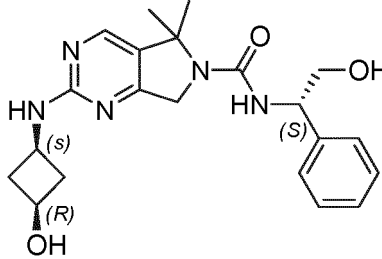
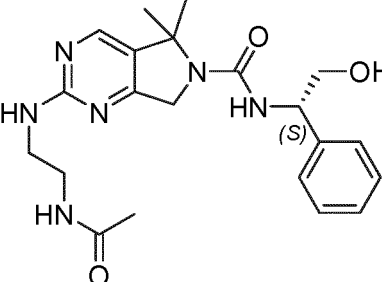
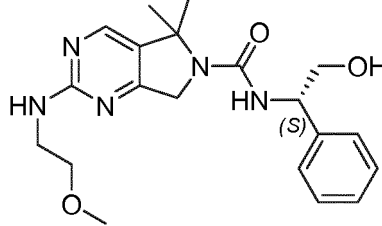
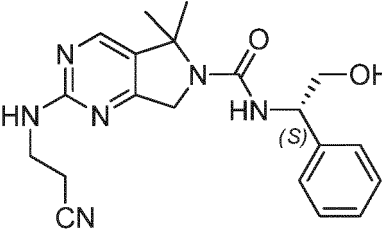
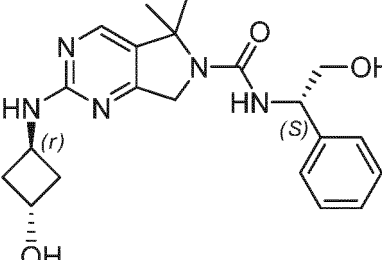
Compuesto No.	Estructura
22	 <chem>CC12CN(C1)c3nc(NC4CCOCC4)cnc3C(=O)N[C@@H](C)c5ccc(Cl)cc5</chem>
23	 <chem>CC12CN(C1)c3nc(NC4CCOCC4)cnc3C(=O)N[C@@H](C)c5ccccc5</chem>
24	 <chem>CC12CN(C1)c3nc(NC4CCOCC4)cnc3C(=O)NCCc5ccc(F)cc5</chem>
25	 <chem>CC12CN(C1)c3nc(NC4CCOCC4)cnc3C(=O)N[C@@H](C)[C@H](O)c5ccccc5</chem>
26	 <chem>CC12CN(C1)c3nc(NC4CCOCC4)cnc3C(=O)N[C@@H](C)C(F)(F)F)c5ccccc5</chem>
27	 <chem>CC12CN(C1)c3nc(NC4CCOCC4)cnc3C(=O)N[C@@H](C)Cc5ccccc5</chem>

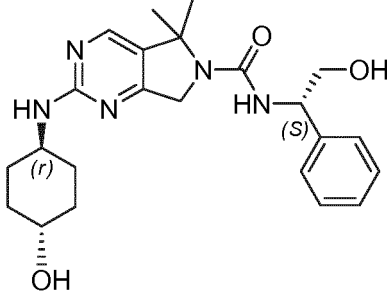
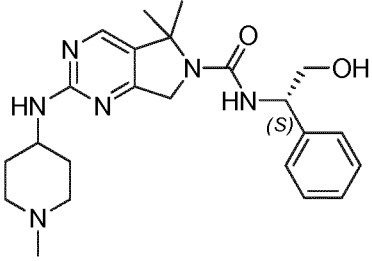
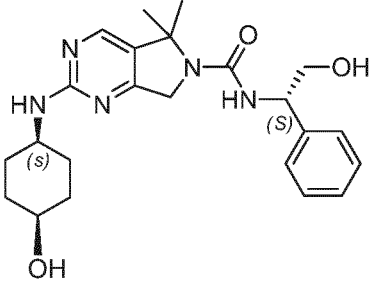
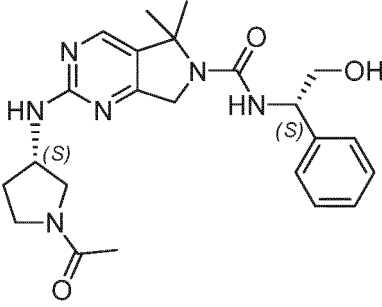
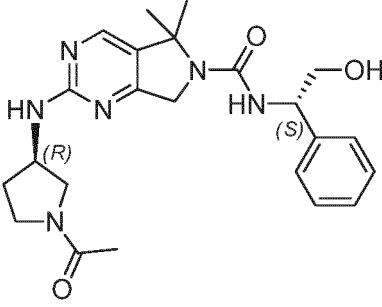
Compuesto No.	Estructura
28	
29	
30	
31	
32	
33	

