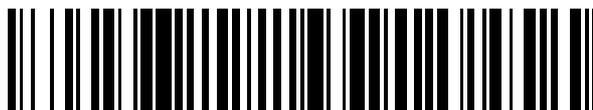


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 951**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 487/10	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 498/10	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01)	A61P 31/00	(2006.01)
C07D 411/14	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2015 PCT/US2015/024358**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15154039**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2015 E 15721378 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3126352**

54 Título: **Inhibidores de quinasas dependientes de ciclina 7 (cdk7)**

30 Prioridad:

04.04.2014 US 201461975457 P
22.09.2014 US 201462053741 P

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

06.03.2019

73 Titular/es:

SYROS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
480 Arsenal Street Suite 130
Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

SPROTT, KEVIN;
MARINEAU, JASON, J.;
SCHMIDT, DARBY;
BRADLEY, MICHAEL;
CIBLAT, STEPHANE;
SIDDIQUI, M., ARSHAD;
KABRO, ANZHELIKA;
LEBLANC, MELISSA;
LEGER, SERGE;
ROY, STEPHANIE;
WINTER, DANA, K.;
MILLER, TOM;
RIPKA, AMY y
LI, DANSU

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 702 951 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

Inhibidores de quinasas dependientes de ciclina 7 (cdk7)

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los miembros de la familia de quinasas dependientes de ciclina (CDK) desempeñan funciones reguladoras críticas en la proliferación. La CDK7, única entre las CDK de mamíferos, ha consolidado actividades de quinasa que regulan tanto el ciclo celular como la transcripción. En el citosol, la CDK7 existe como un complejo heterotrimérico y se cree
10 que funciona como una quinasa activadora de CDK1 / 2 (CAK), por lo que se requiere la fosforilación de residuos conservados en CDK1 / 2 por CDK7 para la actividad catalítica completa de CDK y la progresión del ciclo celular. En el núcleo, la CDK7 forma el núcleo de quinasa del complejo de factor de transcripción general de la ARN polimerasa (ARNP) II y se encarga de la fosforilación del dominio C-terminal (DCT) de la ARNP II, una etapa necesaria en el inicio de la transcripción génica. Juntas, las dos funciones de CDK7, es decir, la fosforilación de CAK y DCT,
15 soportan facetas críticas de la proliferación celular, el ciclo celular y la transcripción.

Se ha demostrado que la alteración de la fosforilación del DCT de la ARNP II afecta preferentemente a las proteínas con vidas medias cortas, incluidas las de la familia de las BCL-2 antiapoptóticas. Las células cancerosas han demostrado su capacidad para eludir la señalización de muerte procelular a través de la regulación positiva de los
20 miembros de la familia de las BCL-2. Por lo tanto, es probable que la inhibición de la actividad de la quinasa CDK7 humana provoque actividad antiproliferativa.

El documento WO 2005/116025 A2 describe pirimidinas sustituidas y su preparación, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso como inhibidores de una o más proteínas quinasas y, por lo tanto, su uso en el
25 tratamiento de trastornos proliferativos, trastornos virales y / u otros trastornos.

El documento WO 2013/074986 A1 describe inhibidores de la quinasa C-JUN-N-terminal.

El documento WO 2014/063068 A1 describe inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK7).
30

El descubrimiento de inhibidores selectivos de CDK7 se ha visto obstaculizado por la alta secuencia y las similitudes estructurales del dominio de la quinasa de los miembros de la familia de la CDK. Por lo tanto, existe la necesidad de descubrir y desarrollar inhibidores selectivos de CDK7. Dichos inhibidores de CKD7 son prometedores como agentes terapéuticos para el tratamiento de la LLC y otros tipos de cáncer.
35

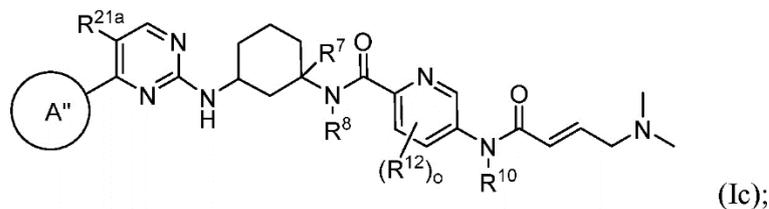
BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 es una tabla de compuestos ejemplares de Fórmula Ic.

40 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona inhibidores de una o más de la familia de proteínas CDK. La presente invención proporciona además inhibidores de CDK7, en particular inhibidores selectivos de CDK7 de Fórmula (Ic) y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros, derivados marcados
45 isotópicamente y composiciones de los mismos. La presente invención proporciona además procedimientos de uso de los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros, derivados marcados isotópicamente y composiciones de los mismos para estudiar la inhibición de CDK7 y CDK12 y / o CDK13 y dichos compuestos para su uso como agentes terapéuticos para la prevención y / o tratamiento de enfermedades asociadas con la sobreexpresión y / o actividad aberrante de CDK7 y / o CDK12 y / o
50 CDK13. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se usan para la prevención y / o el tratamiento de enfermedades proliferativas (por ejemplo, cánceres (por ejemplo, leucemia, melanoma, mieloma múltiple), neoplasias benignas, angiogénesis, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias y enfermedades autoinmunes) en un sujeto.

55 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ic):



5 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros y derivados marcados isotópicamente de los mismos, donde el Anillo A'', R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹², R^{21a} y las subvariables o de los mismos son como se definen en el presente documento.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o derivado marcado isotópicamente de los mismos y opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o un derivado marcado isotópicamente de los mismos. La composición farmacéutica puede ser útil para tratar y / o prevenir una enfermedad proliferativa o infecciosa.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ic) para su uso en el tratamiento y / o prevención de enfermedades proliferativas. Las enfermedades proliferativas ejemplares incluyen cáncer (por ejemplo, leucemia, melanoma, mieloma múltiple), neoplasias benignas, angiogénesis, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias y enfermedades autoinmunes. En otras realizaciones, la presente invención
 20 proporciona compuestos de Fórmula (Ic) para su uso en el tratamiento y / o prevención de una enfermedad infecciosa (por ejemplo, una infección viral).

25 En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ic) para su uso en la regulación negativa de la expresión de CDK7 en una muestra biológica o sujeto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ic) para su uso en la inhibición de la actividad de CDK7 en una muestra biológica o sujeto.

30 La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula (Ic) para su uso en la inhibición del crecimiento celular en una muestra biológica o sujeto.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ic) para su uso en la inducción de la apoptosis de una célula en una muestra biológica o sujeto.

35 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ic) y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros, derivados marcados isotópicamente y composiciones de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un sujeto.

40 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ic) y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros, derivados marcados isotópicamente y composiciones de los mismos para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad infecciosa en un sujeto. En ciertas realizaciones, la enfermedad infecciosa es una infección viral.

45 También se describen kits que comprenden un recipiente con un compuesto de Fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o derivado marcado isotópicamente de los mismos o una composición farmacéutica de los mismos. Los kits descritos en el presente documento también incluyen instrucciones para administrar el compuesto de Fórmula (Ic) o la sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o derivado marcado isotópicamente de los mismos o la composición farmacéutica de los mismos.

50 En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ic) para su uso en la inhibición de otras CDK, específicamente CDK12 y / o CDK13.

En el presente documento se exponen los detalles de una o más realizaciones de la invención. Otras características,

objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada, las figuras, los ejemplos y las reivindicaciones.

DEFINICIONES

5

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, el *Manual de Química y Física*, 75.^a edición, cubierta interior y los grupos funcionales específicos generalmente se definen como se describen en el presente documento. Además, los principios generales de la química orgánica, así como

10

las fracciones funcionales específicas y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5.^a edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3.^a edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

15

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace Z y E y los isómeros conformacionales Z y E. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos

20

simples, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los

25

compuestos que tienen las estructuras presentes, incluida la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido con ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

30

Cuando se prefiere un enantiómero particular, en algunas realizaciones puede proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente y también puede denominarse "ópticamente enriquecido". "Ópticamente enriquecido", como se usa en el presente documento, significa que el compuesto está formado por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas realizaciones, el compuesto se compone de al menos aproximadamente el 90 % en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones, el compuesto se compone

35

de al menos aproximadamente el 95 %, 98 % o 99 % en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar de mezclas racémicas mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica, incluida la cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o preparadas mediante síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques y col., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, y col., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

40

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, denota una fracción de hidrocarburo que puede ser de cadena lineal (es decir, no ramificado), ramificado o cíclico (incluyendo fusionado, de enlace y

45

policíclico espiro-fundido) y puede estar completamente saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono y en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno y alquino lineales o ramificados e híbridos de los mismos tales como

50

(cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquino)alqueno.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente saturado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-12, 1-10, o 1-6 átomos de carbono, denominado en el presente documento como alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₀ y alquilo C₁-C₆, respectivamente. Los

55

ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, sec-pentilo, iso-pentilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo y similares.

Los términos "alqueno" y "alquino" están reconocidos en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y de posible sustitución de los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos

60

un enlace doble o triple, respectivamente. Los grupos alqueno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, -CH = CH₂ y -CH₂CH = CH₂.

El término "alquileo" se refiere al dirradical de un grupo alquilo.

Los términos "alquenileno" y "alquinileno" se refieren a los dirradicales de un grupo alquenilo y alquinilo, respectivamente.

El término "unidad de metileno" se refiere a un grupo divalente $-CH_2-$ presente en una fracción de alquilo, alquenilo, alquinilo, alquileo, alquenileno, alquinileno o alquinileno.

10 El término "sistema de anillo carbocíclico", como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, espiro-fusionado o fusionado y / o de enlace bicíclico o policíclico, donde cada anillo está completamente saturado o contiene una o más unidades de insaturación, pero donde ningún anillo es aromático.

15 El término "carbociclilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo carbocíclico. Los grupos carbociclilo representativos incluyen grupos cicloalquilo (por ejemplo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares) y grupos cicloalquenilo (por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclopentadienilo y similares).

20 El término "sistema de anillo aromático" está reconocido en la técnica y se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o policíclico, donde al menos un anillo es aromático.

25 El término "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático. Los grupos arilo representativos incluyen sistemas de anillo totalmente aromáticos, tales como fenilo, naftilo y antraceno y sistemas de anillo donde un anillo de carbono aromático se fusiona con uno o más anillos de carbono no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo o tetrahidronaftilo y similares.

30 El término "sistema de anillo heteroaromático" está reconocido en la técnica y se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico donde al menos un anillo es aromático y comprende un heteroátomo; y donde ningún otro anillo es heterociclilo (como se define más adelante). En ciertos casos, un anillo que es aromático y comprende un heteroátomo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente en dicho anillo.

35 El término "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo heteroaromático. Los grupos heteroarilo representativos incluyen sistemas de anillo donde (i) cada anillo comprende un heteroátomo y es aromático, por ejemplo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo; (ii) cada anillo es aromático o carbociclilo, al menos un anillo aromático comprende un heteroátomo y al menos otro anillo es un anillo de hidrocarburo o, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, pirido [2,3-b]-1,4-oxazina-3(4H)-one, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo; y (iii) cada anillo es aromático o carbociclilo, y al menos un anillo aromático comparte un heteroátomo cabeza de puente con otro anillo aromático, por ejemplo, 4H-quinolizínilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo es un anillo monocíclico o bicíclico, donde cada uno de dichos anillos contiene 5 o 6 átomos del anillo donde 1, 2, 3 o 4 de dichos átomos del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de entre N, O y S.

45 El término "sistema de anillo heterocíclico" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos o fusionados, espiro-fusionados y / o de enlace bicíclico y policíclico, donde al menos un anillo está saturado o parcialmente insaturado (pero no aromático) y comprende un heteroátomo. Un sistema de anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede ser opcionalmente sustituido.

50 El término "heterociclilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo heterocíclico. Los heterociclilos representativos incluyen sistemas de anillo en los que (i) cada anillo es no aromático y al menos un anillo comprende un heteroátomo, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperidinilo, piperidinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinucidinilo; (ii) al menos un anillo no es aromático y comprende un heteroátomo y al menos otro anillo es un anillo de carbono aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; y (iii) al menos un anillo no es aromático y comprende un heteroátomo y al menos otro anillo es aromático y comprende un heteroátomo, por ejemplo, 3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridina y 1,2,3,4-tetrahidro-2,6-naftiridina. En ciertas realizaciones, el heterociclilo es un anillo monocíclico o bicíclico, donde cada uno de dichos anillos contiene 3-7 átomos de anillo donde 1, 2, 3 o 4 de dichos átomos de anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente de entre N, O y S.

El término "heterociclilo saturado" se refiere a un radical de sistema de anillo heterocíclico donde cada anillo está saturado, por ejemplo, tetrahidrofurano, tetrahydro-2H-pirano, pirrolidina, piperidina y piperazina.

5 "Parcialmente insaturado" se refiere a un grupo que incluye al menos un enlace doble o triple. Un sistema de anillo "parcialmente insaturado" también pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir grupos aromáticos (por ejemplo, grupos arilo o heteroarilo) tal como se define en el presente documento. Asimismo, "saturado" se refiere a un grupo que no contiene un enlace doble o triple, es decir, contiene solo enlaces simples.

10

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener fracciones "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada son reemplazados por un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituida por más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes contempladas en esta invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en el presente documento.

20

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" (como un alquilo, alqueno, alquino, alqueno, alqueno, alqueno o el átomo de carbono de un carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo) son independientemente deuterio; halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^o$; $-(CH_2)_{0-4}OR^o$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$ (donde "Ph" es fenilo), que puede ser sustituido por R^o ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede ser sustituido por R^o ; $-CH = CHPh$, que puede ser sustituido por $-R^o$; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)C(S)NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$; $-C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)-N(R^o)-S(O)_2-R^o$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-SC(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$; $-C(S)NR^o_2$; $-C(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$; $-C(O)N(OR^o)R^o$; $-C(O)C(O)R^o$; $-C(O)CH_2C(O)R^o$; $-C(NOR^o)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$; $-S(O)_2NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$; $-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$; $-N(R^o)S(O)_2R^o$; $-N(OR^o)R^o$; $-C(NH)NR^o_2$; $-P(O)_2R^o$; $-P(O)R^o_2$; $-OP(O)R^o_2$; $-OP(O)(OR^o)_2$; $-SiR^o_3$; $-(alqueno lineal o ramificado C_{1-4})O-N(R^o)_2$; o $-(alqueno lineal o ramificado C_{1-4})C(O)ON(R^o)_2$, donde cada R^o puede ser sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, deuterio, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre o, a pesar de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R^o , tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo monocíclico o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede ser sustituido como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R^o (o el anillo formado al tomar dos ocurrencias independientes de R^o junto con sus átomos intermedios), son independientemente deuterio, halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^o$, $-(haloR^o)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^o$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^o)_2$; $-O(haloR^o)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^o$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^o$, $-(CH_2)_{0-2}SR^o$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^o$, $-(CH_2)_{0-2}NR^o_2$, $-NO_2$, $-SiR^o_3$, $-OSiR^o_3$, $-C(O)SR^o$, $-(alqueno C_{1-4}$ lineal o ramificado) $C(O)OR^o$, o $-SSR^o$ donde cada R^o está sin sustituir o cuando está precedido por "halo" es sustituido por uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de entre alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo de 5-6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R^o incluyen = O y = S.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: = O, = S, = NNR^o_2 , = $NNHC(O)R^o$, = $NNHC(O)OR^o$, = $NNHS(O)_2R^o$, = NR^o , = NOR^o , $-O(C(R^o)_2)_{2-3}O-$ o $-S(C(R^o)_2)_{2-3}S-$, donde cada ocurrencia independiente de R^o se selecciona de entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede ser sustituido como se define a continuación, o un anillo de 5-6 miembros sin sustituir, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^o_2)_{2-3}O-$, donde cada ocurrencia independiente de R^o se selecciona de entre hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede ser sustituido como se define a continuación o un anillo de 5-6 miembros sin sustituir, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados

60

independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R* incluyen deuterio, halógeno, -R*, -(haloR*), -OH, -OR*, -O(haloR*), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR*, -NH₂, -NHR*, -NR*₂ o -NO₂, donde cada R* está sin sustituir o donde al estar precedido por "halo" es sustituido solo por uno o más halógenos, y es independientemente alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph o un anillo de 5-6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen -R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†], -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂ o N(R[†])S(O)₂R[†]; donde cada R[†] es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ que puede ser sustituido como se define a continuación, -OPh no sustituido o un anillo de 5-6 miembros no sustituido, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre o, a pesar de la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R[†] tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo no sustituido, de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado o arilo monocíclico o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R[†] son independientemente deuterio, halógeno, -R*, -(haloR*), -OH, -OR*, -O(haloR*), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR*, -NH₂, -NHR*, -NR*₂ o -NO₂, donde cada R* está sin sustituir o donde al estar precedido por "halo" es sustituido solo por uno o más halógenos, y es independientemente alifático C₁₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph o un anillo de 5-6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (flúor, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) o yodo (yodo, -I).

El término "una o más unidades de metileno del alquileo, alqueniilo o alquiniilo son reemplazadas opcionalmente por -O-, -S-, -S(=O)₂ o -NR^x-" tal como se usa en el presente documento significa que ninguna, una, más de una o todas las unidades de metileno presentes pueden ser reemplazadas de este modo. Así, por ejemplo, las fracciones, -O-, -S- y -NR^x- se incluyen en esta definición porque en cada caso representan un alquileo C₁ (es decir, metileno) reemplazado por -O-, -S- o -NR^x-, respectivamente.

También debe entenderse que la referencia a una variable o subvariable en la Fórmula I o la Fórmula II (por ejemplo, R², R³ o R⁴) siendo "un alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido y un alqueniilo o alquiniilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, donde una o más unidades de metileno del alquileo, alqueniilo o alquiniilo son reemplazadas opcional e independientemente por -O-, -S- o -N(R⁶)- o -S(O)₂-" solo pretende abarcar combinaciones químicamente estables de sustituciones y reemplazos opcionales.

Como se usa en el presente documento, el término "grupo saliente" tiene su significado habitual en la técnica de la química orgánica sintética y se refiere a un átomo o un grupo que puede ser desplazado por un nucleófilo. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, halógeno (tal como F, Cl, Br o I (yodo)), alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alquilcarbonilo (por ejemplo, acetilo), arilcarbonilo, arilo, metilo, N, O-dimetilhidroxilamino, pirolo y haloformatos. En algunos casos, el grupo saliente es un éster de ácido sulfónico, como toluenosulfonato (tosilato, -OTs), metanosulfonato (mesilato, -OMs), *p*-bromobenzenosulfonilo (brosilato, -OBs) o trifluorometanosulfonato (triflato, -OTf). En algunos casos, el grupo saliente es un brosilato, como *p*-bromobenzenosulfonilo. En algunos casos, el grupo saliente es un nosilato, como 2-nitrobenzenosulfonilo. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo que contiene sulfonato. En algunas realizaciones, el grupo saliente es un grupo tosilato. El grupo saliente también puede ser un óxido de fosfina (por ejemplo, formado durante una reacción de Mitsunobu) o un grupo saliente interno tal como un epóxido o un sulfato cíclico. Otros ejemplos no limitantes de grupos salientes son agua, amoníaco, alcoholes, fracciones de éteres, fracciones de tioéteres, haluros de zinc, fracciones de magnesio, sales de diazonio y fracciones de cobre.

Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen con más detalle en la descripción detallada, las figuras, los ejemplos y las reivindicaciones. La invención no pretende limitarse de ninguna manera al listado de sustituyentes ejemplares anterior.