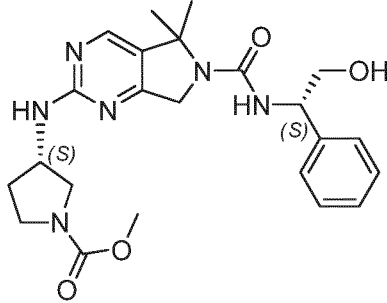
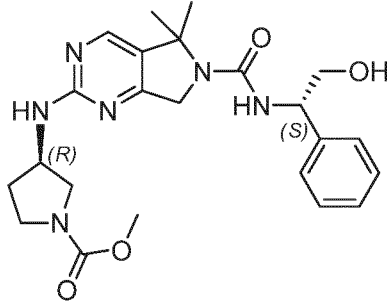
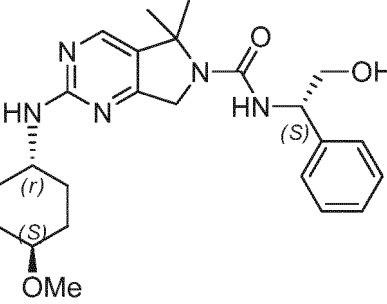
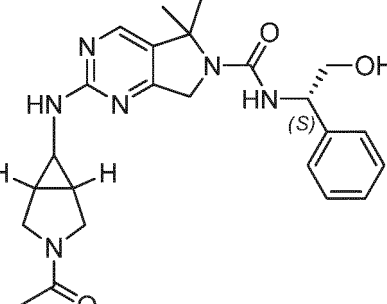
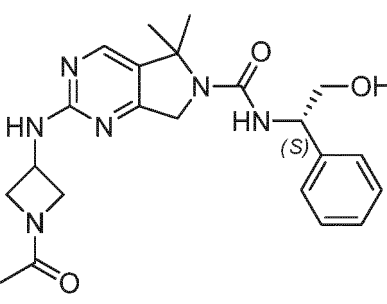
Compuesto No.	Estructura
34	
35	
36	
37	
38	
39	

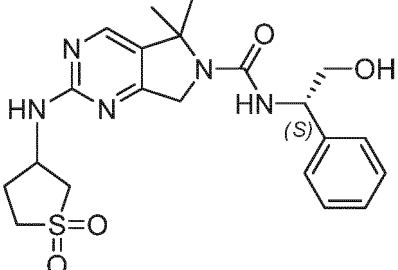
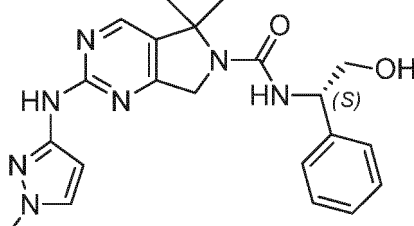
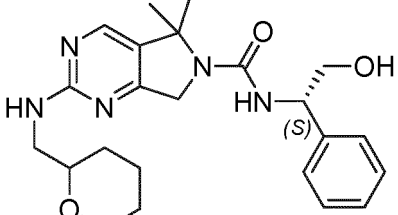
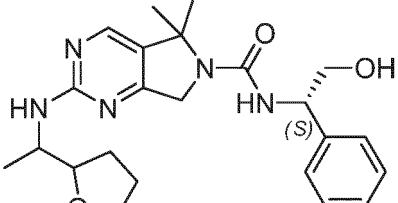
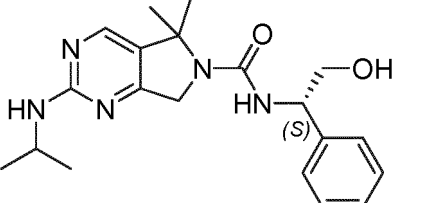
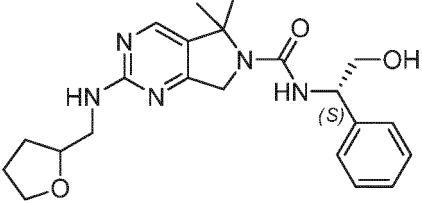
Compuesto No.	Estructura
40	
41	
42	
44	
45	
46	

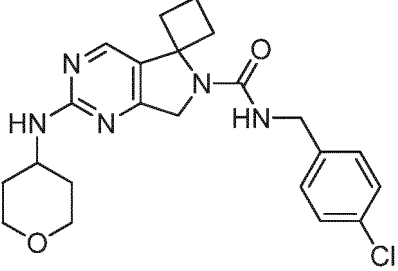
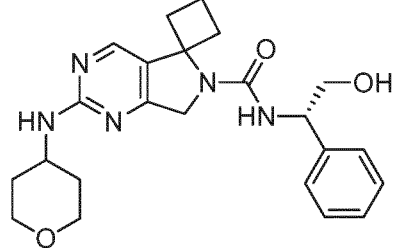
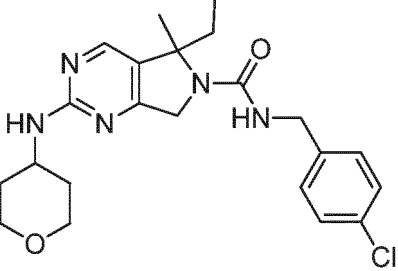
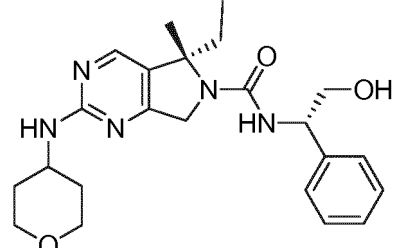
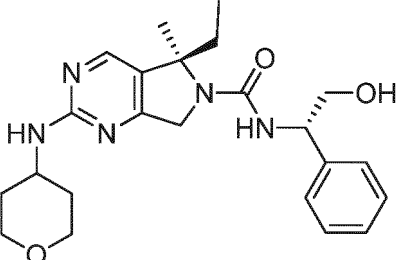
Compuesto No.	Estructura
47	
49	
50	
51	
52	
53	

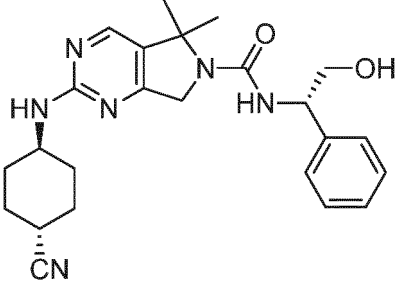
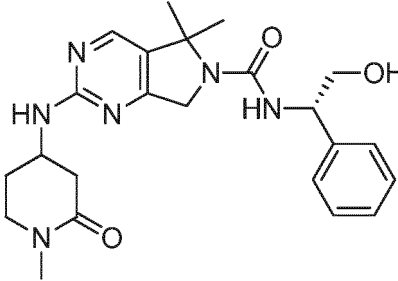
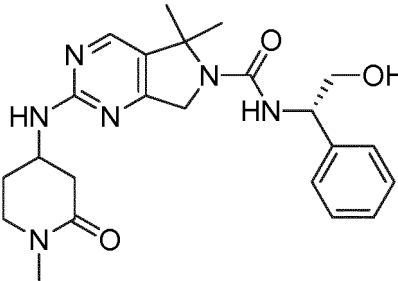
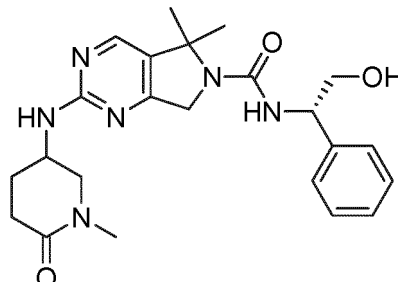
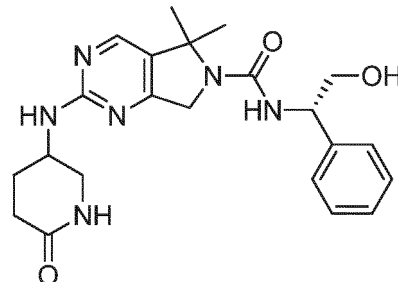
Compuesto No.	Estructura
54	
55	
56	
57	
58	
59	

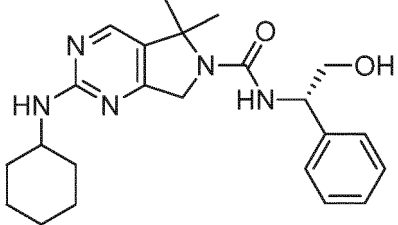
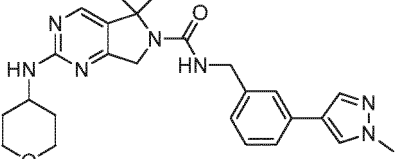
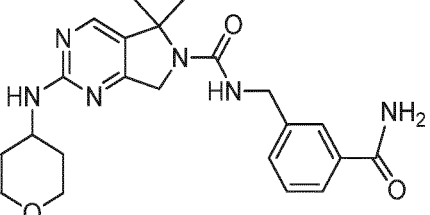
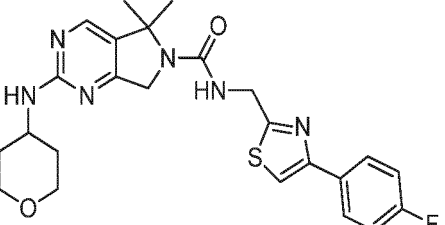
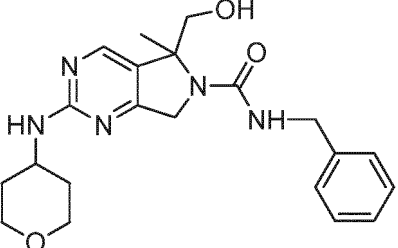
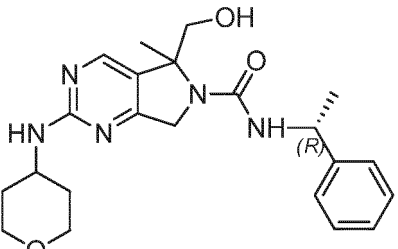
Compuesto No.	Estructura
60	
61	
62	
63	
64	