55

Otras definiciones

Las siguientes definiciones son términos más generales utilizados en la presente solicitud:

60 Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de

humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una relación razonable de beneficio / riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables son conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge y *col.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formado por ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o por ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros procedimientos conocidos en la técnica tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanfor, alcanfor sulfonato, citrato, ciclopentilpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y sales $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4^-$. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y amina formados mediante contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y arilsulfonato.

El término "solvato" se refiere a las formas del compuesto que están asociadas con un solvente, generalmente por una reacción de solvolisis. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, metanol, etanol, ácido acético, DMSO, THF, éter dietílico y similares. Los compuestos de Fórmula (Ic) se pueden preparar, por ejemplo, en forma cristalina, y pueden solvatar. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables e incluyen además solvatos estequiométricos y solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos solubles en fase de solución y aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

El término "hidrato" se refiere a un compuesto que está asociado con el agua. Típicamente, el número de moléculas de agua contenidas en un hidrato de un compuesto está en una relación definida con respecto al número de las moléculas del compuesto en el hidrato. Por lo tanto, un hidrato de un compuesto se puede representar, por ejemplo, mediante la fórmula general $R \cdot x H_2O$, donde R es el compuesto y donde x es un número mayor que 0. Un compuesto dado puede formar más de un tipo de hidratos, incluidos, por ejemplo, monohidratos (x es 1), hidratos inferiores (x es un número mayor que 0 y menor que 1, por ejemplo, hemihidratos ($R \cdot 0.5 H_2O$)) y polihidratos (x es un número mayor que 1, por ejemplo, dihidratos ($R \cdot 2 H_2O$) y hexahidratos ($R \cdot 6 H_2O$)).

El término "tautómeros" se refiere a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, las enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci y nitro de fenilnitrometano que también se forman por tratamiento con ácido o base.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero se puede caracterizar por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog o por la manera en que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levorrotatoria (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Un "sujeto" para el cual se contempla la administración incluye, pero no se limita a, humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, infante, niño, adolescente) o un adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor) y / u otros animales no humanos, por ejemplo, mamíferos (por ejemplo, primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus); mamíferos comercialmente relevantes tales como ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y / o perros) y aves (por ejemplo, aves comercialmente relevantes como pollos, patos, gansos y / o pavos). En ciertas realizaciones, el animal es un mamífero. El animal puede ser un macho o una hembra y en cualquier etapa de desarrollo. Un animal no humano puede ser un animal transgénico.

Los términos "administrar", "administrando" o "administración", como se usan en el presente documento, se refieren a implantar, absorber, ingerir, inyectar, inhalar o introducir de otro modo un compuesto de la invención o una composición farmacéutica de los mismos.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio o inhibir el progreso de una "condición patológica" (por ejemplo, una enfermedad, trastorno o condición o uno o más signos o síntomas de los mismos) descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, "tratamiento", "tratar" y "tratando" requieren que se hayan desarrollado o se hayan observado signos o síntomas del trastorno o afección de la enfermedad. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad o afección. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, a la luz de una historia de síntomas y / o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para retrasar o prevenir la recurrencia.

Como se usa en el presente documento, los términos "afección", "enfermedad" y "trastorno" se usan de manera intercambiable.

Una "cantidad efectiva" de un compuesto de Fórmula (Ic) se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada, es decir, tratar la afección. Como apreciarán los expertos en la técnica, la cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (Ic) puede variar dependiendo de factores tales como el punto final biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la afección que se trata, el modo de administración y la edad y salud del sujeto. Una cantidad efectiva abarca el tratamiento terapéutico y profiláctico. Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención puede reducir la carga del tumor o detener el crecimiento o la propagación de un tumor.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de Fórmula (Ic) es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la afección. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para minimizar uno o más síntomas asociados con la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la afección. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de la afección o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto de Fórmula (Ic) es una cantidad suficiente para prevenir una afección o uno o más síntomas asociados con la afección o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio terapéutico en la prevención de la afección. El término "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Una "enfermedad proliferativa" se refiere a una enfermedad que se produce debido a un crecimiento o extensión anormales por la multiplicación de las células (Walker, *Cambridge Dictionary of Biology*; Cambridge University Press: Cambridge, Reino Unido, 1990). Una enfermedad proliferativa puede estar asociada con: 1) la proliferación patológica de células normalmente quiescentes; 2) la migración patológica de las células desde su ubicación normal (por ejemplo, metástasis de células neoplásicas); 3) la expresión patológica de enzimas proteolíticas tales como las metaloproteinasas de matriz (por ejemplo, colagenasas, gelatinasas y elastasas); o 4) la angiogénesis patológica como en la retinopatía proliferativa y la metástasis tumoral. Las enfermedades proliferativas ejemplares incluyen cánceres (es decir, "neoplasias malignas"), neoplasias benignas, angiogénesis, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinflamatorias y enfermedades autoinmunes.

Los términos "neoplasia" y "tumor" se usan aquí de manera intercambiable y se refieren a una masa anormal de tejido donde el crecimiento de la masa supera y no está coordinado con el crecimiento de un tejido normal. Una neoplasia o tumor puede ser "benigno" o "maligno", según las siguientes características: grado de diferenciación celular (incluida la morfología y la funcionalidad), tasa de crecimiento, invasión local y metástasis. Una "neoplasia benigna" generalmente está bien diferenciada, tiene un crecimiento característicamente más lento que una neoplasia maligna y permanece localizada en el sitio de origen. Además, una neoplasia benigna no tiene la capacidad de infiltrarse, invadir o hacer metástasis en sitios distantes. Las neoplasias benignas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, lipoma, condroma, adenomas, acrocordón, angiomas seniles, queratosis seborreicas, lentigos e hiperplasias sebáceas. En algunos casos, ciertos tumores "benignos" pueden dar lugar más tarde a neoplasias malignas, que pueden resultar de cambios genéticos adicionales en una subpoblación de las células neoplásicas del tumor, y estos tumores se denominan "neoplasias pre-malignas". Una neoplasia pre-maligna ejemplar es un teratoma. En cambio, una "neoplasia maligna" es generalmente poco diferenciada (anaplasia) y tiene un crecimiento característico rápido acompañado de una infiltración progresiva, invasión y destrucción del tejido circundante. Además, una neoplasia maligna generalmente tiene la capacidad de desarrollar metástasis en sitios distantes.

Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a una neoplasia maligna (*Stedman's Medical Dictionary*, 25.^a edición; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Filadelfia, 1990). Los cánceres ejemplares incluyen, pero no se limitan a, neuroma acústico; adenocarcinoma; cáncer de la glándula adrenal; cáncer anal; angiosarcoma (por ejemplo, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, hemangiosarcoma); cáncer de apéndice; gammapatía monoclonal benigna; cáncer biliar (por ejemplo, colangiocarcinoma); cáncer de vejiga; cáncer de mama (por ejemplo, adenocarcinoma de mama, carcinoma papilar de mama, cáncer de mama, carcinoma medular de mama); cáncer cerebral (por ejemplo, meningioma, glioblastomas, glioma (por ejemplo, astrocitoma, oligodendroglioma), meduloblastoma); cáncer de bronquios; tumor carcinoide; cáncer cervical (por ejemplo, adenocarcinoma cervical); coriocarcinoma; cordoma; craneofaringioma; cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer rectal, adenocarcinoma colorrectal); cáncer de tejido conectivo; carcinoma epitelial; ependimoma; endoteliosarcoma (por ejemplo, sarcoma de Kaposi, sarcoma hemorrágico idiopático múltiple); cáncer de endometrio (por ejemplo, cáncer uterino, sarcoma uterino); cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma del esófago, adenocarcinoma de Barrett); sarcoma de Ewing; cáncer ocular (por ejemplo, melanoma intraocular, retinoblastoma); hipereosinofilia familiar; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (por ejemplo, adenocarcinoma de estómago); tumor del estroma gastrointestinal (GIST); cáncer de células germinales; cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer oral (por ejemplo, carcinoma de células escamosas orales), cáncer de garganta (por ejemplo, cáncer de laringe, cáncer de faringe, cáncer de nasofaringe, cáncer de orofaringe)); cánceres hematopoyéticos (por ejemplo, leucemia como leucemia linfocítica aguda (LLA) (por ejemplo, LLA de células B, LLA de células T), leucemia mieloide aguda (LMA) (por ejemplo, LMA de células B, LMA de células T), leucemia mieloide crónica (LMC) (por ejemplo, LMC de células B, LMC de células T) y leucemia linfocítica crónica (LLC) (por ejemplo, LLC de células B, LLC de células T)); linfoma como el linfoma de Hodgkin (LH) (por ejemplo, LH de células B, LH de células T) y el linfoma no de Hodgkin (LNH) (por ejemplo, LN H de células B como el linfoma difuso de células grandes (LDCG) (por ejemplo, linfoma de células B difuso grande), linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico pequeño (LLC / SLL), linfoma de células del manto (LCM), linfomas de células B de zona marginal (por ejemplo, linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), linfoma de células B de zona marginal nodal, linfoma de células B de zona marginal esplénica), linfoma primario mediastínico de células B, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmocítico (es decir, macroglobulinemia de Waldenström), leucemia de células pilosas (HCL), linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma linfoblástico de precursores B y linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) y LN H de células T como el linfoma / leucemia linfoblástico de precursores T, linfoma de células T periféricas (LCTP) (por ejemplo, linfoma de células T cutáneas (LCTC) (por ejemplo, micosis fungoide, síndrome de Sezary), linfoma angioinmunoblástico de células T, linfoma de células T extranodal asesino natural, linfoma de células T tipo enteropatía, linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea y linfoma anaplásico de células grandes); una mezcla de uno o más linfomas / leucemias como se ha descrito anteriormente; y mieloma múltiple (MM), enfermedad de cadena pesada (por ejemplo, enfermedad de cadena alfa, enfermedad de cadena gamma, enfermedad de cadena mu); hemangioblastoma; cáncer de hipofaringe; tumores inflamatorios miofibroblásticos; amiloidosis inmunocítica; cáncer de riñón (por ejemplo, nefroblastoma, también conocido como tumor de Wilms, carcinoma de células renales); cáncer de hígado (por ejemplo, cáncer hepatocelular (CHC), hepatoma maligno); cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), adenocarcinoma de pulmón); leiomiomas (LMS); mastocitosis (por ejemplo, mastocitosis sistémica); cáncer muscular; síndrome mielodisplásico (SMD); mesotelioma; trastorno mieloproliferativo (TMP) (por ejemplo, policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (TE), metaplasia mieloide agnógena (MMA), también conocida como mielofibrosis (MF), mielofibrosis idiopática crónica, leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia neutrofilica crónica (LNC), síndrome hipereosinofílico (SHE)); neuroblastoma; neurofibroma (por ejemplo, neurofibromatosis (NF) tipo 1 o tipo 2, schwannomatosis); cáncer neuroendocrino (por ejemplo, tumor neuroendocrino gastroenteropancreático (GEP-NET), tumor carcinoide); osteosarcoma (por ejemplo, cáncer de

- hueso); cáncer de ovario (por ejemplo, cistoadenocarcinoma, carcinoma embrionario de ovario, adenocarcinoma de ovario); adenocarcinoma papilar; cáncer pancreático (por ejemplo, adenocarcinoma pancreático, neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN), tumores de células de los islotes); cáncer de pene (por ejemplo, enfermedad de Paget del pene y el escroto); pinealoma; tumor neuroectodérmico primitivo (TNP); neoplasia de células plasmáticas; síndromes paraneoplásicos; neoplasias intraepiteliales; cáncer de próstata (por ejemplo, adenocarcinoma de próstata); cáncer rectal; rabdomiosarcoma; cáncer de glándula salival; cáncer de piel (por ejemplo, carcinoma de células escamosas (CCE), queratoacantoma (QA), melanoma, carcinoma de células basales (CCB)); cáncer de intestino delgado (por ejemplo, cáncer de apéndice); sarcoma de tejidos blandos (por ejemplo, histiocitoma fibroso maligno (HFM), liposarcoma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP), condrosarcoma, fibrosarcoma, mixosarcoma);
- 5
- 10 carcinoma de la glándula sebácea; cáncer del intestino delgado; carcinoma de las glándulas sudoríparas; sinovioma; cáncer testicular (por ejemplo, seminoma, carcinoma embrionario testicular); cáncer de tiroides (por ejemplo, carcinoma papilar de tiroides (CPT), cáncer medular de tiroides); cáncer de uretra; cáncer vaginal y cáncer de vulva (por ejemplo, enfermedad de Paget de la vulva).
- 15 El término "angiogénesis" se refiere a la formación y al crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis normal ocurre en el cuerpo sano de un sujeto para curar heridas y para restaurar el flujo sanguíneo de los tejidos después de una lesión. El cuerpo sano controla la angiogénesis a través de diversos medios, por ejemplo, factores de crecimiento estimulantes de la angiogénesis e inhibidores de la angiogénesis. Muchos estados patológicos, como el cáncer, la ceguera diabética, la degeneración macular relacionada con la edad, la artritis reumatoide y la psoriasis,
- 20 se caracterizan por una angiogénesis anormal (es decir, aumentada o excesiva). La angiogénesis anormal se refiere a la angiogénesis mayor que la de un cuerpo normal, especialmente la angiogénesis en un adulto no relacionado con la angiogénesis normal (por ejemplo, la menstruación o la cicatrización de heridas). La angiogénesis anormal puede proporcionar nuevos vasos sanguíneos que alimentan tejidos enfermos y / o destruyen tejidos normales, y en el caso del cáncer, los nuevos vasos pueden permitir que las células tumorales escapen a la circulación y se alojen
- 25 en otros órganos (metástasis tumorales).

Como se usa en el presente documento, una "enfermedad inflamatoria" se refiere a una enfermedad causada por, que resulta de, o que resulta en inflamación. El término "enfermedad inflamatoria" también puede referirse a una reacción inflamatoria desregulada que causa una respuesta exagerada por parte de los macrófagos, granulocitos y /

30 o linfocitos T que producen daños anormales en los tejidos y / o muerte celular. Una enfermedad inflamatoria puede ser una afección inflamatoria aguda o crónica y puede ser resultado de infecciones o causas no infecciosas. Las enfermedades inflamatorias incluyen, sin limitación, aterosclerosis, arteriosclerosis, trastornos autoinmunes, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática (PMR), artritis gotosa, artritis degenerativa, tendinitis, bursitis, psoriasis, fibrosis quística, artrosteitis, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren, arteritis de células

35 gigantes, esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia), espondilitis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, pénfigo, penfigoide, diabetes (por ejemplo, Tipo I), miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Goodpasture, enfermedad mixta del tejido conectivo, colangitis esclerosante, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, anemia perniciosa, dermatosis inflamatoria, neumonía intersticial usual (NIU), asbestosis, silicosis, bronquiectasia, beriliosis, talcosis, pneumoconiosis, sarcoidosis,

40 neumonía intersticial descamativa, neumonía intersticial linfática, neumonía intersticial de células gigantes, neumonía intersticial celular, alveolitis alérgica extrínseca, granulomatosis de Wegener y formas relacionadas de angiitis (arteritis temporal y poliarteritis nodosa), dermatosis inflamatorias, hepatitis, reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado (por ejemplo, dermatitis de hiedra venenosa), neumonía, inflamación del tracto respiratorio, síndrome de dificultad respiratoria en adultos (SDRA), encefalitis, reacciones de hipersensibilidad inmediata, asma,

45 fiebre del heno, alergias, anafilaxia aguda, fiebre reumática, glomerulonefritis, pielonefritis, celulitis, cistitis, colecistitis crónica, isquemia (lesión isquémica), lesión por reperfusión, rechazo de aloinjerto, rechazo de injerto contra injerto, apendicitis, arteritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, corioamnionitis, conjuntivitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, ileítis, iritis, laringitis, mielitis, miocarditis, nefritis, onfalitis, ooforitis,

50 orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, testitis, amigdalitis, uretritis, urocistitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, vulvovaginitis, angitis, bronquitis crónica, osteomielitis, neuritis óptica, arteritis temporal, mielitis transversa, fasciitis necrosante y enterocolitis necrosante.

55 Como se usa en el presente documento, una "enfermedad autoinmune" se refiere a una enfermedad que surge de una respuesta inmune inapropiada del cuerpo de un sujeto contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo. En otras palabras, el sistema inmunológico confunde una parte del cuerpo con un patógeno y ataca sus propias células. Esto puede estar restringido a ciertos órganos (por ejemplo, en la tiroiditis autoinmune) o involucrar un tejido particular en diferentes lugares (por ejemplo, la enfermedad de Goodpasture que puede afectar

60 la membrana basal tanto en el pulmón como en el riñón). El tratamiento de las enfermedades autoinmunes es típicamente con inmunosupresión, por ejemplo, medicamentos que disminuyen la respuesta inmune. Las

enfermedades autoinmunes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, vasculitis necrosante, linfadenitis, peri-artritis nodosa, eritematosis sistémica del lupus, reumatoide, artritis, artritis psoriásica, eritematosis sistémica del lupus, psoriasis, colitis ulcerosa, esclerosis sistémica, dermatomiositis / polimiositis, síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos, esclerodermia, pénfigo vulgar, vasculitis asociada a ANCA (por ejemplo, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica), uveítis, síndrome de Sjogren, enfermedad de Crohn, síndrome de Reiter, espondilitis anquilosante, artritis de Lyme, síndrome de Guillain-Barre, tiroiditis de Hashimoto y miocardiopatía.

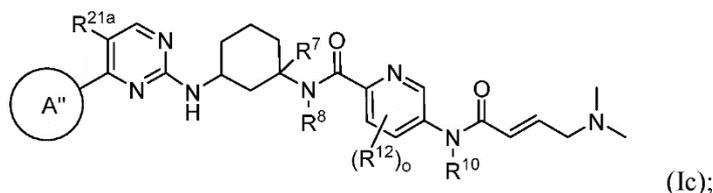
El término "enfermedad autoinflamatoria" se refiere a una categoría de enfermedades que son similares pero diferentes de las enfermedades autoinmunes. Las enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes comparten características comunes, porque ambos grupos de trastornos se producen cuando el sistema inmunológico ataca los tejidos de un sujeto y aumenta la inflamación. En las enfermedades autoinflamatorias, el sistema inmune innato de un sujeto causa inflamación por razones desconocidas. El sistema inmune innato reacciona a pesar de nunca haber encontrado autoanticuerpos o antígenos en el sujeto. Los trastornos autoinflamatorios se caracterizan por episodios intensos de inflamación que dan lugar a dichos síntomas como fiebre, erupción o inflamación articular. Estas enfermedades también conllevan el riesgo de amiloidosis, una acumulación potencialmente fatal de una proteína de la sangre en órganos vitales. Las enfermedades autoinflamatorias incluyen, pero no se limitan a, fiebre mediterránea familiar (FMF), enfermedad inflamatoria multisistémica de aparición neonatal (NOMID), síndrome periódico asociado al receptor (TRAPS) del factor de necrosis tumoral (FNT), deficiencia del antagonista del receptor de interleuquina-1 (DIRA) y la enfermedad de Behçet.