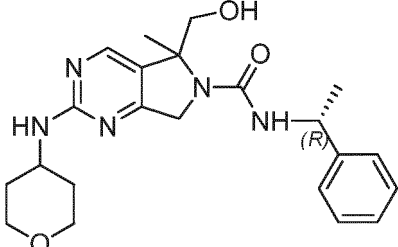
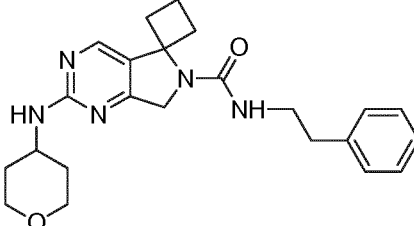
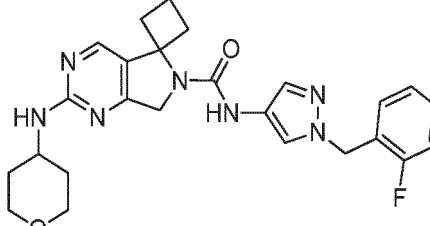
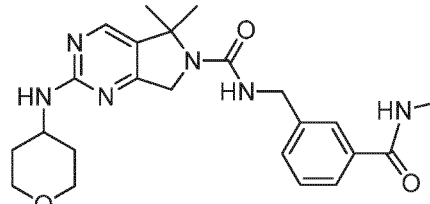
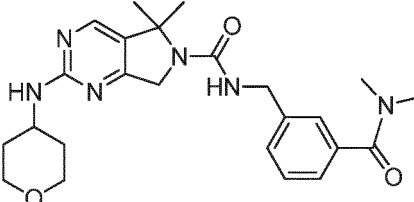
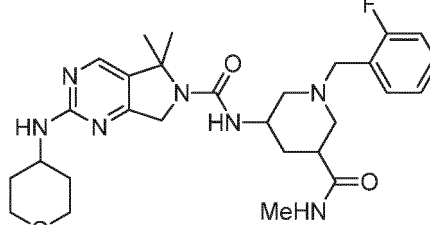
Compuesto No.	Estructura
65	
66	
67	
68	
69	

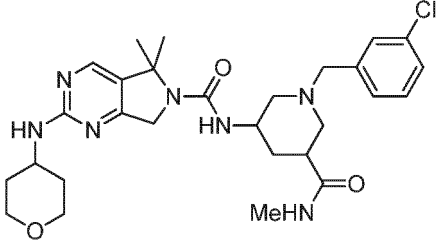
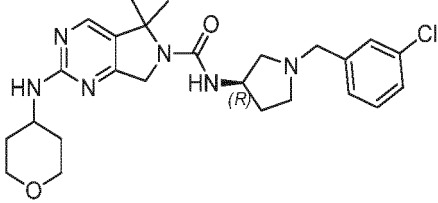
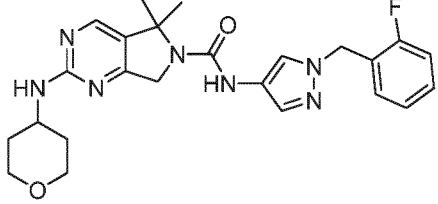
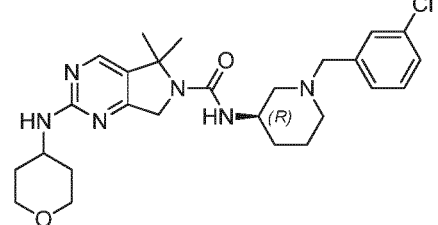
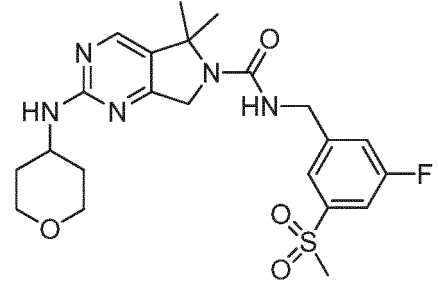
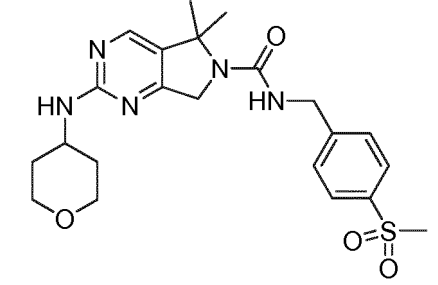
Compuesto No.	Estructura
70	
71	
72	
73	
74	
75	

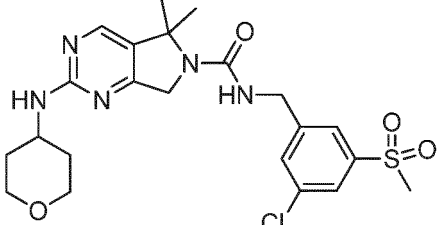
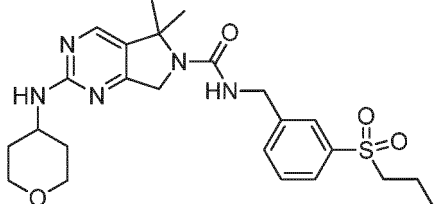
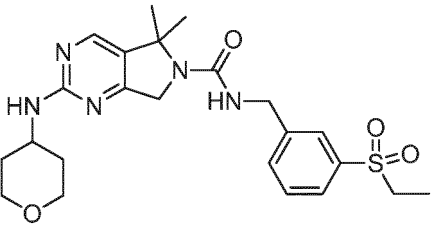
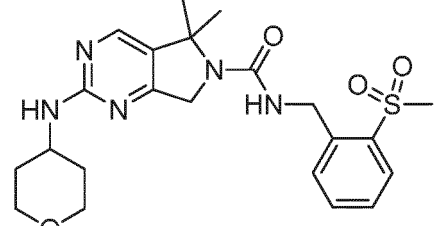
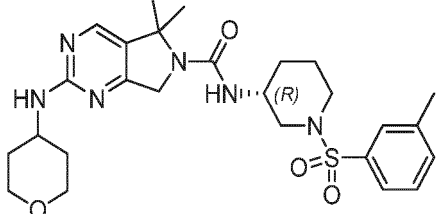
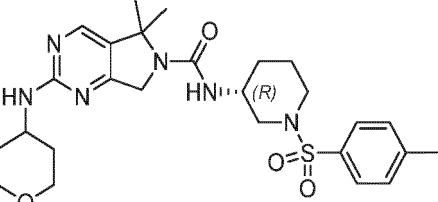
Compuesto No.	Estructura
76	
77	
78	
79	
80	

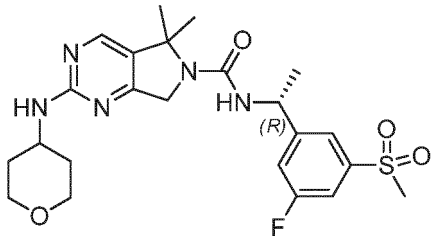
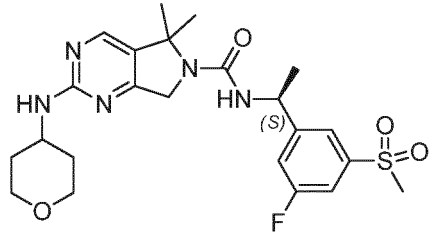
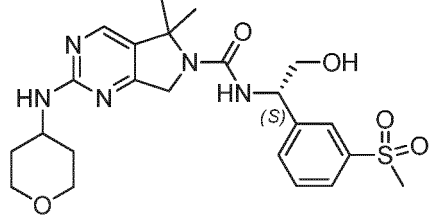
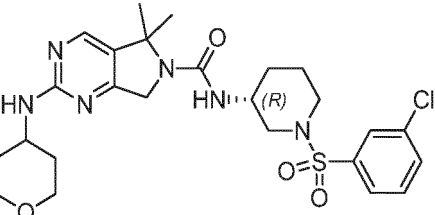
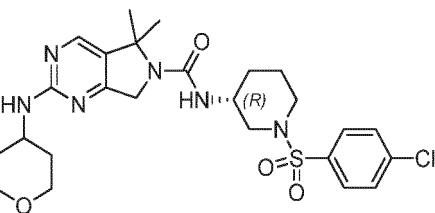
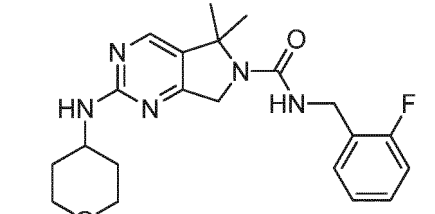
Compuesto No.	Estructura
81	
82	
83	
84	
85	