El término "muestra biológica" se refiere a cualquier muestra que incluya muestras de tejido (como secciones de tejido y biopsias con aguja de un tejido); muestras de células (por ejemplo, frotis citológicos (como frotis de Pap o de sangre) o muestras de células obtenidas por microdissección); muestras de organismos completos (como muestras de levaduras o bacterias); o fracciones, fragmentos u orgánulos celulares (tales como los obtenidos lisando las células y separando sus componentes por centrifugación o por otro procedimiento). Otros ejemplos de muestras biológicas incluyen sangre, suero, orina, semen, materia fecal, líquido cefalorraquídeo, líquido intersticial, moco, lágrimas, sudor, pus, tejido de biopsia (por ejemplo, obtenido mediante una biopsia quirúrgica o biopsia con aguja), aspirados de pezón, leche, fluido vaginal, saliva, hisopos (como hisopos bucales) o cualquier material que contenga biomoléculas que se derive de una primera muestra biológica. Las muestras biológicas también incluyen aquellas muestras biológicas que son transgénicas, como ovocitos transgénicos, células espermáticas, blastocistos, embriones, fetos, células donantes o núcleos celulares.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

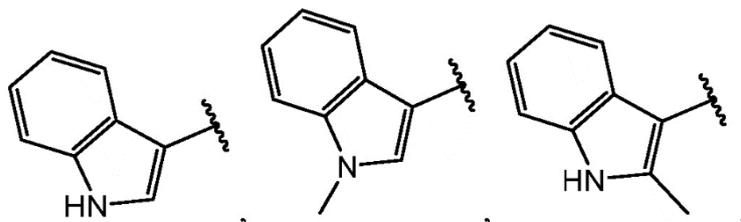
Compuestos

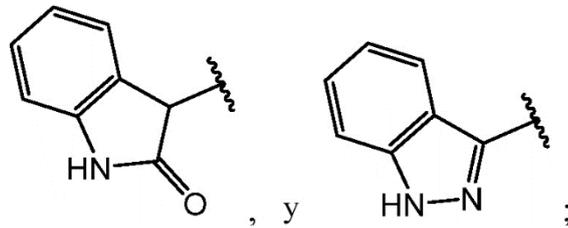
1. En un aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos de Fórmula (Ic):



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o derivado marcado isotópicamente de los mismos, donde:

el anillo A'' se selecciona de entre

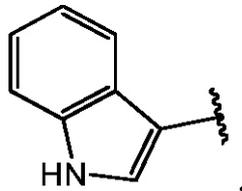




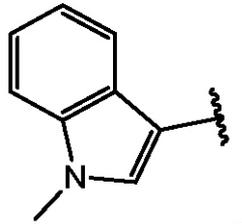
5 cada uno de R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente de entre hidrógeno y metilo; R^{21a} se selecciona de entre -Cl, -CN, -CF₃, -CH₃ y -CH₂CH₃; cada R^{12} , si está presente, es independientemente halo; y o es 0, 1, 2 o 3.

En ciertas realizaciones, en la presente invención se proporcionan compuestos de Fórmula (Ic) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

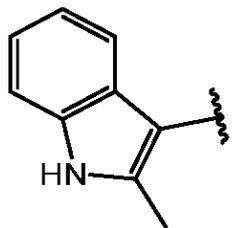
10 En ciertas realizaciones, el anillo A es



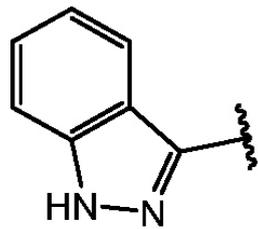
En otro aspecto de estas realizaciones, el anillo A es



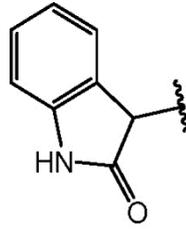
En otro aspecto de estas realizaciones, el anillo A es



En ciertas realizaciones, el anillo A es

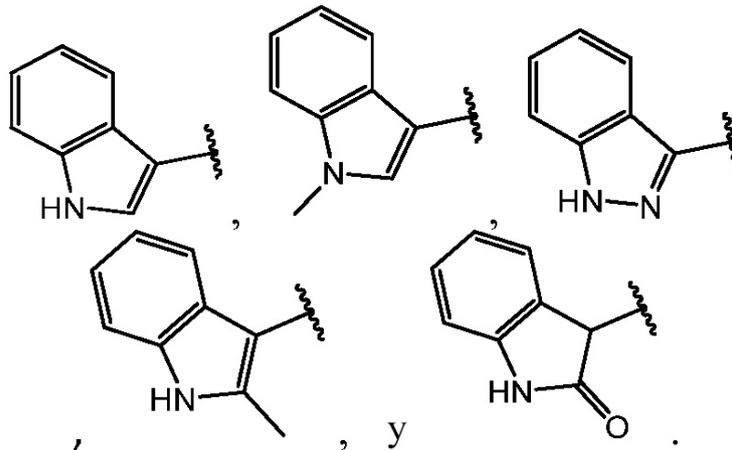


En ciertas realizaciones, el anillo A es



En ciertas realizaciones, el anillo A se selecciona de entre:

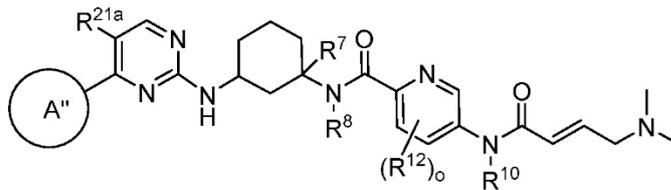
5



Aunque, como se ha indicado anteriormente, varias realizaciones y aspectos de la misma para una variable en la
 10 Fórmula (I) se pueden seleccionar de un grupo de fracciones químicas, la invención también abarca como realizaciones adicionales y aspectos de la misma, situaciones en las que dicha variable es: a) seleccionada de entre cualquier subconjunto de fracciones químicas en dicho grupo; y b) cualquier miembro simple de dicho grupo.

Aunque se exponen varias realizaciones y aspectos de las mismas (o implícitas, como se ha descrito en el párrafo
 15 anterior) individualmente para cada variable en la Fórmula (Ic) anterior, la invención abarca todas las combinaciones posibles de las diferentes realizaciones y aspectos para cada una de las variables en la Fórmula (Ic).

En algunas realizaciones, el compuesto tiene Fórmula estructural (Ic):

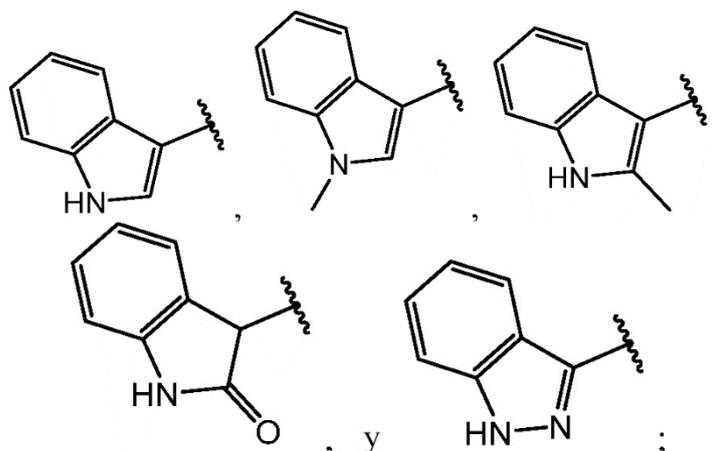


(Ic);

20

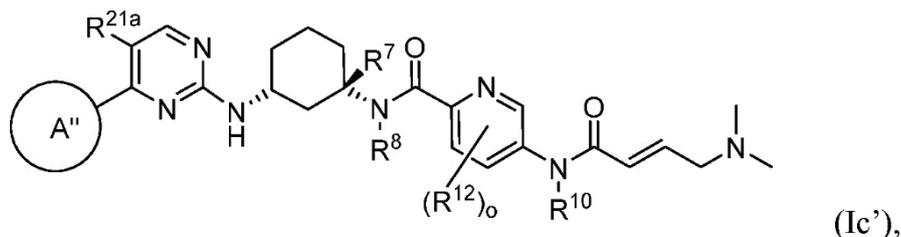
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o derivado marcado isotópicamente de los mismos, donde:

25 el anillo A'' se selecciona de entre



5 cada uno de R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente de entre hidrógeno y metilo; R^{21a} se selecciona de entre -Cl, -CN, -CF₃, -CH₃ y -CH₂CH₃; y cada R^{12} , si está presente, es halo; y o es 0, 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones de la Fórmula (Ic), el compuesto tiene la estereoquímica particular representada en la Fórmula estructural (Ic'):



10

donde R^7 , R^8 , R^{10} , R^{21a} , R^{12} y o son como se han definido anteriormente en la Fórmula (Ic).

En algunas realizaciones de la Fórmula (Ic) o (Ic'), cada R^{12} , si está presente, es flúor.

15

En algunas realizaciones de la Fórmula (Ic) o (Ic'), o es 0.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic) se selecciona del grupo que consiste en uno cualquiera de los compuestos en la Figura 1 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros y derivados marcados isotópicamente de los mismos.

20

Composiciones farmacéuticas, kits y administración

También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (Ic), por ejemplo, un compuesto de Fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o derivado marcado isotópicamente de los mismos, como se describe en el presente documento y opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de Fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (Ic) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o un derivado marcado isotópicamente de los mismos, se proporciona en una cantidad efectiva en la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz.

35 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacología. En general, dichos procedimientos de preparación incluyen las etapas para asociar el compuesto de Fórmula (Ic) (el "ingrediente activo") con un portador y / o uno o más ingredientes adicionales, y luego, si es necesario y / o deseable, conformar y / o envasar el producto en una unidad de dosis única o múltiple deseada.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse y / o venderse a granel, como una dosis unitaria individual y / o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosificación del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y / o una fracción conveniente de dicha dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosificación.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable y / o cualquier otro ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño y / o la afección del sujeto tratado y además dependiendo de la vía por la que se debe administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre el 0,1 % y el 100 % (p / p) de ingrediente activo.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador no tóxico, adyuvante, diluyente o vehículo que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles para la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención son cualquiera de los que se conocen en la técnica de formulación farmacéutica e incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y / o granuladores, agentes activos superficiales y / o emulsionantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubricantes y / o aceites. Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como la albúmina sérica humana, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), por pulverización de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un reservorio implantado. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones proporcionados son administrables por vía intravenosa y / u oral.

El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye técnicas subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraoculares, intravítreas, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intrahepáticas, intraperitoneales, intralesionales y de inyección o infusión intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica que usan agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro sódico isotónica. Además, convencionalmente, se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos y soluciones o suspensiones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores habitualmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, también se añaden habitualmente. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. En algunas realizaciones, se formula una formulación oral proporcionada para la liberación inmediata o la liberación sostenida / retardada. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración bucal o sublingual, incluyendo comprimidos, tabletas y pastillas. Un compuesto proporcionado también puede estar en forma microencapsulada.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para su administración rectal. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención, también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo de tratamiento incluye

áreas u órganos fácilmente accesibles por administración tópica, incluyendo enfermedades oculares, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

- 5 La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede llevar a cabo en una formulación de supositorio rectal (véase arriba) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches tópicos transdérmicos.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas o en una pomada tal como vaselina.

10

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación.

- 15 Para prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable disminuir la absorción del fármaco por inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo de aceite.

20

Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se dirigen principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para su administración a seres humanos, los expertos en la técnica entenderán que dichas composiciones son generalmente adecuadas para su administración a animales de todo tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración a seres humanos con el fin de hacer las composiciones adecuadas para su administración a diversos animales se entiende bien y el farmacólogo veterinario normalmente experto puede diseñar y / o realizar dicha modificación con experimentación habitual.

25

- 30 Los compuestos proporcionados en el presente documento se formulan típicamente en forma de unidad de dosificación, por ejemplo, forma de dosificación de una sola unidad, para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico responsable dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente efectiva específico para cualquier sujeto u organismo en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la enfermedad que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del sujeto; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación con, o simultáneamente a, el ingrediente activo específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

40

- 45 La cantidad exacta de un compuesto requerido para lograr una cantidad efectiva variará de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad y el estado general de un sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o el trastorno, la identidad del o los compuestos en particular, el modo de administración y similares. La dosificación deseada se puede administrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tercer día, semanalmente, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la dosificación deseada puede administrarse utilizando múltiples administraciones (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones).

- 50 En ciertas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto para su administración una o más veces al día a un humano adulto de 70 kg puede comprender de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de un compuesto por forma de dosificación unitaria.

55

- 60 En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (Ic) pueden estar en niveles de dosificación suficientes para administrar de aproximadamente 0,001 mg / kg a aproximadamente 100 mg / kg, de aproximadamente 0,01 mg / kg a aproximadamente 50 mg / kg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg / kg a aproximadamente 40 mg / kg, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg / kg a aproximadamente 30 mg / kg, de aproximadamente 0,01 mg /

kg a aproximadamente 10 mg / kg, de aproximadamente 0,1 mg / kg a aproximadamente 10 mg / kg, y más preferentemente de aproximadamente 1 mg / kg a aproximadamente 25 mg / kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

- 5 Se apreciará que los intervalos de dosificación como se describen en el presente documento proporcionan una guía para la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad que debe administrarse, por ejemplo, a un niño o a un adolescente puede ser determinada por un médico o experto en la materia y puede ser inferior o igual a la administrada a un adulto.
- 10 También se apreciará que un compuesto o composición, como se describe en el presente documento, se puede administrar en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. Los compuestos o composiciones pueden administrarse en combinación con agentes farmacéuticos adicionales que mejoran su biodisponibilidad, reducen y / o modifican su metabolismo, inhiben su excreción y / o modifican su distribución dentro del cuerpo. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno y / o puede
- 15 lograr efectos diferentes.

El compuesto o la composición puede administrarse simultáneamente, antes o después de uno o más agentes farmacéuticos adicionales, que pueden ser útiles como, por ejemplo, terapias de combinación. Los agentes farmacéuticos incluyen agentes terapéuticamente activos. Los agentes farmacéuticos también incluyen agentes

20 profilácticamente activos. Cada agente farmacéutico adicional puede administrarse en una dosis y / o según un calendario determinado para ese agente farmacéutico. Los agentes farmacéuticos adicionales también pueden administrarse entre sí y / o con el compuesto o la composición descritos en el presente documento en una dosis única o pueden administrarse por separado en diferentes dosis. La combinación particular que se emplea en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto de la invención con los agentes farmacéuticos adicionales

25 y / o el efecto terapéutico y / o profiláctico deseado que se logrará. En general, se espera que los agentes farmacéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán inferiores a los utilizados individualmente.

- 30 Los agentes farmacéuticos adicionales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, agentes antiproliferativos, agentes anticancerosos, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores y un agente analgésico. Los agentes farmacéuticos incluyen pequeñas moléculas orgánicas como los compuestos farmacológicos (por ejemplo, compuestos aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. según lo dispuesto en el Código de Reglamentos Federales (CFR)), péptidos, proteínas, carbohidratos,
- 35 monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos sintéticos o proteínas, pequeñas moléculas ligadas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

La invención también abarca kits (por ejemplo, paquetes farmacéuticos). Los kits de la invención pueden ser útiles

40 para prevenir y / o tratar una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer (por ejemplo, leucemia, melanoma, mieloma múltiple), neoplasia benigna, angiogénesis, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinflamatoria o enfermedad autoinmune). Los kits provistos pueden comprender una composición o compuesto farmacéutico de la invención y un recipiente (por ejemplo, un vial, ampolla, botella, jeringa y / o envase dispensador u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden incluir opcionalmente un segundo recipiente

45 que comprende un excipiente farmacéutico para la dilución o suspensión de una composición o compuesto farmacéutico de la invención. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención o el compuesto proporcionado en el recipiente y el segundo recipiente se combinan para formar una forma de dosificación de una unidad.

- 50 Por lo tanto, en un aspecto, se proporcionan kits que incluyen un primer recipiente que comprende un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero y derivado marcado isotópicamente o una composición farmacéutica de los mismos. En ciertas realizaciones, el kit de la invención incluye un primer recipiente que comprende un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.
- 55 En ciertas realizaciones, los kits son útiles para prevenir y / o tratar una enfermedad proliferativa en un sujeto. En ciertas realizaciones, los kits incluyen además instrucciones para administrar el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero, isotópico y derivado marcado isotópicamente del mismo o una composición farmacéutica del mismo, a un sujeto para prevenir y / o tratar una enfermedad proliferativa.

60

Usos

La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula (Ic) para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad proliferativa (por ejemplo, cáncer, neoplasia benigna, angiogénesis, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinflamatoria o enfermedad autoinmune) o una enfermedad infecciosa (por ejemplo, una enfermedad viral) en un sujeto.

En ciertas realizaciones, el sujeto que está siendo tratado es un mamífero. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal doméstico, tal como un perro, gato, vaca, cerdo, caballo, oveja o cabra. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal de compañía tal como un perro o un gato. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal ganadero, tal como una vaca, cerdo, caballo, oveja o cabra. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal de zoológico. En otra realización, el sujeto es un animal de laboratorio tal como un roedor, un perro o un primate no humano. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal transgénico no humano tal como un ratón transgénico o un cerdo transgénico.

La enfermedad proliferativa a tratar o prevenir usando los compuestos de Fórmula (Ic) se asociará típicamente con la actividad aberrante de CDK7. La actividad aberrante de CDK7 puede ser una actividad elevada y / o inapropiada (por ejemplo, anormal) de CDK7. En ciertas realizaciones, CDK7 no se sobreexpresa y la actividad de CDK7 es elevada y / o inapropiada. En otras ciertas realizaciones, CDK7 se sobreexpresa y la actividad de CDK7 es elevada y / o inapropiada. Los compuestos de Fórmula (Ic) y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros, derivados marcados isotópicamente y las composiciones de los mismos, pueden inhibir la actividad de CDK7 y ser útiles en el tratamiento y / o prevención de enfermedades proliferativas.

En otras realizaciones, la enfermedad proliferativa a tratar o prevenir usando los compuestos de Fórmula (Ic) se asociará típicamente con la actividad aberrante de CDK12 y / o CDK13. La actividad aberrante de CDK12 y / o CDK13 puede ser una actividad elevada y / o inapropiada (por ejemplo, anormal) de CDK12 y / o CDK13. En ciertas realizaciones, CDK12 y / o CDK13 no se sobreexpresan y la actividad de CDK12 y / o CDK13 es elevada y / o inapropiada. En otras ciertas realizaciones, CDK12 y / o CDK13 se sobreexpresan y la actividad de CDK12 y / o CDK13 es elevada y / o inapropiada. Los compuestos de Fórmula (Ic) y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros, derivados marcados isotópicamente y las composiciones de los mismos, pueden inhibir la actividad de CDK12 y / o CDK13 y ser útiles en el tratamiento y / o prevención de enfermedades proliferativas.

Una enfermedad proliferativa también puede estar asociada con la inhibición de la apoptosis de una célula en una muestra biológica o un sujeto. Se considera que todos los tipos de muestras biológicas descritas en el presente documento o conocidas en la técnica están dentro del alcance de la invención. Se espera que la inhibición de la actividad de CDK7 cause citotoxicidad a través de la inducción de la apoptosis. Los compuestos de Fórmula (Ic) y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros, derivados marcados isotópicamente y las composiciones de los mismos, pueden inducir apoptosis y, por lo tanto, ser útiles en el tratamiento y / o prevención de enfermedades proliferativas.