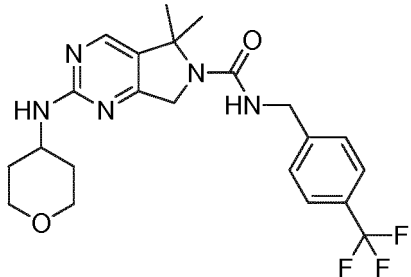
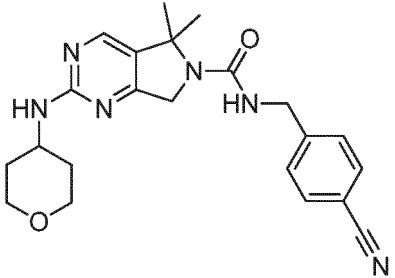
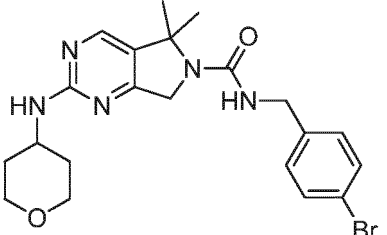
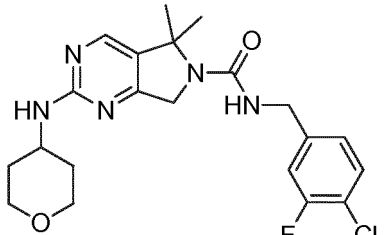
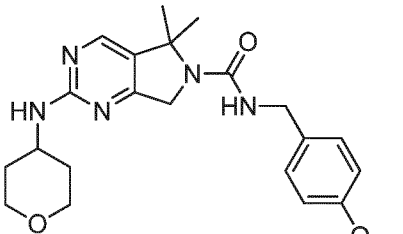
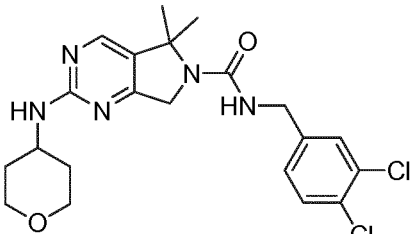
Compuesto No.	Estructura
86	
87	
88	
89	
90	
91	

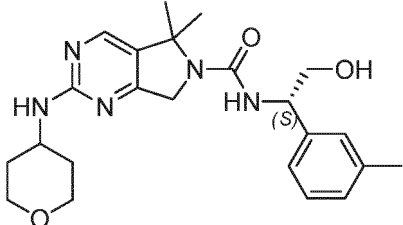
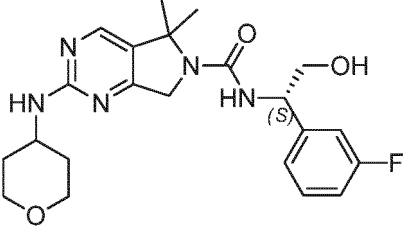
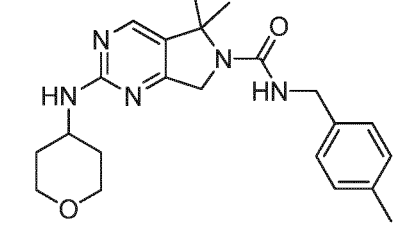
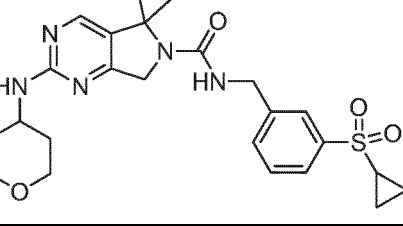
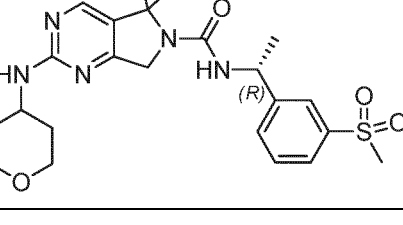
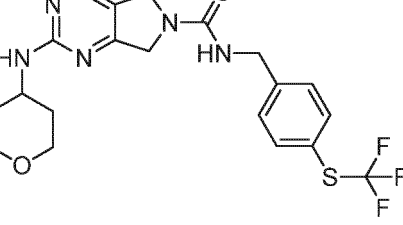
Compuesto No.	Estructura
92	
96	
99	
100	
101	
102	

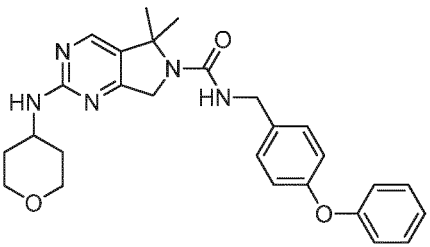
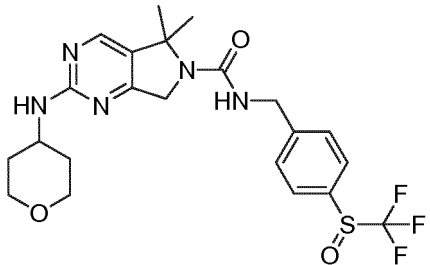
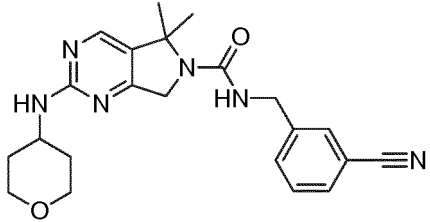
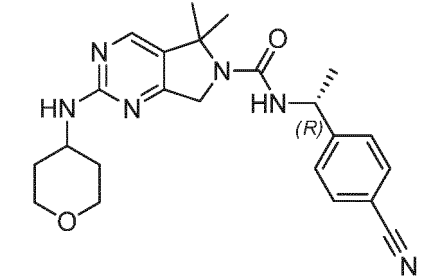
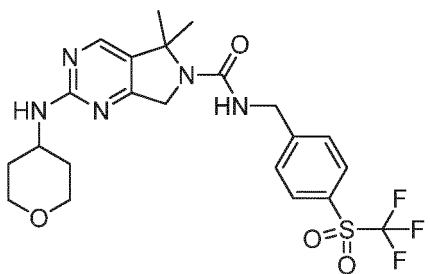
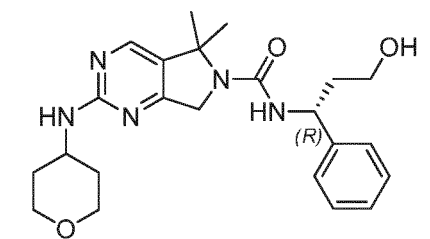
Compuesto No.	Estructura
103	
104	
105	
106	
107	
108	

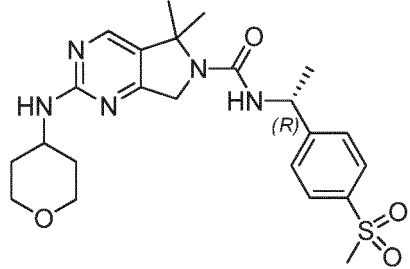
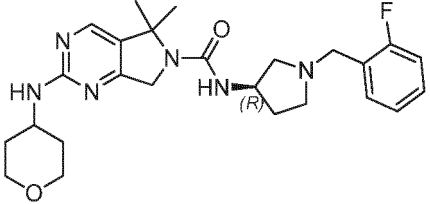
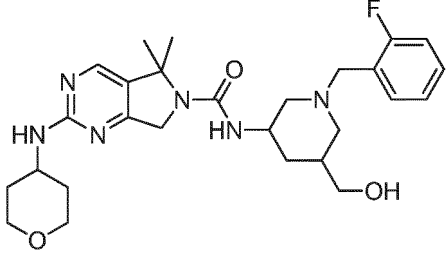
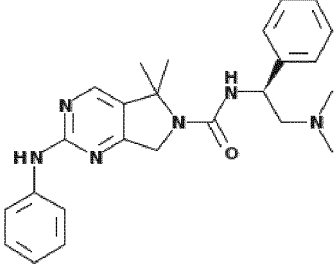
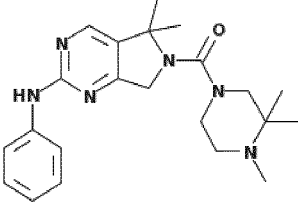
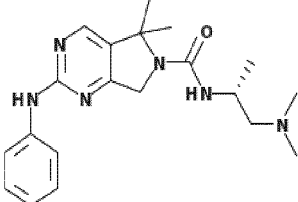
Compuesto No.	Estructura
109	
110	
111	
112	
113	
114	

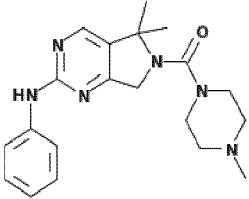
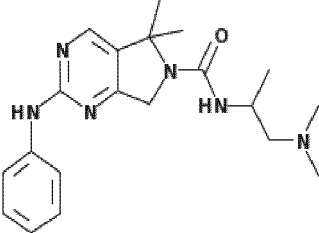
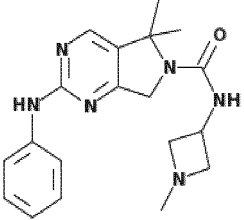
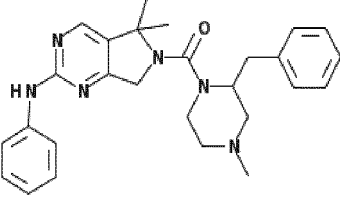
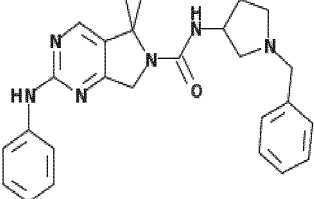
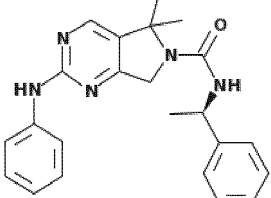
Compuesto No.	Estructura
115	
116	
117	
118	
119	
120	