En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa a tratar o a prevenir mediante los compuestos de Fórmula (Ic) es cáncer. Se considera que todos los tipos de cánceres descritos en el presente documento o conocidos en la técnica están dentro del alcance de la invención. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer asociado con la dependencia de proteínas antiapoptóticas BCL-2 (por ejemplo, MCL-1 y / o XIAP). En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer asociado con la sobreexpresión de MYC (un gen que codifica un factor de transcripción). En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es una neoplasia maligna hematológica. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer sanguíneo. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es la leucemia. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es la leucemia linfocítica crónica (LLC). En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es la leucemia linfoblástica aguda (LLA). En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es la leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T). En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es la leucemia mielógena crónica (LMC). En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es la leucemia mielógena aguda (LMA). En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es el linfoma. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es el melanoma. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es el mieloma múltiple. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer de huesos. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es osteosarcoma. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es el sarcoma de Ewing. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es el cáncer de mama triple negativo (CMTN). En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer cerebral. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un neuroblastoma. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es el cáncer de pulmón de células grandes. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es una neoplasia benigna. Se considera que

todos los tipos de neoplasias benignas descritas en el presente documento o conocidas en la técnica están dentro del alcance de la invención.

En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa está asociada con la angiogénesis. Se considera que todos los tipos de angiogénesis descritos en el presente documento o conocidos en la técnica están dentro del alcance de la invención.

En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es una enfermedad inflamatoria. Se considera que todos los tipos de enfermedades inflamatorias descritas en el presente documento o conocidas en la técnica están dentro del alcance de la invención. En ciertas realizaciones, la enfermedad inflamatoria es la artritis reumatoide. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es una enfermedad autoinflamatoria. Se considera que todos los tipos de enfermedades autoinflamatorias descritas en el presente documento o conocidas en la técnica están dentro del alcance de la invención. En algunas realizaciones, la enfermedad proliferativa es una enfermedad autoinmune. Se considera que todos los tipos de enfermedades autoinmunes descritas en el presente documento o conocidas en la técnica están dentro del alcance de la invención.

La célula descrita en el presente documento puede ser una célula anormal. La célula puede ser *in vitro* o *in vivo*. En ciertas realizaciones, la célula es una célula proliferativa. En ciertas realizaciones, la célula es una célula sanguínea. En ciertas realizaciones, la célula es un linfocito. En ciertas realizaciones, la célula es una célula cancerosa. En ciertas realizaciones, la célula es una célula leucémica. En ciertas realizaciones, la célula es una célula de LLC. En ciertas realizaciones, la célula es una célula de melanoma. En ciertas realizaciones, la célula es una célula de mieloma múltiple. En ciertas realizaciones, la célula es una célula neoplásica benigna. En ciertas realizaciones, la célula es una célula endotelial. En ciertas realizaciones, la célula es una célula inmune.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (Ic) para su uso en la regulación negativa de la expresión de CDK7 en una muestra biológica o sujeto.

Se pueden proporcionar uno o más agentes farmacéuticos adicionales en combinación con el compuesto de Fórmula (Ic), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composiciones que comprenden dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos agentes farmacéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, agentes antiproliferativos, agentes anticancerosos, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores y un agente analgésico. El o los agentes farmacéuticos adicionales pueden aumentar sinérgicamente la inhibición de CDK7 o CDK12 y / o CDK13 inducida por los compuestos o composiciones inventivos de esta invención en la muestra biológica o en el sujeto. Por lo tanto, la combinación de los compuestos o composiciones de la invención y el o los agentes farmacéuticos adicionales pueden ser útiles para tratar enfermedades proliferativas resistentes a un tratamiento utilizando el o los agentes farmacéuticos adicionales sin los compuestos o composiciones de la invención.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona los compuestos de Fórmula (Ic) y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, hidratos, tautómeros, estereoisómeros, derivados marcados isotópicamente y las composiciones de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un sujeto. En ciertas realizaciones, la invención proporciona los compuestos descritos en el presente documento y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa en un sujeto. En ciertas realizaciones, la invención proporciona los compuestos descritos en el presente documento y las sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en la inhibición del crecimiento celular. En ciertas realizaciones, la invención proporciona los compuestos descritos en el presente documento y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en la inducción de apoptosis en una célula. En ciertas realizaciones, la invención proporciona los compuestos descritos en el presente documento y sales y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en la inhibición de la transcripción.

EJEMPLOS

Con el fin de que la invención descrita en el presente documento pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y usos de los mismos que se proporcionan en el presente documento y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de su alcance.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles utilizando modificaciones a los protocolos de síntesis específicos que se exponen a continuación que serían bien conocidos por los expertos en la técnica. Se apreciará que cuando se dan condiciones

de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden utilizar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares utilizados, pero los expertos en la técnica pueden determinar dichas condiciones mediante procedimientos de optimización de rutina.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación, se describen en Greene y col., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, Nueva York, 1991 y las referencias citadas en el mismo.

ABREVIATURAS

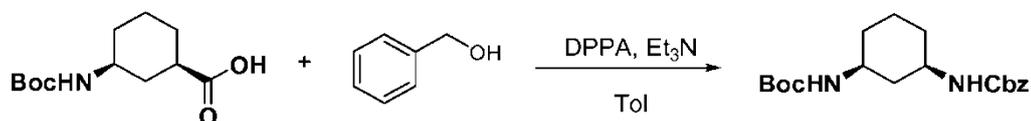
15

Ac	acetilo
ACN	Acetonitrilo
ac.	acuoso
atm	atmósferas
Boc	<i>tert</i> -butoxi carbonilo
Boc ₂ O	Dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DBU	1-8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	N,N-diisopropil etilamina
DMA	Adipato de dimetilo
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DFFA	Difenoxifosforil azida
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
eq(s).	equivalente(s)
AcOEt	Acetato de etilo
Et	Etilo
EtOH	Etanol
Et ₃ N	Trietilamina
g	gramo(s)
h	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de (dimetilamino)- <i>N,N</i> -dimetil(3 <i>H</i> -[1,2,3]triazolo[4,5- <i>b</i>]piridina-3-iloxi)metaniminio
HBTU	O-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-uronio-hexafluorofosfato
Hex	Hexanos

HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
IPA	Isopropanol
CLEM; CL-EM	cromatografía líquida con espectrometría de masas
MeOH	Metanol
mg	miligramo(s)
min	Minuto(s)
mL; ml	milímetro(s)
EM	espectrometría de masas
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
mW	megavatio
NMe	N-metilo
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
Pd ₂ dba ₃	Tris(dibencilidenaetona) dipaladio(0)
Ph	fenilo
t.a.; ta; TA	Temperatura ambiente
S., sat.	saturado
TEA	Trietilamina
ATF	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
CCF	Cromatografía en capa fina
TMSI	Yoduro de trimetilsililo
X-Fos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo

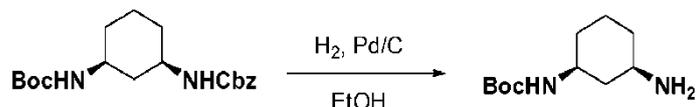
Ejemplo 8. Síntesis de N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilo)-5-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)picolinamida (Compuesto 106)

5 (1S,3R)-3-(Benciloxycarbonilamino)ciclohexilamino,2,2-dimetilpropionato



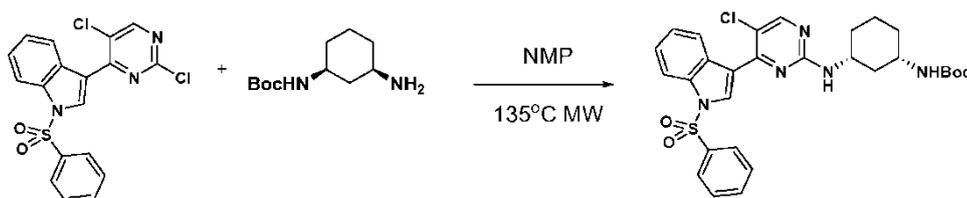
A una solución de ácido (1R,3S)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (preparado de acuerdo con Tetrahedron: *Asymmetry* 2010 (21), 864-866) (8,77 g, 36,1 mmol) se añadió Et₃N (5,53 ml, 39,7 mmol) y DFFA (7,7 ml, 36,1 mmol). La solución resultante se agitó 2 h a 110 °C y luego se enfrió a 80 °C. Se añadieron alcohol bencilico (4,66 ml, 45,1 mmol) y trietilamina (5,53 ml, 39,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a 80 °C. La solución enfriada se diluyó con AcOEt (100 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (Hex/AcOEt de 1 a 100 %de gradiente) y proporcionó el compuesto base (9,89 g, 28,4 mmol, 79 %) en forma de un sólido blanco.

***terc*-butil (1S,3R)-3-aminociclohexilcarbamato**



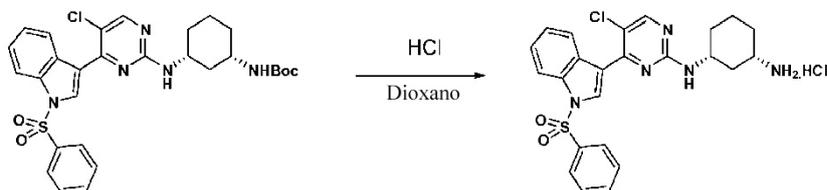
A una solución desgasificada de 2,2-dimetilproionato de (1S,3R)-3-(Benciloxycarbonilamino)ciclohexilamino (10 g, 28,4 mmol) en EtOH (473 ml) se añadió 10 % p / p de Pd / C (450 mg). La mezcla de reacción se agitó 5 h bajo H₂ (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita (EtOH), luego el filtrado se evaporó hasta la sequedad para proporcionar el compuesto base (6,08 g, 28,4 mmol, 100 %) en forma de un sólido blanco.

10 **(1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo**



Una solución de 3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (2,91 g, 7,20 mmol), (1S,3R)-3-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (1,24 g, 5,76 mmol) y diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,05 mmol) en NMP (14,5 ml) se calentó 1,5 h a 135 °C (mW). La mezcla se diluyó con AcOEt (200 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), luego se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (DCM / AcOEt de 0 a 30 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (1,88 g, 3,23 mmol, 56 %) en forma de una espuma de color amarillo claro.

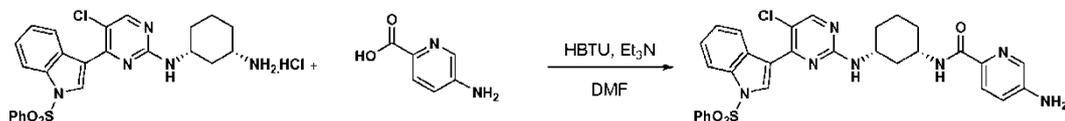
20 **(1R,3S)-N1-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-il) ciclohexano-1,3-diamina•HCl**



25 A una solución de (1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (1,88 g, 3,23 mmol) en DCM (16,1 ml) se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (12,11 ml, 48,44 mmol). La mezcla resultante se agitó 1,5 h a temperatura ambiente antes de evaporarse hasta la sequedad y se obtuvo el compuesto base (1,72 g, 3,10 mmol, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

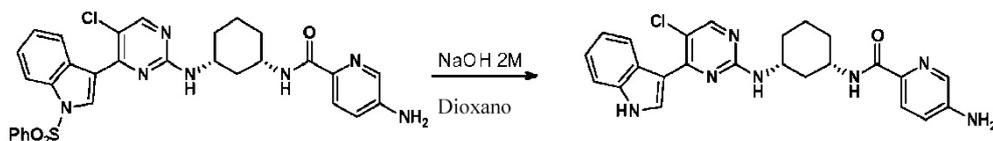
30

5-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexil)picolinamida



35 A una solución de (1R,3S)-N1-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-il)ciclohexano-1,3-diamina•HCl (300 mg, 0,579 mmol) en DMF (4 ml) se añadió Et₃N (322 µL, 2,315 mmol), ácido 5-amino-2-piridinocarboxílico (96 mg, 0,694 mmol) y HBTU (329 mg, 0,868 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con AcOEt (20 ml). Luego, se lavó la mezcla dos veces con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) seguido de salmuera (5 ml), luego se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se trituró con MTBE y se filtró, y el filtrado se evaporó hasta la sequedad, lo que proporcionó el compuesto base (282 mg, 0,468 mmol, 81 %) en forma de un sólido amarillo.

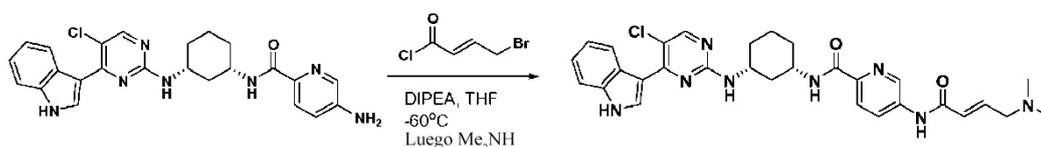
5-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexil)picolinamida (Compuesto 1007)



Una solución de 5-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilpicolinamida en dioxano (5 ml) se trató con una solución 2 M de NaOH (3,5 ml, 7,02 mmol) y se calentó a 75 °C durante 3 horas y durante la noche a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró y se lavó varias veces con agua. El sólido se disolvió en THF (10 ml) y la solución resultante se evaporó hasta la sequedad, lo que proporcionó el compuesto base (188 mg, 0,407 mmol, 87 %) en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilo)-5-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)picolinamida



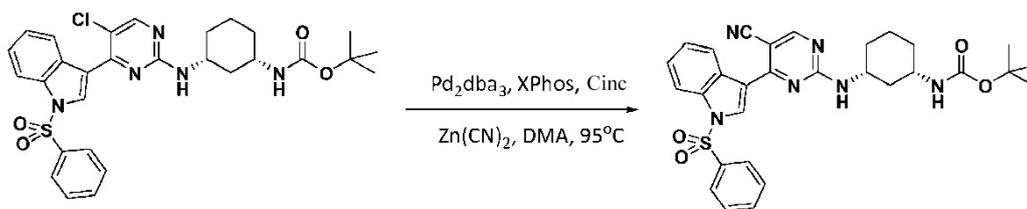
15

A una solución a -60 °C de 5-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilo)picolinamida (188 mg, 0,407 mmol) y DIPEA (212 µl, 1,22 mmol) en 3/1 THF / NMP (3,7 ml) se agregaron lentamente 54 mg/ml de cloruro de (E)-4-bromobut-2-enoilo en THF (1,37 ml, 0,407 mmol). La mezcla se agitó 1 hora a -60 °C y 1 hora a -20 °C durante 1 hora antes de la adición de una solución de 2 M de dimetilamina en THF (814 µL, 1,63 mmol). La mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (C18, agua / ACN de 0 a 50 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (60 mg, 0,105 mmol, 25 %) en forma de sólido blanco después de la liofilización. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,61 (bs, 1H), 8,53 – 8,40 (m, 2H), 8,32 – 8,14 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 – 7,08 (m, 3H), 6,80 (dt, J = 15,4, 5,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,08 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,10 – 1,69 (m, 3H), 1,69 – 1,35 (m, 3H), 1,35 – 1,18 (m, 1H).

Ejemplo 9. Síntesis de N-((1S,3R)-3-(5-ciano-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilo)-5-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)picolinamida (Compuesto 110)

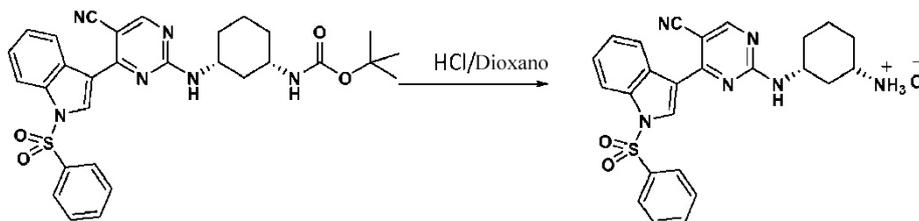
30

(1S,3R)-3-(5-ciano-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo



Una solución desgasificada de 1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo preparada como en el Ejemplo 8 (250 mg, 0,429 mmol), Zn (2,8 mg, 0,04 mmol), Pd₂dba₃ (39,3 mg, 0,04 mmol), X-Fos (41 mg, 0,09 mmol) y Zn (CN)₂ (30,3 mg, 0,26 mmol) en DMA (8,6 ml) se calentó a 95 °C durante 18 h. La solución enfriada se diluyó con AcOEt (20 ml) y se lavó con agua (3 x 5 ml), salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (DCM / AcOEt de 0 a 70 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (180 mg, 0,314 mmol, 73 %) en forma de una espuma de color amarillo brillante.

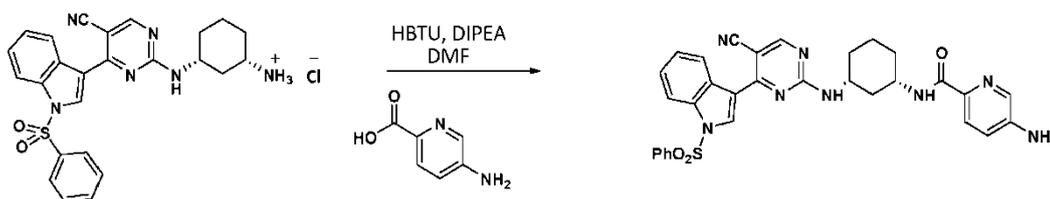
2-((1R,3S)-3-aminociclohexilamino)-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo•HCl



A una solución de (1*S*,3*R*)-3-(5-ciano-4-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (180 mg, 0,314 mmol) en DCM (3,1 ml) se añadió una solución de 4 M de HCl en dioxano (0,79 ml, 3,14 mmol). La mezcla se agitó 3 h a temperatura ambiente y se evaporó hasta la sequedad para proporcionar el compuesto base (160 mg, 0,314 mmol, 100 %) en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5-amino-N-((1*S*,3*R*)-3-(5-evano-4-(1-fenilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilo)picolinamida

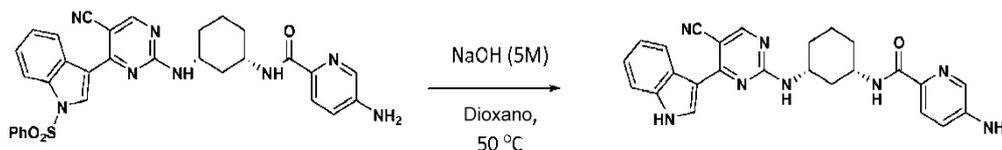
10



A una solución de 2-((1*S*,3*S*)-3-aminociclohexilamino)-4-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)pirimidina-5-carbonitrilo•HCl (160 mg, 0,338 mmol), se añadió ácido 5-amino-2-piridinacarboxílico (56 mg, 0,406 mmol) y DIPEA (236 μ l, 1,35 mmol) en DMF (3,4 ml), seguido de HBTU (174 mg, 1,352 mmol). La mezcla se agitó 16 h a temperatura ambiente y luego se diluyó con AcOEt (30 ml) y una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (AcOEt / DCM de 1 a 100 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (123 mg, 0,207 mmol, 61 %) en forma de un sólido blanco.

20

5-amino-N-((1*S*,3*R*)-3-(5-ciano-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilo)picolinamida (Compuesto 1009)



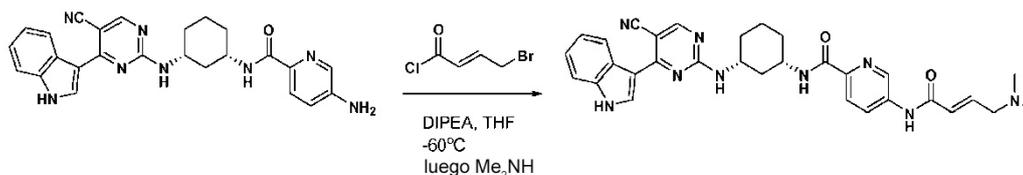
25

Una solución de 5-amino-N-((1*S*,3*R*)-3-(5-ciano-4-(1-fenilsulfonil)-1*H*-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilpicolinamida (123 mg, 0,208 mmol) en dioxano (4 ml) se trató con una solución de 5 M de NaOH (0,210 ml, 1,04 mmol) y se calentó a 50 °C durante 7 h. La solución enfriada se diluyó con agua (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con metil-THF (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18, agua / ACN de 0 a 100 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (54 mg, 0,119 mmol, 58 %) en forma de un sólido blanco.

30

N-((1*S*,3*R*)-3-(5-ciano-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilo)-5-((*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)picolinamida

35

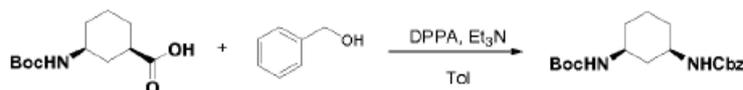


A una solución a -60 °C de 5-amino-N-((1*S*,3*R*)-3-(5-ciano-4-(1*H*-indol-3-il)pirimidina-2-

ilamino)ciclohexilo)picolinamida (50 mg, 0,111 mmol) y DIPEA (58 μ l, 0,334 mmol) en 3/1 THF / NMP (4,0 ml) se agregaron lentamente 54 mg/ml de cloruro de (E)-4-bromobut-2-enoilo en THF (239 μ l, 0,117 mmol). La mezcla se agitó 4 h a -60 °C antes de la adición de una solución de 2 M de dimetilamina en THF (333 μ l, 0,667 mmol). La mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (C18, agua / ACN + HCO₂H al 0,1 % de 0 a 100 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (35 mg, 0,062 mmol, 56 %) en forma de un sólido blanco después de la liofilización. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) indicó la presencia de rotámeros. Rotámero 1: δ 12,00 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,88 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,57 – 8,42 (m, 2H), 8,20 (ddd, J = 20,8, 8,4, 3,3 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 14,0, 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,80 (dt, J = 15,4, 5,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,10 – 3,87 (m, 2H), 3,07 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,27 – 2,06 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 2H), 1,64 – 1,28 (m, 3H). Rotámero 2: δ 11,95 (s, 1H), 10,54 (s, 2H), 8,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 – 8,42 (m, 2H), 8,20 (ddd, J = 20,8, 8,4, 3,3 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 14,0, 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,80 (dt, J = 15,4, 5,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,10 – 3,87 (m, 2H), 3,07 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,27 – 2,06 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 2H), 1,64 – 1,28 (m, 3H); MS (m/z): 563,64 [M+1]⁺.

Ejemplo 30. Síntesis de 6-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexil)nicotinamida (Compuesto 1025)

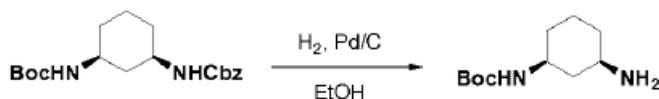
20 (1S,3R)-3-(Benciloxicarbonilamino)ciclohexilamino 2,2-dimetilpropionato



A una solución de ácido (1R,3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (preparado de acuerdo con Tetrahedron: *Asymmetry* 2010 (21), 864-866) (8,77 g, 36,1 mmol) se añadió Et₃N (5,53 ml, 39,7 mmol) y DFFA (7,7 ml, 36,1 mmol). La solución resultante se agitó 2 h a 110 °C y luego se enfrió a 80 °C. Se añadieron alcohol bencilico (4,66 ml, 45,1 mmol) y trietilamina (5,53 ml, 39,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 h a 80 °C. La solución enfriada se diluyó con AcOEt (100 ml) y H₂O (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con AcOEt (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (Hex/AcOEt de 1 a 100 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (9,89 g, 28,4 mmol, 79 %) en forma de un sólido blanco.

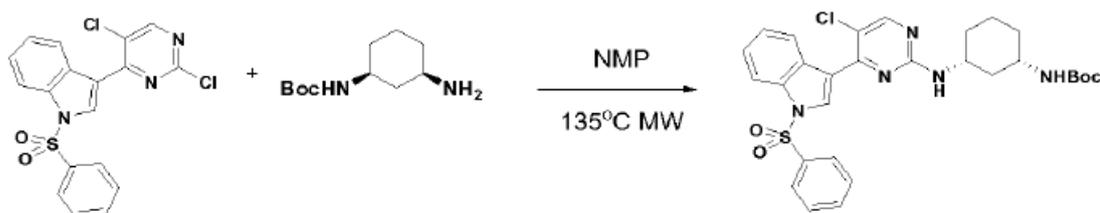
(1S,3R)-3-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo

35



A una solución desgasificada de 2,2-dimetilpropionato de (1S,3R)-3-(Benciloxicarbonilamino)ciclohexilamino (10 g, 28,4 mmol) en EtOH (473 ml) se añadió 10 % p / p de Pd / C (450 mg). La mezcla de reacción se agitó 5 h bajo H₂ (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celita (EtOH), luego el filtrado se evaporó hasta la sequedad para proporcionar el compuesto base (6,08 g, 28,4 mmol, 100 %) en forma de un sólido blanco.

(1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

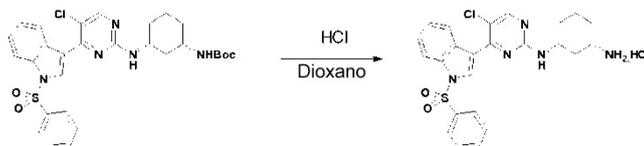


45

Una solución de 3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (2,91 g, 7,20 mmol), (1S,3R)-3-

aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (1,24 g, 5,76 mmol) y diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,05 mmol) en NMP (14,5 ml) se calentó 1 h 30 a 135 °C. La mezcla se diluyó con AcOEt (200 ml), se lavó con H₂O (50 ml), salmuera (50 ml), y luego se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (DCM / AcOEt de 0 a 30 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (1,88 g, 3,23 mmol, 56 %) en forma de una espuma de color amarillo claro.

(1R,3S)-N¹-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-il)ciclohexano-1,3-diamina•HCl

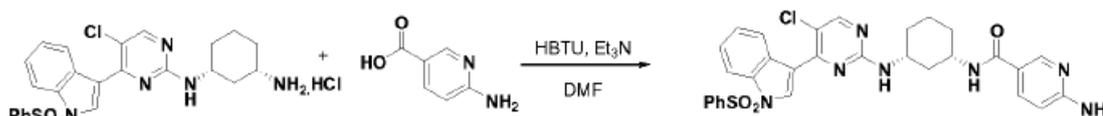


10

A una solución de (1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (1,88 g, 3,23 mmol) en DCM (16,1 ml) se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (12,11 ml, 48,44 mmol). La mezcla resultante se agitó 1,5 h a temperatura ambiente antes de evaporarse hasta la sequedad y se obtuvo el compuesto base (1,72 g, 3,10 mmol, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

6-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexil)nicotinamida



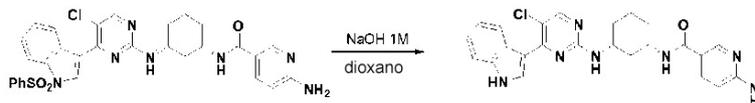
20

Una solución de (1R,3S)-N¹-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-il)ciclohexano-1,3-diamina.HCl (107 mg, 0,207 mmol) y ácido 6-aminonicotínico (34 mg, 0,249 mmol) en DMF (1,4 ml) se trató con HBTU (118 mg, 0,311 mmol) y Et₃N (87 µL, 0,622 mmol). La mezcla resultante se agitó 24 h a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (20 ml) y H₂O (10 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con AcOEt (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (Hex/AcOEt de 20 a 100 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (44 mg, 0,073 mmol, 35 %) en forma de un sólido cremoso.

25

6-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilo)nicotinamida

30



Una solución de 6-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilo)nicotinamida (44 mg, 0,073 mmol) en dioxano (0,73 ml) se trató con una solución de 1 M de NaOH en H₂O (1,10 ml, 1,096 mmol) y se calentó a 50 °C durante 5 h. La mezcla enfriada se diluyó con una solución de 4 M de HCl en H₂O (274 µl, 1,096 mmol) y el residuo se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (C₁₈, H₂O / ACN + HCO₂H al 0,1 % de 0 a 60 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (18 mg, 0,039 mmol, 54 %) en forma de un sólido amarillo después de la liofilización. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 – 8,37 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,52 – 6,27 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,82 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,57 – 1,33 (m, J = 47,8 Hz, 2H), 1,36 – 1,19 (m, J = 16,4, 8,1 Hz, 2H); MS (m/z): 462,58 [M+1]⁺.

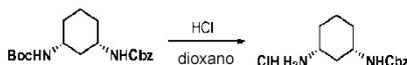
35

40

Ejemplo 37. Síntesis de 1-(4-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilamino)metil)piperidina-1-il)prop-2-en-1-one.

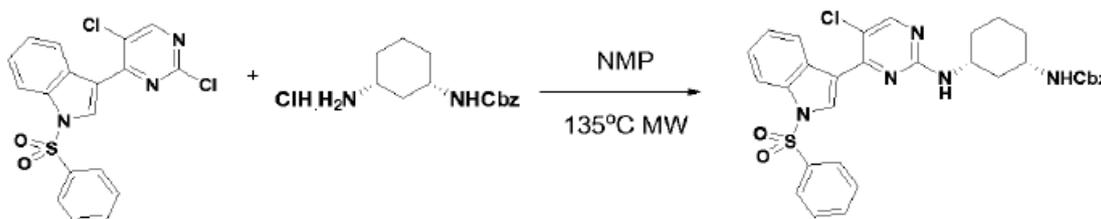
45

(1S,3R)-3-aminociclohexilcarbamato.HCl de bencilo



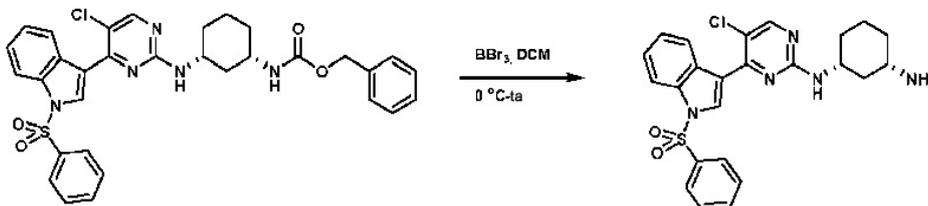
Una solución de (1R,3S)-3-(Benciloxicarbonilamino)ciclohexilamino2,2-dimetilpropionato preparada de manera similar al Ejemplo 8 (1,50 g, 4,31 mmol) en DCM (43 ml) se trató con una solución de 4 M de HCl en dioxano (16 ml, 64,6 mmol) y se agitó 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se evaporó hasta la sequedad y proporcionó el compuesto base (1,23 g, 4,31 mmol, 100 %) en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **(1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de bencilo**



Una solución de 3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (791 mg, 1,96 mmol), (1S,3R)-3-aminociclohexilcarbamato de bencilo (613 mg, 2,15 mmol) y diisopropiletilamina (0,75 ml, 4,31 mmol) en NMP (20,0 ml) se calentó 30 min a 135 °C (microondas). La mezcla se diluyó con AcOEt (100 ml), se lavó con H₂O (50 ml), salmuera (50 ml) y luego se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (Hex/AcOEt de 5 a 70 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (1,04 g, 1,69 mmol, 40 %) en forma de un sólido amarillo.

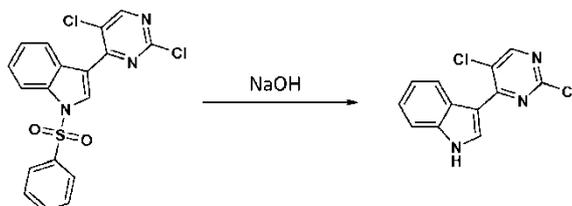
20 **(1R,3S)-N-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-il) ciclohexano-1,3-diamina**



Se añadió una solución de 1M de BBr₃ (1,97 ml, 1,97 mmol) a una solución en agitación de (1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de bencilo (971 mg, 1,58 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 minutos a esta temperatura y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La solución luego se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó con MeOH (10 ml). La solución se dejó agitar durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por columna de fase inversa (MeCN / H₂O / HCOOH al 0,1 % de 5 a 100 % de gradiente), para producir el compuesto base en forma de un sólido de color amarillo claro (762 mg, 1,58 mmol, 100 %).

Ejemplo 43. Síntesis de 3-(2,5-dicloropirimidina-4-il) -1-metilo-1H-indol

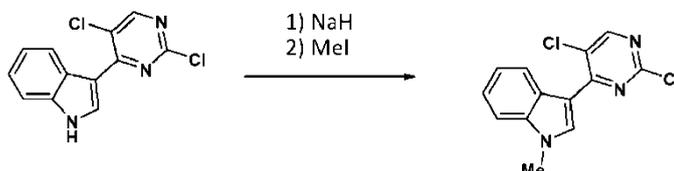
35 **3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-1H-indol**



A una suspensión de 3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (1,50 g, 3,71 mmol) en agua / 1,4-dioxano (62 ml / 19 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (11 ml, 5 M, 55 mmol). La suspensión se agitó a 75 °C

durante 3 h. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se extrajo en DCM (100 ml). La capa de DCM se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base en forma de un aceite amarillo claro (0,734 g, 2,78 mmol, 75 %), que se usó sin purificación adicional.

5 **3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-1-metilo-1H-indol**



A una suspensión de 3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-1H-indol (970 mg, 3,67 mmol) en DMF (18,4 ml) a 0 °C, se añadió hidruro de sodio en aceite mineral (0,220 g, 5,51 mmol, 60 % p / p). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió yoduro de metilo (0,834 g, 5,88 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h, luego se diluyó con agua helada (200 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró directamente hasta la sequedad. El producto bruto se agitó luego en MTBE (100 ml) durante 1 h y se filtró para proporcionar el compuesto base en forma de un polvo blanco-amarillo (0,500 g, 1,798 mmol, 49 %).

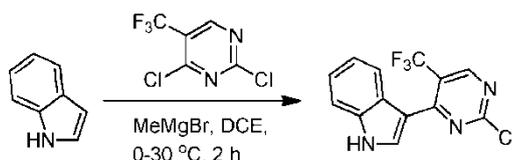
Ejemplo 43A. Síntesis de intermediarios y compuestos adicionales de la invención.

Se sintetizaron compuestos adicionales de la invención mediante la modificación de uno o más de los ejemplos anteriores. En la siguiente tabla, se indican los ejemplos y modificaciones específicos para cada compuesto. Además, la tabla a continuación contiene el ¹RMN, así como las masas calculadas y encontradas por CL-EM de algunos de los compuestos ejemplificados de la invención. Los números de compuesto ("# Comp.") corresponden a los números de los compuestos en la Figura 1.

# de Comp.	Modo de síntesis	¹ H RMN	Masa Calc.	Masa encontrada (MH ⁺)
267	Partiendo de (R)-bencil-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonyl)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)-1-metilciclohexilcarbamato (4, Prov B) y ácido 5-aminopicolínico que usa la misma secuencia sintética que en el Ejemplo 8.	¹ H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,07 (m, 3H), 6,81 (dt, J = 15,5, 5,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,23 – 4,08 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 5,7, 1,1 Hz, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 3H), 1,63 – 1,46 (m, 4H), 1,39 – 1,26 (m, 1H).	587,12	587,39

Ejemplo 53. Síntesis de N-((1S,3R)-3-((4-(1H-indol-3-il)-5-(trifluorometilo)pirimidina-2-il)amino)ciclohexilo)-5-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)picolinamida (Compuesto 248).

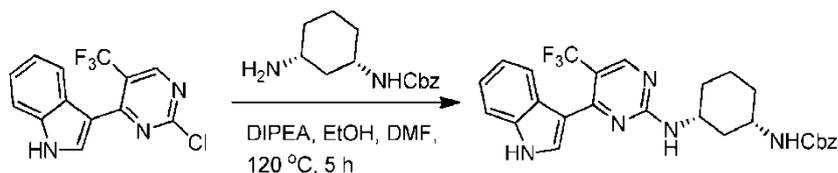
3-(2-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina-4-il)-1H-indol



A una mezcla de indol (3,0 g, 25,61 mmol) en DCE (40 ml) se añadió MeMgBr (38,4 ml, 38,42 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego, se añadió 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (5,56 g, 25,61 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a 30 °C durante 1,5 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EA y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 50: 1 ~ 20:1) para proporcionar el compuesto base (5,4 g, 70,8 %) en forma de sólido amarillo.

Bencil((1S,3R)-3-(4-(1H-indol-3-il)-5-(trifluorometilo)pirimidina-2-il)amino)ciclohexilo)carbamato

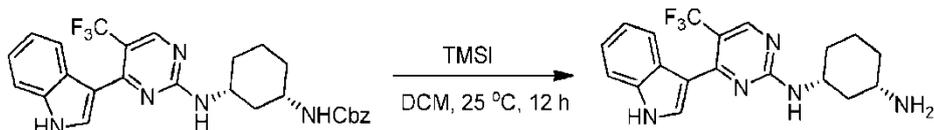
10



A una mezcla de 3-[2-cloro-5-(trifluorometilo)pirimidina-4-il]-1H-indol (1,0 g, 3,36 mmol) y ((1S,3R)-3-aminociclohexilo)carbamato de bencilo (1,0 g, 4,03 mmol) en DMF (10 ml) se añadió DIPEA (2,2 g, 16,8 mmol) a 25 °C, la mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 5 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml), se extrajo con EA (20 ml *2) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (DCM / MeOH = 100:1~50;1) para proporcionar el compuesto base (1,3 g, 76,4 %) en forma de sólido amarillo.

(1R,3S)-N1-(4-(1H-indol-3-il)-5-(trifluorometilo)pirimidina-2-il)ciclohexano-1,3-diamina

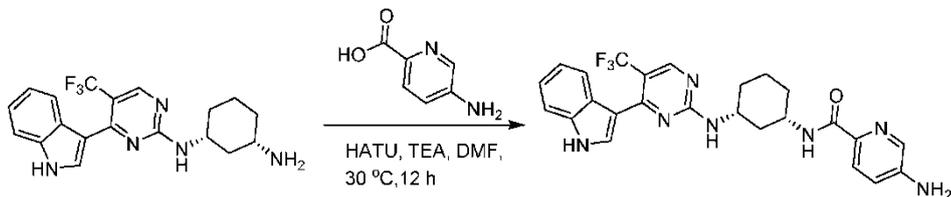
20



A una mezcla de bencil((1S,3R)-3-(4-(1H-indol-3-il)-5-(trifluorometilo)pirimidina-2-il)amino)ciclohexilo)carbamato (1,0 g, 2,1 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TMSI (2,1 g, 10,5 mmol) a 30 °C, la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por columna ultrarrápida para proporcionar el compuesto base (600 mg, 90,9 %) en forma de un sólido amarillo.