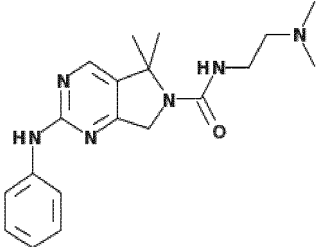
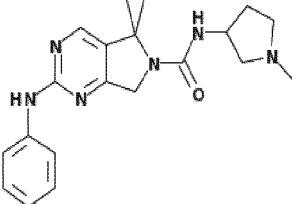
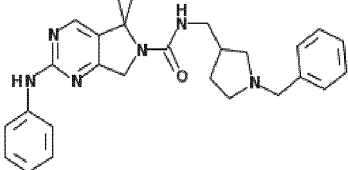
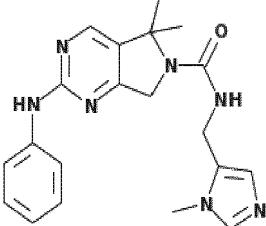
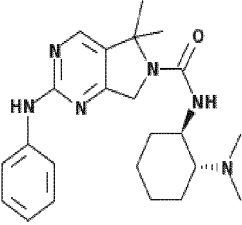
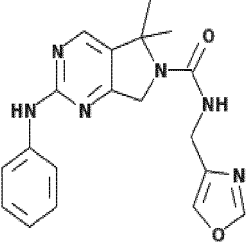
Compuesto No.	Estructura
121	
122	
123	
124	
125	
126	

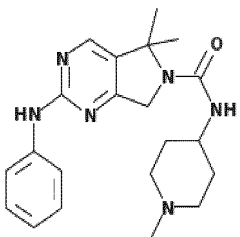
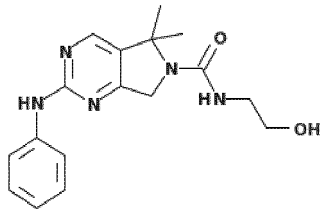
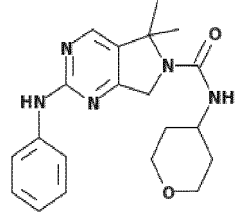
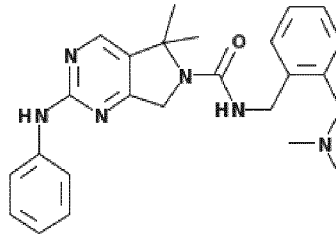
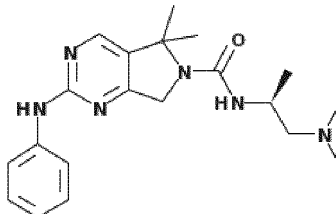
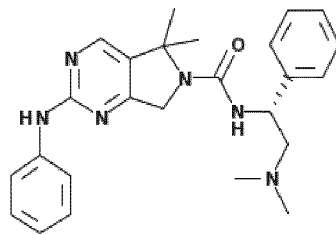
Compuesto No.	Estructura
127	
128	
129	
130	
131	
132	

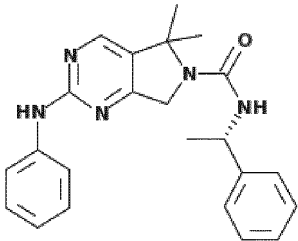
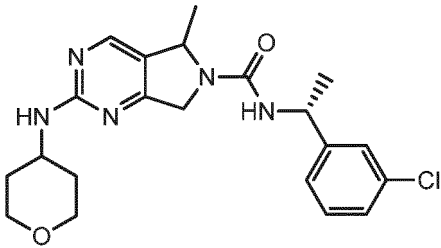
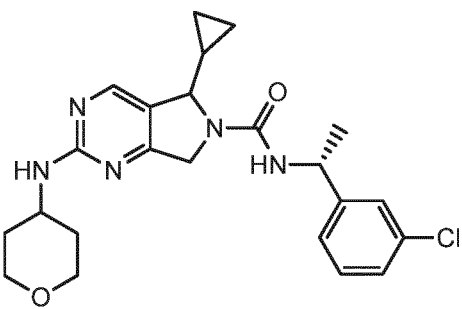
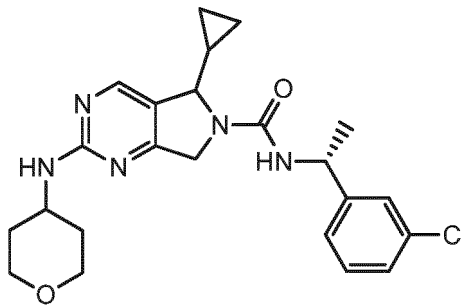
Compuesto No.	Estructura
133	
134	
135	
136	
137	
138	

Compuesto No.	Estructura
139	
146	
147	
148	
149	
150	

Compuesto No.	Estructura
151	
152	
153	
154	
155	
156	

Compuesto No.	Estructura
157	
158	
159	
160	
161	
152	

Compuesto No.	Estructura
163	
164	
165	
166	
167	
168	

Compuesto No.	Estructura
169	
170	
171	
172	

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de adenoma, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma epidérmico, carcinoma folicular, cánceres genitourinarios, glioblastoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, hepatoma, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cánceres de pulmón, tales como cáncer pulmonar microcelular o no microcelular, leucemias, tales como AML o CML, mieloma múltiple, trastornos linfoides, 10 cánceres de piel incluyendo melanoma, neuroblastoma, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, sarcoma, cáncer testicular, y cáncer de tiroides.