N-((1S,3R)-3-(4-(1H-indol-3-il)-5-(trifluorometilo)pirimidina-2-il)amino)ciclohexilo)-5-aminopicolinamida (Compuesto 1052)

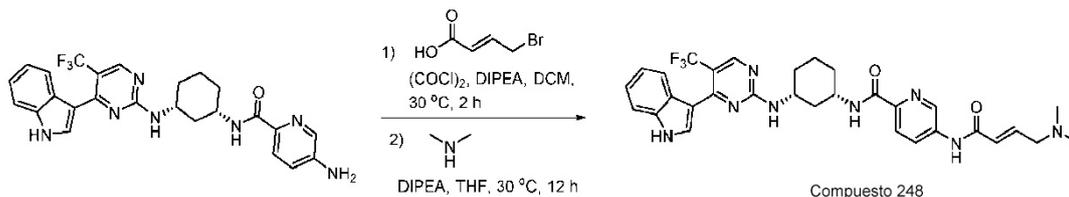
30



A una mezcla de (1R,3S)-N1-[4-(1H-indol-3-il)-5-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]ciclohexano-1,3-diamina (400 mg, 0,97 mmol) y ácido 5-aminopiridina-2-carboxílico (147,6 mg, 1,07 mmol) en DMF (10 ml), se añadió TEA (196 mg, 1,96 mmol) y HATU (406,8 mg, 1,07 mmol) a 30 °C y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con EA y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto base (400 mg, 83,1 %) en forma de sólido amarillo. **CL-EM:**(M+H⁺): 496,3 @ 0,813 min (5-95 % ACN en H₂O, 1,5 minutos)

N-((1S,3R)-3-(4-(1H-indol-3-il)-5-(trifluorometilo)pirimidina-2-il)amino)ciclohexilo)-5-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)picolinamida

40

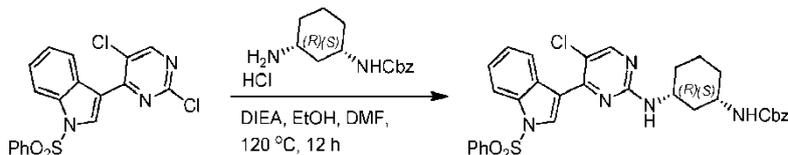


A una mezcla de ácido (E)-4-bromobut-2-enoico (99,9 mg, 0,6 mmol) en DCM (5 ml) se añadió (COCl)₂ (256,2 mg, 2,0 mmol) a 30 °C bajo N₂, la mezcla se agitó durante 1 h. Luego, esta mezcla se añadió a una solución de 5-amino-N-[(1S,3R)-3-[[4-(1H-indol-3-yl)-5-(trifluorometil)pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (200 mg, 0,4 mmol) y DIPEA (156,4 mg, 1,2 mmol) en DCM (5 ml), la mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. Luego, se añadió dimetilamina (27,3 mg, 0,6 mmol), la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC previa (condición de HCl) para proporcionar el compuesto base (25 mg, 10,2 %) en forma de sólido amarillo.

CL-EM: ET1741-66-P1A (M+H⁺): 304.2 @ 2.448 min (10-80% ACN en H₂O, 4.5 min). ¹H NMR: ET1741-66-P1A (MeOD, 400 MHz) δ 8,91 (br. s., 1 H), 8,49 (br. s., 1 H), 8,39 (br. s., 1 H), 8,25 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,87 (br. s., 1 H), 7,47 (br. s., 1 H), 7,24 (br. s., 2 H), 6,99 (d, J = 15,31 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 15,56 Hz, 1 H), 3,22 (d, J = 5,77 Hz, 2 H), 2,44 - 2,54 (m, 1 H), 2,23 - 2,26 (m, 1 H), 2,23 - 2,43 (m, 6 H), 2,18 (br. s., 1 H), 2,05 (br. s., 1 H), 1,97 (d, J = 11,54 Hz, 1 H), 1,59 (br. s., 3 H), 1,28 - 1,46 (m, 3 H).

Ejemplo 54. Síntesis de 5-[(E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]amino-N-[(1S,3R)-3-[[5-etil-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (Compuesto 262).

N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-cloro-pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]carbamato de bencilo



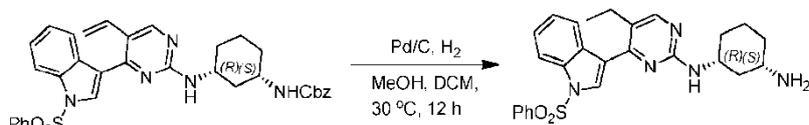
Una mezcla de clorhidrato de N-[(1S,3R)-3-aminociclohexilo]carbamato de bencilo (5 g, 17,56 mmol), 1-(bencenosulfonil)-3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)indol (6,4 g, 15,80 mmol) y DIEA (11,4 g, 87,79 mmol) en DMF (50 ml) y EtOH (50 ml) se calentó a 120 °C y se agitó durante 12 h bajo N₂. La mezcla se vertió en agua (300 ml), se extrajo con EA (150 ml *3) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna para proporcionar el compuesto base (4 g, 37 %) en forma de sólido amarillo.

BencilN-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-vinilo-pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]carbamato



A una mezcla de N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-cloro-pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]carbamato de bencilo (1,5 g, 2,43 mmol), boro de hidruro de potasio trifluoro(vinilo) (1,63 g, 12,17 mmol) y Cs₂CO₃ (2,38 g, 7,30 mmol) en tolueno (30 ml) y H₂O (6 ml) se agregó Catacxio (2,28 g, 2,43 mmol) y Pd(OAc)₂ (273,29 mg, 1,22 mmol) bajo protección de N₂, la mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 12 h. A la mezcla se añadió agua (50 ml), se extrajo con EA (50 ml *3) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna para proporcionar el compuesto base (1,60 g, 86,7%) en forma de sólido amarillo.

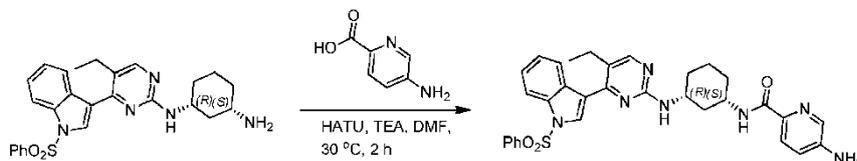
(1R,3S)-N1-[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-etil-pirimidina-2-il]ciclohexano-1,3-diamina



Una solución de N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonyl)indol-3-il]-5-vinilo-pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]carbamato de bencilo (1,5 g, 2,47 mmol) y Pd / C (1 g, 2,47 mmol) en MeOH (200 ml) y DCM (20 ml) se agitó a 30 °C durante 12 h bajo protección con H₂ (50 Psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto base (1,2 g, 81,7 %) en forma de sólido amarillo.

5-amino-N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonyl)indol-3-il]-5-etil-pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]piridina-2-carboxamida

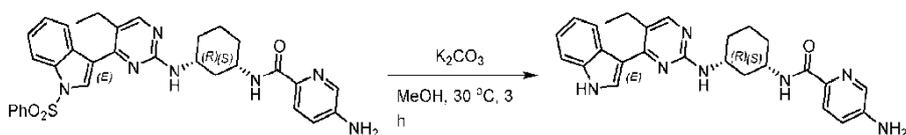
10



A una mezcla de (1R,3S)-N1-[4-[1-(bencenosulfonyl)indol-3-il]-5-etil-pirimidina-2-il]ciclohexano-1,3-diamina (400 mg, 0,84 mmol) y ácido 5-aminopiridina-2-carboxílico (128 mg, 0,93 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TEA (170 mg, 1,68 mmol) y HATU (480 mg, 1,26 mmol) a 30 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml), se extrajo con EA (20 ml *3), la fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por HPLC previa para proporcionar el compuesto base (100 mg, 10 %) en forma de sólido amarillo.

5-amino-N-[(1S,3R)-3-[[5-etil-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (Compuesto 1053)

20



Una solución de 5-amino-N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonyl)indol-3-il]-5-etil-pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (120 mg, 0,2 mmol) y K₂CO₃ (56 mg, 0,40 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 30 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml), se extrajo con EA (20 ml *2) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el compuesto base (90 mg, 78,5 %) en forma de sólido blanco.
CL-EM:(M+H⁺): 456,2 @ 0,743 min (5-95 % ACN en H₂O, 1,5 minutos)

5-[[E)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]amino]-N-[(1S,3R)-3-[[5-etil-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (Compuesto 262)

30



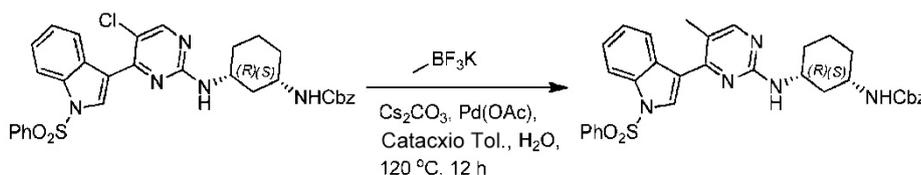
A una solución de ácido (E)-4-bromobut-2-enoico (38 mg, 0,21 mmol) en DCM (5 ml) se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-prop-1-en-1-amina (35 mg, 0,26 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. Esta solución de la mezcla se agregó a una solución de 5-amino-N-[(1S,3R)-3-[[5-etil-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (80 mg, 0,175 mmol) y piridina (21 mg, 0,26 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 h. Luego, se añadió N-metilmetano amina (8 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y la mezcla del residuo se purificó por HPLC previa para proporcionar el compuesto base (20 mg, 20 %) en forma de sólido blanco.

CL-EM:(M+H⁺): 567,4 @ 2.077 minutos (10 - 80 % ACN en H₂O, 4,5 minutos).¹H RMN:(MeOD-d₆, 400 MHz) δ8,86-8,89 (m, 1H), 8,27 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,60, 2,43 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,18 (tt, J = 7,44, 5,57 Hz, 2H), 6,93-6,99 (m, 1H), 6,28-6,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,04-4,12 (m,

2H), 3,20 (dd, $J = 6,39, 1,54$ Hz, 2H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,40 (d, $J = 11,47$ Hz, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,15 (d, $J = 11,91$ Hz, 1H), 2,03 (d, $J = 10,58$ Hz, 1H), 1,91 (d, $J = 13,67$ Hz, 1H), 1,58 (d, $J = 13,23$ Hz, 1H), 1,45 (d, $J = 11,91$ Hz, 1H), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H).

5 **Ejemplo 56. Síntesis de N-((1S,3R)-3-((4-1H-indol-3-il)-5-metilpirimidina-2-il)amino)ciclohexilo)-5-(E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)picolinamida (Compuesto 265)**

Bencil-N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-metil-pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]carbamato



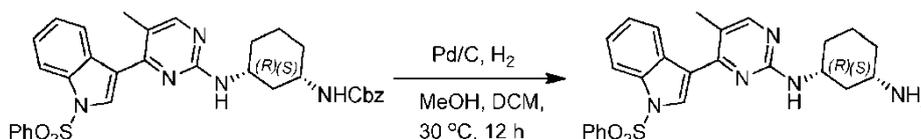
10

A una mezcla de bencil-N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-cloro-pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]carbamato (1,5 g, 2,43 mmol), boro de hidruro de potasio trifluoro(metilo) (1,48 g, 12,15 mmol) y Cs_2CO_3 (2,38 g, 7,29 mmol) en tolueno (50 ml) y H_2O (10 ml) se agregó Caticio (2,28 g, 2,43 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (273 mg, 1,22 mmol) bajo protección de N_2 , la mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por columna ultrarrápida para proporcionar el compuesto base (1,5 g, 92 %) en forma de sólido amarillo.

15

(1R,3S)-N1-[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-metil-pirimidina-2-il]ciclohexano-1,3-diamina

20

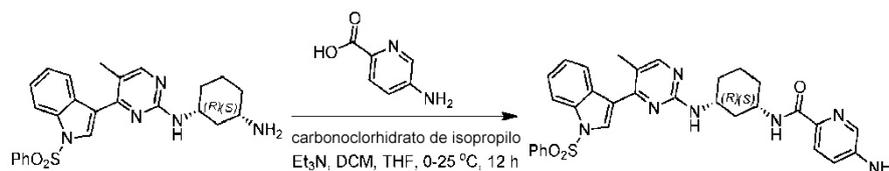


Una mezcla de N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-metil-pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]carbamato de bencilo (1,5 g, 2,52 mmol) y Pd / C (1 g, 2,52 mmol) en MeOH (200 ml) y DCM (20 ml) se agitó a 30 °C durante 12 h bajo H_2 (50 Psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto base (1,2 g, 86,7 %) en forma de sólido amarillo.

25

5-amino-N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-metil-pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]piridina-2-carboxamida

30

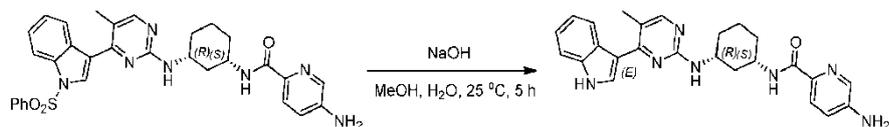


A una mezcla de ácido 5-aminopiridina-2-carboxílico (179 mg, 1,30 mmol) y Et_3N (131,54 mg, 1,30 mmol) en THF (2 ml) se añadió carbonoclorhidrato de isopropilo (159 mg, 1,30 mmol) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego, la solución de la mezcla se añadió a una solución de (1R, 3S)-N1-[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-metil-pirimidina-2-il]ciclohexano-1,3-diamina (300 mg, 0,65 mmol) y Et_3N (131,54 mg, 1,30 mmol) en DCM (3 ml) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 11,5 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml), se extrajo con EA (20 ml *3) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el compuesto base (300 mg, crudo) en forma de un sólido amarillo.

35

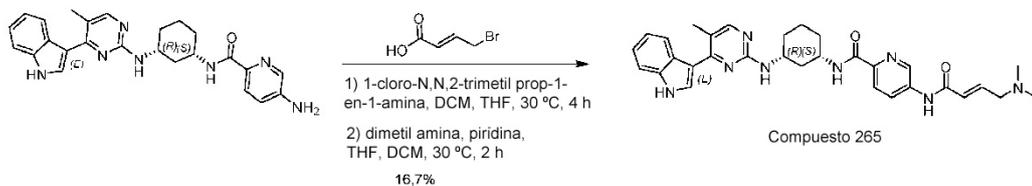
40

N-((1S,3R)-3-((4-(1H-indol-3-il)-5-metilpirimidina-2-il)amino)ciclohexilo)-5-aminopicolinamida (Compuesto 1055)



Una mezcla de 5-amino-N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(benzenosulfonil)indol-3-il]-5-metil-pirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (300 mg, 0,51 mmol) se agitó a 25 °C durante 5 h en una solución de NaOH (2 ml) y MeOH (10 ml). La mezcla se vertió en agua (20 ml), se extrajo con EA (30 ml *3) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por HPLC previa (condición ácida) para proporcionar el compuesto base (100 mg, 43,9%) en forma de un sólido blanco.

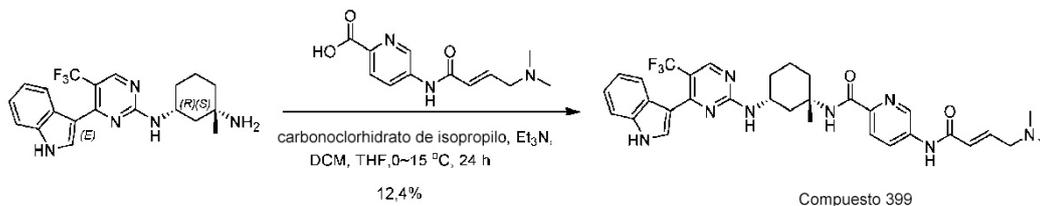
10 **N-[(1S,3R)-3-[[4-(1H-indol-3-il)-5-metilpirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]-5-(E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido]picolinamida (Compuesto 265)**



A una solución de ácido (E)-4-bromobut-2-enoico (38 mg, 0,21 mmol) en DCM (5 ml) se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetil-prop-1-en-1-amina (35 mg, 0,26 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. Esta solución de la mezcla se agregó a una solución de 5-amino-N-[(1S,3R)-3-[[4-(1H-indol-3-il)-5-metilpirimidina-2-il]amino]ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (50 mg, 0,11 mmol) y piridina (21 mg, 0,26 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 2 h. Luego, se añadió N-metilmetanamina (16 mg, 0,36 mmol, 0,36 ml, 1 mmol/L en THF) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y la mezcla del residuo se purificó por HPLC previa para proporcionar el compuesto base (10,5 mg, 16,7%) en forma de sólido blanco.

20 **CL-EM:**(M+H⁺): 553,4 @ 3,007 minutos (10 - 80 % ACN en H₂O, 4,5 minutos). **¹H RMN:** (DMSO-d₆, 400 MHz), δ8,88 (br. s., 1H), 8,61 (br. s., 1H), 8,47 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,78 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,94 (br. s., 1H), 7,46 (d, J = 7,03 Hz, 1H), 7,19 (br. s., 2H), 6,82 (d, J = 15,31 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,53 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 15,56 Hz, 1H), 3,95 (br. s., 3H), 3,08 (d, J = 5,02 Hz, 2H), 2,30 (br. s., 3H), 2,19 (s, 6H), 2,02 (br. s., 1H), 1,84 (br. s., 2H), 1,35 - 1,59 (m, 3H), 1,26 (d, J = 11,80 Hz, 1H).

25 **Ejemplo 60. Síntesis de 5-[(E)-4-(dimetilamino)but-2-enoi]amino]-N-[(1S,3R)-3-[[4-(1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina-2-il]amino]-1-metil-ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (Compuesto 399).**



30

A una solución de ácido 5-[(E)-4-(dimetilamino)but-2-enoi]amino]piridina-2-carboxílico (192,03 mg, 528,99 umol, sal de TFA) en THF (5 ml) y DCM (5 ml) se agregó Et₃N (129,92 mg, 1,28 mmol) y carbonoclorhidrato de isopropilo (94,41 mg, 770,37 umol) a 0 °C. La reacción se agitó a 15 °C durante 3 h. Luego, la mezcla se añadió a (1S,3R)-N3-[4-(1H-indol-3-il)-5-(trifluorometil)pirimidina-2-il]-1-metil-ciclohexano-1,3-diamina (100 mg, 256,79 umol) en DCM (5 ml). La reacción se agitó a 15 °C durante 21 h. La reacción se concentró para obtener el residuo. El residuo se purificó por HPLC previa (condición ácida) para proporcionar el compuesto base obtenido (22,0 mg, 12,4 %) en forma de un sólido marrón.

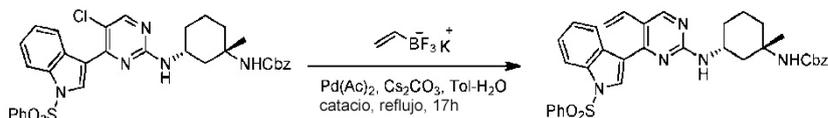
35 **CL-EM:** (M+H⁺): 621,4 @ 2,457 minutos (10 - 80 % ACN en H₂O, 4,5 minutos). **¹H RMN:** (MeOD, 400 MHz); δ9,12 (br. s., 1H), 9,17 - 7,99 (m, 5H), 7,57 (br. s., 1H), 7,13 - 7,61 (m, 2H), 6,98 (dt, J = 14,93, 7,34 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 14,56 Hz, 1H), 4,66 - 4,51 (m, 1H), 4,06 (br. s., 2H), 2,95 (br. s., 6H), 2,72 - 2,55 (m, 1H), 2,21 (d, J = 11,29 Hz, 2H), 2,10 - 1,89 (m, 3H), 1,78 (br. s., 1H), 1,67 (d, J = 6,78 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 8,03 Hz, 1H).

40 **Ejemplo 62. Síntesis de 5-[(E)-4-(dimetilamino)but-2-enoi]amino]-N-[(1S,3R)-3-[[5-etil-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-il]amino]-1-metil-ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (Compuesto 407).**

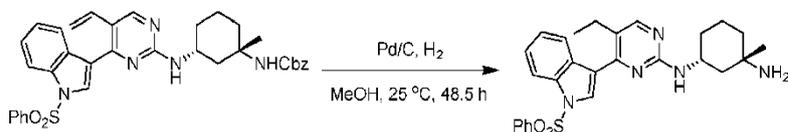
45

Bencil-N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-vinilo-pirimidina-2-il]amino]-1-metil-ciclohexilo]carbamato

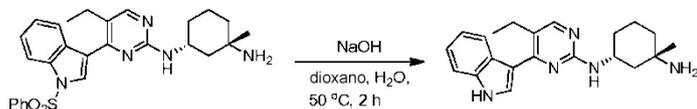
5



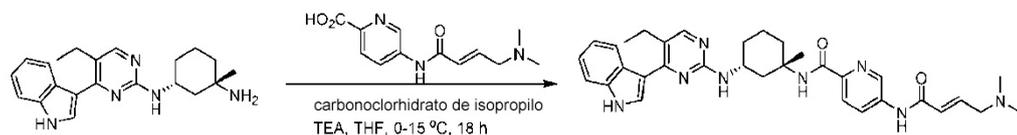
Bencil-N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil) indol-3-il]-5-cloro-pirimidina-2-il]amino]-1-metil-ciclohexilo]carbamato (11 g, 17,46 mmol), trifluoro (vinil)boranuida de potasio (11,69 g, 87,28 mmol), Cs₂CO₃ (17,06 g, 52,37 mmol), Pd (OAc)₂ (1,96 g, 8,73 mmol) y bis(1-adamantilo)-butil-fosfano (6,26 g, 17,46 mmol) en tolueno (100 ml) y H₂O (20 ml) se desgasificaron al vacío y se purgaron con N₂ tres veces. La reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 17 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml), se extrajo con AcOEt (50 ml *3) y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM / acetato de etilo = 80/1, 20/1) para dar el compuesto base (6 g, 55,2 %) en forma de sólido marrón.

15 (1S,3R)-N3-[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-etil-pirimidina-2-il]-1-metil-ciclohexano-1,3-diamina

A una solución de N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-vinilo-pirimidina-2-il]amino]-1-metil-ciclohexilo]carbamato de bencilo (6 g, 9,65 mmol) en MeOH (50 ml) y DCM (20 ml) se añadió Pd / C (3 g) bajo N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ tres veces. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 48,5 h bajo H₂(50 psi). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de torta filtrante de celita y el filtrado se concentró para dar el compuesto base (4 g, crudo) en forma de sólido marrón.

25 (1S,3R)-N3-[5-etil-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-il]-1-metil-ciclohexano-1,3-diamina

Una mezcla de (1S,3R)-N3-[4-[1-(bencenosulfonil)indol-3-il]-5-etil-pirimidina-2-il]-1-metil-ciclohexano-1,3-diamina (1,00 g, 2,04 mmol) y NaOH (0,41 g, 10,2 mmol) en dioxano (10 ml) y H₂O (1 ml) se agitó a 50 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (40 ml) y se extrajo con DCM (30 ml *5). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó para dar el compuesto base (0,7 g, crudo) en forma de sólido amarillo.

35 5-[[[E]-4-(dimetilamino)but-2-enoil]amino] N-[(1S,3R)-3-[[5-etil-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-il]amino]-1-metil-ciclohexilo]piridina-2-carboxamida

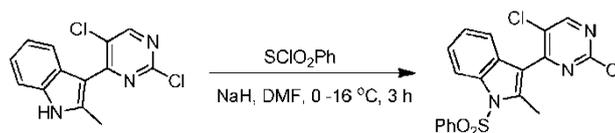
Compuesto 407

A una mezcla de ácido 5-[[[E]-4-(dimetilamino)but-2-enoil]amino]piridina-2-carboxílico (142,7 mg, 572,30 umol) y TEA (173,7 mg, 1720 umol) en THF (15 ml) se agregó carbonoclorhidrato de isopropilo (70,13 mg, 572,30 umol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. Luego, se añadió (1S,3R)-N3-[5-etil-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-il]-1-metil-ciclohexano-1,3-diamina (200 mg, 572,30 umol) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. A la mezcla se le añadió H₂O (20 ml) y se extrajo con EA: THF (3:1, 20 ml *3). La capa orgánica se combinó y se evaporó, y el residuo se purificó por HPLC previa para proporcionar el compuesto base (87 mg, 26,1 % de rendimiento) en forma de sólido amarillo. **CL-EM:** M+H⁺: 581,4/291,4 @ 2,174 minutos (10 - 80 % ACN en H₂O, 4,5 minutos). **¹H RMN:**(MeOD, 400

MHz); δ 9,17 (br. s., 1H), 8,67 - 8,25 (m, 4H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (br. s., 1H), 7,32 (br. s., 2H), 7,08 - 6,96 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 15,31$ Hz, 1H), 4,52 (br. s., 1H), 4,08 (d, $J = 7,03$ Hz, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 8H), 2,62 (br. s., 1H), 2,23 - 1,95 (m, 5H), 1,83 - 1,58 (m, 5H), 1,38 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H).

5 **Ejemplo 64. Síntesis de 5-[[*E*]-4-(dimetilamino)but-2-enoil]amino]-*N*-[(1*S*,3*R*)-3-[[5-etil-4-(2-metil-1*H*-indol-3-il)pirimidina-2-il]amino]-1-metil-ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (Compuesto 412).**

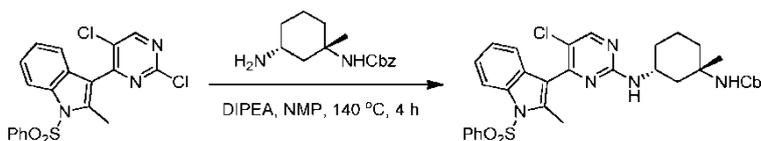
1-(bencenosulfonil)-3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-1-metilo-indol



10

A una solución agitada de 3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-2-metil-1*H*-indol (5,00 g, 17,98 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió NaH (1,44 g, 35,96 mmol) a 0 °C bajo N₂ y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Luego, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (4,76 g, 26,97 mmol) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a 16 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml), se extrajo con AcOEt (40 ml *3) y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml *2) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (altura de columna: 250 mm, diámetro: 100 mm, gel de sílice de malla 100 - 200, éter de petróleo / acetato de etilo = 8/1, 5/1) para proporcionar el compuesto base (6,50 g, 86,4 %) en forma de sólido de color amarillo claro.

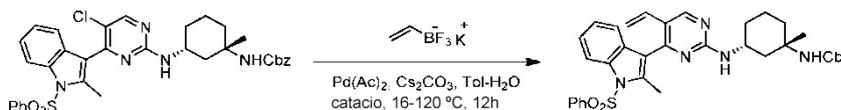
20 ***N*-[(1*S*,3*R*)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)-2-metil-indol-3-il]-5-cloro-pirimidina-2-il]amino]-1-metil-ciclohexilo]carbamato de bencilo**



25 Una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-2-metilo-indol (6,50 g, 15,54 mmol), *N*-[(1*S*,3*R*)-3-amino-1-metil-ciclohexilo]carbamato de bencilo (4,89 g, 18,65 mmol) y DIPEA (6,02 g, 46,62 mmol) en NMP (80 ml) se calentó a 140 °C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt (80 ml), se lavó con agua (100 ml *3) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluido con éter de petróleo / acetato de etilo = 8:1 ~ 4:1 para proporcionar el compuesto base (9,00 g, 89,9 %) en forma de sólido de color amarillo claro.

30

***N*-[(1*S*,3*R*)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)-2-metil-indol-3-il]-5-vinilo-pirimidina-2-il]amino]-1-metilciclohexilo]carbamato de bencilo**

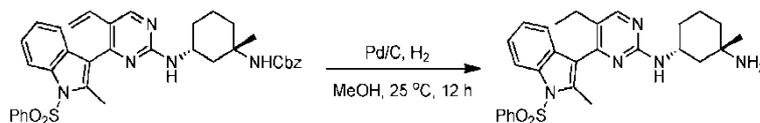


35

Una mezcla de *N*-[(1*S*,3*R*)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)-2-metil-indol-3-il]-5-cloro-pirimidina-2-il]amino]-1-metilciclohexilo]carbamato de bencilo (4,00 g, 6,21 mmol), trifluoro(vinil)boranuido de potasio (4,16 g, 31,05 mmol), Cs₂CO₃ (6,07 g, 18,63 mmol) y Pd(OAc)₂ (697,04 mg, 3,11 mmol), bis(1-adamantil)-butil-fosfano (2,23 g, 6,21 mmol) en tolueno (40 ml) y H₂O (8 ml) se desgasificó al vacío y se purgó con N₂ tres veces a 16 °C. Luego, la mezcla se agitó a 120 °C bajo N₂ durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml), se extrajo con AcOEt (40 ml *4) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100 - 200, éter de petróleo / acetato de etilo = 6/1, 3/1) para proporcionar el compuesto base (560,00 mg, 14,1 %) en forma de sólido marrón.

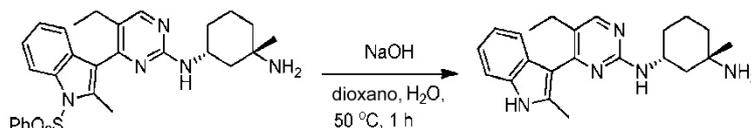
45

***N*-[(1*S*,3*R*)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)-1-metil-indol-3-il]-5-vinilo-pirimidina-2-il]amino]-1-metilciclohexilo]carbamato de bencilo**



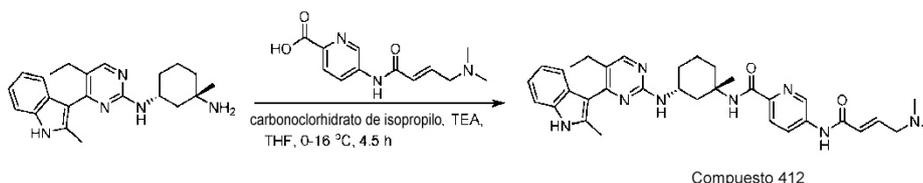
A una solución de N-[(1S,3R)-3-[[4-[1-(bencenosulfonil)-2-metil-indol-3-il]-5-vinilo-pirimidina-2-il]amino]-1-metilciclohexilo]carbamato de bencilo (730 mg, 1,15 mmol) en MeOH (10 ml) y DCM (2 ml) se añadió Pd / C (500 mg) bajo N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H₂ tres veces. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 24 h bajo H₂(50 psi). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita. La torta filtrante se lavó con MeOH (10 ml x 2) y DCM (10 ml x 4) y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto base (250 mg, bruto) en forma de sólido marrón.

10 **(1S,3R)-N3-[5-etil-4-2-metil-1H-indol-3-il]pirimidina-2-il]-1-metil-ciclohexano-1,3-diamina**



Una mezcla de (1S,3R)-N3-[4-[1-(bencenosulfonil)-2-metil-indol-3-il]-5-etil-pirimidina-2-il]-1-metil-ciclohexano-1,3-diamina (260 mg, 516,22 umol) y NaOH (62,4 mg, 1,56 mmol) en MeOH (5 ml) y H₂O (1 ml) se calentó a 70 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml), se extrajo con DCM (10 ml *5) y la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto base (160 mg, crudo) en forma de sólido de color amarillo claro.

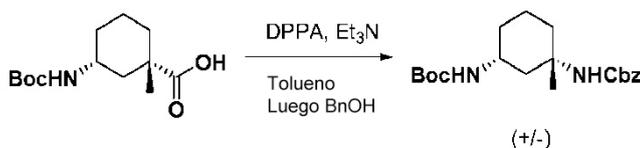
20 **5-[[E]-4-(dimetilamino)but-2-enoil]amino]-N-[(1S,3R)-3-[[5-etil-4-(2-metil-1H-indol-3-il)pirimidina-2-il]amino]-1-metil-ciclohexilo]piridina-2-carboxamida (Compuesto 412)**



25 A una solución agitada de ácido 5-[[E]-4-(dimetilamino)but-2-enoil]amino]piridina-2-carboxílico (68,5 mg, 275,10 umol) y TEA (83,5 mg, 825,3 umol) en THF (3 ml) se añadió lentamente carbonoclorhidrato de isopropilo (33,7 mg, 275,10 umol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 16 °C durante 3 h. Luego, esta mezcla se agregó a una solución agitada de (1S,3R)-N3-[5-etil-4-2-metil-1H-indol-3-il]pirimidina-2-il]-1-metil-ciclohexano-1,3-diamina (100 mg, 275,10 umol) y TEA (55,6 mg, 550,20 umol) en THF (5 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a 16 °C y se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se purificó por HPLC previa ácida (HCl) para proporcionar el compuesto base (72,70 mg, 41,8 %, HCl) en forma de sólido de color amarillo oscuro. **CL-EM:M+H⁺**: 595,4 @2,216 minutos (10 - 80 % ACN en H₂O, 4,5 minutos). **¹H RMN** (MeOD, 400 MHz); δ 9,17 (br. s., 1H), 8,61 - 8,20 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,78 Hz, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 6,65 (d, J = 15,31 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 6,53 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 7,03 Hz, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,66 (d, J = 6,27 Hz, 2H), 2,55 (br. s., 4H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,95 (br. s., 3H), 1,79 - 1,61 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,46 (dd, J = 14,93, 7,40 Hz, 1H), 1,07 - 0,95 (m, 3H).

Ejemplo 68. Síntesis de N-[(1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)-1-metilciclohexilo]-5-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)picolinamida (Compuesto 267).

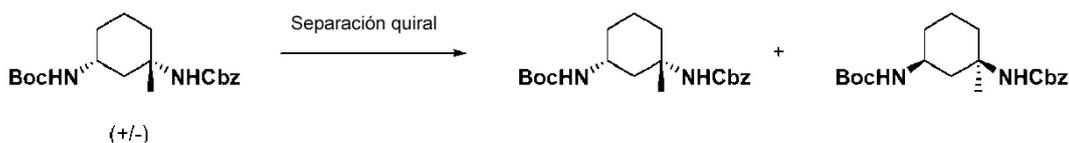
40 **(+/-) ((1S,3R)-1-metilciclohexano-1,3-diil)dicarbamato de terc-butilo de bencilo**



Se trató una solución de ácido (+/-)-(1S,3R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-metilciclohexanocarboxílico preparada

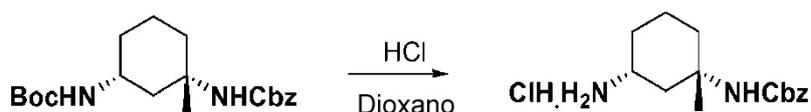
como en el documento WO2010/148197 (4,00 g, 15,5 mmol) en tolueno (155 ml) con Et₃N (2,4 ml, 17,1 mmol) y DPPA (3,68 ml, 17,1 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. Se añadió alcohol bencilico (8,0 ml, 77,7 mmol) y Et₃N (4,4 ml, 31,4 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se calentó a 100 °C durante 72 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego, se diluyó con AcOEt (300 ml) y H₂O (300 ml). Se separaron las capas y se extrajo la

5 **10 ((1S,3R)-1-metilciclohexano-1,3-diil)dicarbamato de terc-butilo de bencilo y ((1R,3S)-1-metilciclohexano-1,3-diil)dicarbamato de terc-butilo de bencilo**



15 Ambos enantiómeros de (+/-)-Bencilterc-butyl((1S,3R)-1-metilciclohexano-1,3-diil) dicarbamato (3,40 g, 9,38 mmol) se separaron mediante HPLC quiral previa (Chiralpak IA, 5 μm, 20 x 250 mm; hex / MeOH / DCM = 90/5/5) para producir ambos compuestos bencilterc-butyl((1S,3R)-1-metilciclohexano-1,3-diil)dicarbamato (1,20 g, 3,31 mmol) y bencilterc-butyl((1R,3S)-1-metilciclohexano-1,3-diil)dicarbamato (1,15 g, 3,17 mmol) en forma de sólidos blancos.

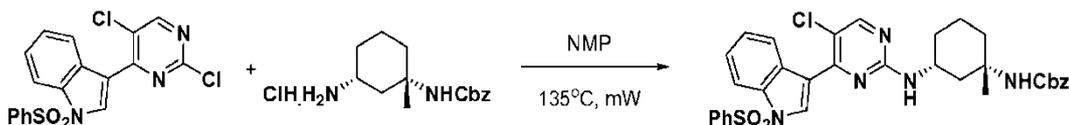
20 **Clorhidrato de ((1S,3R)-3-amino-1-metilciclohexilo)carbamato de bencilo**



Una solución de ((1S,3R)-1-metilciclohexano-1,3-diil)dicarbamato de bencilterc-butilo (700 mg, 1,93 mmol) en DCM

25 (19 ml) se trató con una solución de 4 M de HCl en dioxano (9,66 ml, 38,6 mmol) y se agitó 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó hasta la sequedad y proporcionó el compuesto base (577 mg, 1,93 mmol, 100 %) en forma de sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 **(1S,3R)-Bencil-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)-1-metilciclohexilcarbamato**



Una solución de clorhidrato de 3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (1,02 g, 2,53 mmol), ((1S,3R)-3-amino-1-metilciclohexilo)carbamato de bencilo (577 mg, 1,93 mmol) y DIPEA (1,15 ml, 6,60 mmol) en NMP (11 ml)

35 se calentaron a 135 °C (microondas) durante 60 minutos. La mezcla enfriada se diluyó con AcOEt (250 ml), se lavó con H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (AcOEt en DCM, de 0 a 50 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (747 mg, 1,19 mmol, 54 %) en forma de una espuma amarilla.

40 **(1S,3R)-N-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-il)-3-metilciclohexano-1,3-diamina**

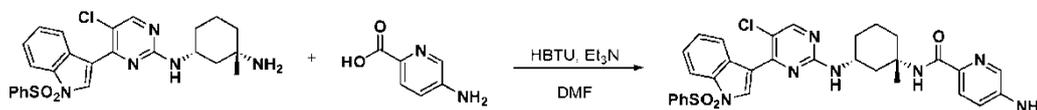


Una solución enfriada (-78 °C) de (1S,3R)-bencil-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)-1-

45 metilciclohexilcarbamato (747 mg, 1,19 mmol) en DCM (39 ml) se trató con una solución de 1 M de BBr₃ en DCM (2,83 ml, 2,83 mmol) y se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se añadió MeOH (10 ml) a la mezcla y la solución resultante se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se evaporó hasta la sequedad. El

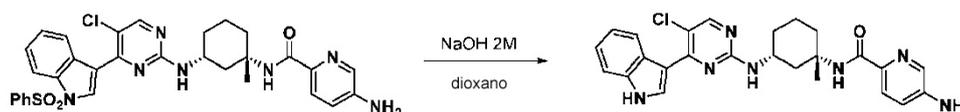
residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C₁₈, H₂O/ACN + HCO₂H al 0,1 %, de 0 a 60 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (485 mg, 0,978 mmol, 83 %) en forma de un sólido amarillo.

5 **5-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)-1-metilciclohexil)picolinamida**



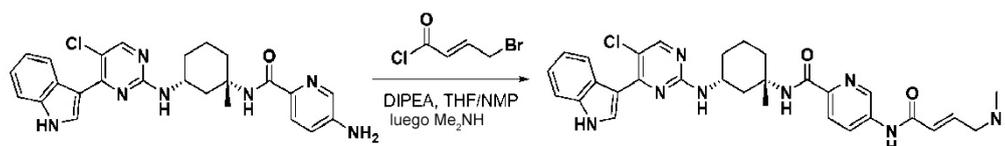
Una solución de (1R,3S)-N-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-il)-3-metilciclohexano-1,3-diamina (75,0 mg, 0,150 mmol) y ácido 5-aminopicolínico (25,0 mg, 0,180 mmol) en DMF (5,0 ml) se trató con HBTU (86,0 mg, 0,230 mmol) y DIPEA (79 μ L, 0,45 mmol). La mezcla resultante se agitó 5 h a temperatura ambiente y se diluyó con MeTHF (50 ml) y se saturó con NaHCO₃ (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con MeTHF (2 x 50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (AcOEt en DCM, de 0 a 50 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (74,0 mg, 0,120 mmol, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

20 **5-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)-1-metilciclohexilo)picolinamida (Compuesto 1061)**



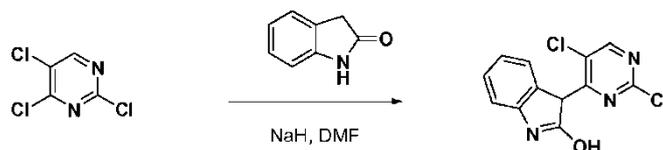
Una solución de 5-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)-1-metilciclohexil)picolinamida (74,0 mg, 0,120 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se trató con una solución de 2 M de NaOH en H₂O (960 μ L, 4,78 mmol) y se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se diluyó con MeTHF (30 ml) y H₂O (30 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con MeTHF (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad, proporcionándose el compuesto base (57,0 mg, 0,120 mmol, 100 %) en forma de aceite de color amarillo claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 **N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)-1-metilciclohexilo)-5-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)picolinamida (Compuesto 267)**



35 Una solución enfriada (-78 °C) de 5-amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(1H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)-1-metilciclohexil)picolinamida (57,0 mg, 0,120 mmol) y DIPEA (104 μ L, 0,598 mmol) en THF / NMP (4,0 mL / 1,0 mL) se trató con una solución de 54,2 mg / mL de cloruro de (E)-4-bromobut-2-enoilo en DCM (104 μ L, 0,598 mmol). La mezcla resultante se agitó 4 h a -78 °C antes de la adición de una solución de 2 M de dimetilamina en THF (359 μ L, 0,717 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó 45 minutos a esta temperatura antes de evaporarse hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C₁₈, H₂O/ACN + HCO₂H al 0,1 %, de 0 a 50 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (15,0 mg, 0,026 mmol, 22 %) en forma de un sólido blanco después de la liofilización. CL-EM: Calculada: 587,12; Encontrada (M+H⁺): 587,39. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,07 (m, 3H), 6,81 (dt, J = 15,5, 5,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,23 – 4,08 (m, 1H), 3,08 (dd, J = 5,7, 1,1 Hz, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 3H), 1,63 – 1,46 (m, 4H), 1,39 – 1,26 (m, 1H).

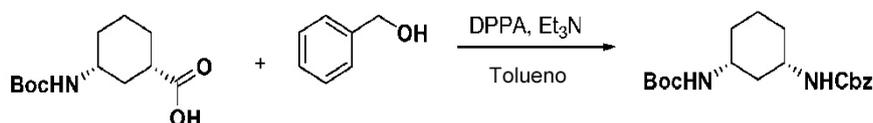
50 **Ejemplo 78. Síntesis de N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(2-oxoindolin-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilo)-5-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)picolinamida (Compuesto 282).**

3-(2,5-dicloropirimidina-4-il)-3H-indol-2-ol

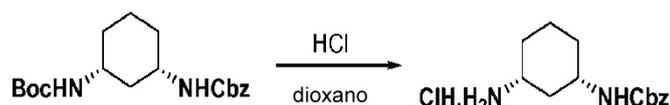
5 Se disolvió 2-oxindol (239 mg, 1,79 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente y se añadió hidruro de sodio (144 mg, 3,60 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se añadió gota a gota 2,4,5-tricloropirimidina (300 mg, 1,63 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se inactivó luego con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo 3 veces con DCM (100 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo crudo se agitó en EtOH (20 ml), se filtró, se lavó con EtOH (5 ml) y hexanos (5 ml) para producir el compuesto base (379 mg, 1,35 mmol, 83 %) en forma de un sólido naranja.

(1S,3R)-3-(Benciloxycarbonilamino)ciclohexilamino-2,2-dimetilpropionato

15



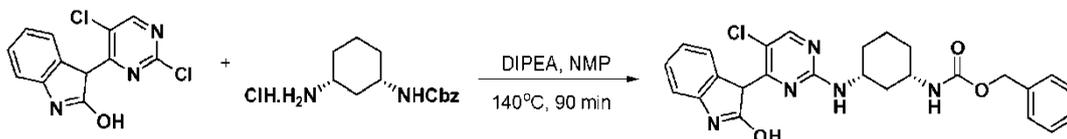
A una solución de ácido (1S,3R)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico (8,77 g, 36,1 mmol) preparada de acuerdo con Tetrahedron: *Asymmetry* 2010 (21), 864-866) en tolueno (145 ml) se añadió Et₃N (5,53 ml, 39,7 mmol) y DFFA (7,7 ml, 36,1 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110 °C y se enfrió a 80 °C. Se añadieron alcohol bencílico (4,66 ml, 45,1 mmol) y trietilamina (5,53 ml, 39,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 h a 80 °C. La solución enfriada se diluyó con AcOEt (100 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas y se extrajo dos veces la capa acuosa con AcOEt (50 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (AcOEt en hexanos, de 1 a 100 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (9,89 g, 28,4 mmol, 79 %) en forma de un sólido blanco.

Clorhidrato de (1S,3R)-3-aminociclohexilcarbamato de bencilo

30

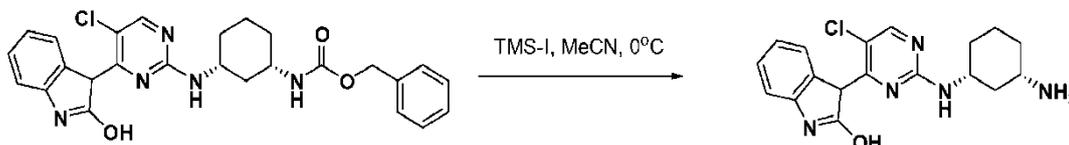
Una solución de (1S,3R)-3-(benciloxycarbonilamino)ciclohexilamino-2,2-dimetilpropionato (1,50 g, 4,31 mmol) en DCM (43 ml) se trató con una solución de 4 M de HCl en dioxano (16,0 ml, 64,6 mmol) y se agitó 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se evaporó hasta la sequedad y proporcionó el compuesto base (1,23 g, 4,31 mmol, 100 %) en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

(1S,3R)-3-(5-cloro-4-(2-hidroxi-3H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de bencilo

40 3-(2,5-Dicloropirimidina-4-il)-3H-indol-2-ol (79 mg, 0,28 mmol), clorhidrato (1S,3R)-3-aminociclohexilcarbamato de bencilo (88 mg, 0,31 mmol) y diisopropiletilamina (246 µL, 1,41 mmol) se disolvieron en NMP (1,9 mL) en un vial de microondas. El vial se calentó a 140 °C con irradiación de microondas y se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (AcOEt en hexanos: DCM (9:1), de 40 a 100 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (61,3 mg, 0,125 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

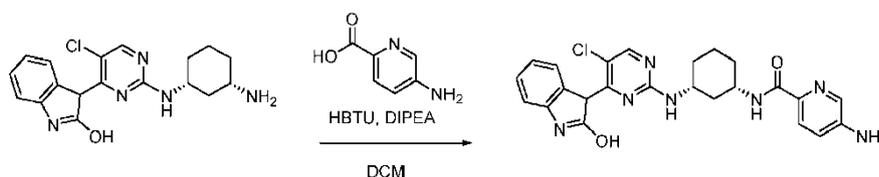
45

3-(2-((1R,3S)-3-aminociclohexilamino)-5-cloropirimidina-4-il)-3H-indol-2-ol

5

(1S,3R)-3-(5-cloro-4-(2-hidroxi-3H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilcarbamato de bencilo (60,0 mg, 0,122 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2,4 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota yodotrimetilsilano (174 µL, 1,22 mmol) a 0 °C y luego, la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió gota a gota MeOH (3 ml) a 0 °C, luego la solución se redujo en caliente a temperatura ambiente y se concentró hasta la sequedad. El residuo crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (de 5 a 70 % de MeCN-H₂O - 0,1 % de tampón de HCOOH). Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta la sequedad y el residuo se disolvió con 2-metiltetrahidrofurano (20 ml) y se agitó durante 10 minutos con exceso de carbonato de potasio en polvo. La mezcla se filtró, se lavó con 2-metiltetrahidrofurano (30 ml) y se evaporó hasta la sequedad proporcionando el compuesto base (22 mg, 0,061 mmol, 50 %) en forma de un sólido amarillo.

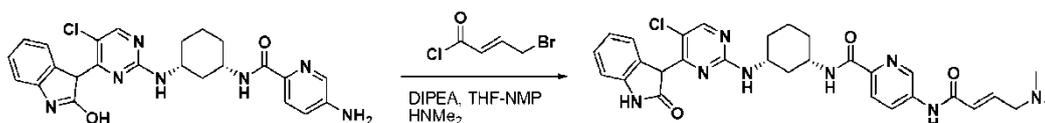
15

5-Amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(2-hidroxi-3H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexil)picolinamida (Compuesto 1065)

20

3-(2-((1R,3S)-3-Aminociclohexilamino)-5-cloropirimidina-4-il)-3H-indol-2-ol (22 mg, 0,061 mmol), el ácido 5-amino-2-piridinecarboxílico (8,3 mg, 0,060 mmol), el agente de acoplamiento HBTU (34 mg, 0,090 mmol), diisopropiletilamina (42 µL, 0,24 mmol) se mezclaron en DCM (0,40 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) y el producto se extrajo 4 veces con 2-metiltetrahidrofurano (30 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de SiO₂ (MeOH en DCM, de 0 a 10 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (15,5 mg, 0,032 mmol, 54 %) en forma de un sólido amarillo.

25

N-((1S,3R)-3-(5-Cloro-4-(2-oxoindolin-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexilo)-5-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)picolinamida (Compuesto 282).

Una solución enfriada (-78 °C) de 5-Amino-N-((1S,3R)-3-(5-cloro-4-(2-hidroxi-3H-indol-3-il)pirimidina-2-ilamino)ciclohexil)picolinamida (15,5 mg, 0,032 mmol) y DIPEA (17,0 µL, 0,097 mmol) en THF / NMP (0,5 mL / 0,2 mL) se trató con una solución de 54,2 mg / mL de cloruro de (E)-4-bromobut-2-enoilo en DCM (115 µL, 0,034 mmol). La mezcla resultante se agitó 8 h a -78 °C antes de la adición de una solución de 2 M de dimetilamina en THF (49 µL, 0,097 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta -20 °C, se agitó durante la noche y luego se evaporó hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C₁₈, H₂O/ACN + HCO₂H al 0,1 %, de 5 a 70 % de gradiente) y proporcionó el compuesto base (4,3 mg, 0,007 mmol, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo claro después de la liofilización. CL-EM: Calculada = 589,09; Encontrada [M+H⁺] = 589,30.¹H RMN (500 MHz, DMSO) Mezcla de 2 diastereoisómeros δ 10,62 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,87 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 1H), 8,02 - 7,94 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,91 (td, J = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 6,81 (dtd, J = 15,3, 5,7, 1,1 Hz, 1H), 6,54 (br s, 1H), 6,29 (dd, J = 15,4, 1,6 Hz, 1H), 5,07 - 4,96 (m, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,17 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,08 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,45 - 1,26 (m, 3H), 1,19 - 1,09 (m, 1H).

45

Ejemplo 79. Actividad de quinasa de CDK7. Los compuestos de la invención se ensayaron para la actividad de CDK7 en Life Technologies™ (Grand Island, Nueva York) usando sus servicios de ensayos de quinasa Adapta® disponibles comercialmente. Los compuestos se probaron a concentraciones que oscilaron entre 10 µM y 0,514 nM en una serie de diluciones en serie de 3 veces. Los detalles de estos ensayos, incluidos los sustratos utilizados, están disponibles en el sitio web de Life Technologies (<http://www.lifetechnologies.com/us/en/home/life-science/drug-discovery/target-and-lead-identification-and-validation/kinasebiology/kinase-activity-assays.html>). Los resultados del ensayo se muestran a continuación en la Tabla 3, donde "A" representa un IC₅₀ calculado de menos de 100 nM.

Tabla 3. Actividad inhibidora de CDK7 de compuestos seleccionados de la invención.

Compuesto N.º	Inhibición de CDK7 (IC ₅₀)
106	A
110	A
248	A

Los compuestos de la invención se ensayaron adicionalmente para determinar la actividad de CDK7 en Biorius Biosciences (Jiangyin, provincia de Jiangsu, República Popular China) mediante un ensayo de quinasas CDK7 desarrollado con un lector Caliper/LabChip EZ (Perkin Elmer, Waltham, MA). Este ensayo mide la cantidad de sustrato peptídico fosforilado producido como una fracción del péptido total después de un período de incubación (30 minutos) con los siguientes componentes: compuestos de ensayo (concentraciones variables de 10 µM hasta 0,514 nM en una serie de diluciones seriales de 3 veces), complejo trimérico CDK7 / Ciclina H / MAT1 (10 nM), ATP (2 mM) y sustrato péptido "FAM-CDK7tide" (2 µM, péptido sintetizado marcado con fluoróforo con la siguiente secuencia: 5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK) en el siguiente tampón: 20 mM de MES, 6,75 de pH, 6 mM de MgCl₂, Tween 20 al 0,01 %, 0,05 mg/mL de BSA. El período de incubación se eligió de tal manera que la fracción total del producto peptídico fosforilado producido fue ≤ 20 % para la quinasas no inhibida. Los valores de IC₅₀ de inhibición de la quinasas CDK7 se registraron para los compuestos de ensayo seleccionados indicados en la Tabla 4, donde "A" representa un IC₅₀ calculado de menos de 100 nM y "B" representa un IC₅₀ calculado de entre 100 nM y 15 µM.

Tabla 4. Actividad inhibidora de CDK7 de compuestos seleccionados de la invención.

Compuesto N.º	Inhibición de CDK7 (IC ₅₀)
106	A
110	A
248	A
262	A
265	A
267	A
282	B
399	A
407	A
412	B

Ejemplo 80. Inhibición de la proliferación celular

Células Jurkat. Las células Jurkat son una línea celular establecida a partir de una leucemia de células T humanas. Los compuestos representativos de la invención se probaron a diferentes concentraciones (de 10 µM a 316 pM; diluciones seriales de 0,5 log) para determinar su capacidad para inhibir la proliferación de células Jurkat. Se utilizaron los inhibidores de CDK conocidos, flavopiridol y triptolida, como controles positivos. Las células se cultivaron en RPMI 1640 + FBS al 10 % + Glutamax al 1 %. Las células se suplementaron con FBS (Life Technologies) y 100 U·mL⁻¹penicilina, 100 µg·mL⁻¹estreptomicina (Invitrogen) y se cultivaron a 37 °C en una cámara humidificada en presencia de CO₂ al 5 %. Los ensayos de proliferación se realizaron durante un período de tiempo de 72 horas. Se utilizó CellTiter-Glo® (Promega Corporation, Madison, WI, EE. UU.) para evaluar los efectos antiproliferativos de los compuestos siguiendo las instrucciones del fabricante y utilizando los reactivos suministrados con el kit CellTiter-Glo®. En esta tabla, "A" representa un IC₅₀ de menos de 500 nM.

Tabla 5. Inhibición de proliferación de células Jurkat por compuestos de la invención.

Compuesto N.º	Jurkat IC ₅₀
110	A

Células A673. Las células A673 son una línea celular derivada del sarcoma de Ewing del músculo humano. Los compuestos representativos de la invención se probaron a diferentes concentraciones (de 4 µM hasta 126,4 pM; diluciones seriales de 0,5 log) para determinar su capacidad para inhibir la proliferación de células A673. Se utilizaron los inhibidores de CDK conocidos, flavopiridol y triptolida, como controles positivos. Las células se cultivaron en un medio de Eagle modificado por Dulbecco, + FBS al 10 % + 1mM de piruvato sódico. Las células se cultivaron a 37 °C en una cámara humidificada en presencia de CO₂ al 5 %. Los ensayos de proliferación se realizaron durante un período de tiempo de 72 horas. Se utilizó CyQUANT® (Life Technologies, Chicago, IL, EE. UU.) para evaluar los efectos antiproliferativos de los compuestos siguiendo las instrucciones del fabricante y utilizando los reactivos suministrados con el kit CyQUANT®. En esta tabla, "A" representa un IC₅₀ de menos de 500 nM.

Tabla 6. Inhibición de proliferación de células A673 por compuestos de la invención.

Compuesto N.º	A673 IC ₅₀ (nM)
106	A
110	A
248	A
262	A
265	A
267	A
282	A
399	A
407	A
412	A

Equivalentes y alcance

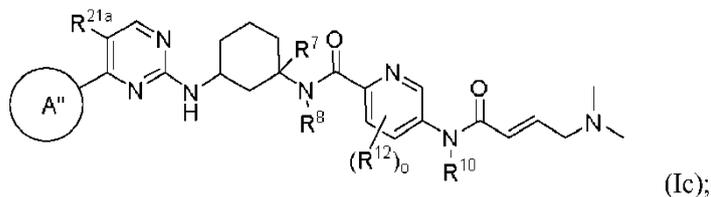
- 5 En las reivindicaciones, los artículos como "un", "una", "el" y "la" pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o que resulte evidente a partir del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, son empleados o, de lo contrario, son relevantes para un producto o proceso determinado, a menos que se indique lo contrario o que resulte evidente a partir del contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente, es empleado o, de lo contrario, es relevante para un producto o proceso determinado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, son empleados o, de lo contrario, son relevantes para un producto o proceso determinado.

Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y modificaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Donde los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en el formato de grupo de Markush, se describe también cada subgrupo de los elementos y cualquiera de los elementos puede ser eliminado del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando la invención o aspectos de la invención, se refieren a elementos y / o características particulares, ciertas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, dichos elementos y / o características. Por razones de simplicidad, esas realizaciones no se han establecido específicamente en el presente documento. También se señala que los términos "que comprende" y "que contiene" están destinados a ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se dan los rangos, se incluyen los puntos finales. Además, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente lo contrario a partir del contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor o sub-rango específico dentro de los rangos establecidos en diferentes realizaciones de la invención, para la décima parte de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

30 El alcance de las presentes realizaciones descritas en el presente documento no pretende limitarse a la descripción anterior y abarca lo expuesto en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la materia apreciarán que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones a esta descripción sin apartarse del alcance de la presente invención, tal como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

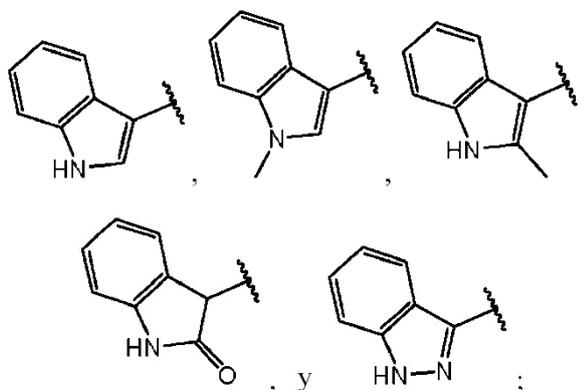
1. Un compuesto que tiene fórmula estructural Ic:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero o derivado marcado isotópicamente de los mismos, donde:

10 el anillo A'' se selecciona de entre

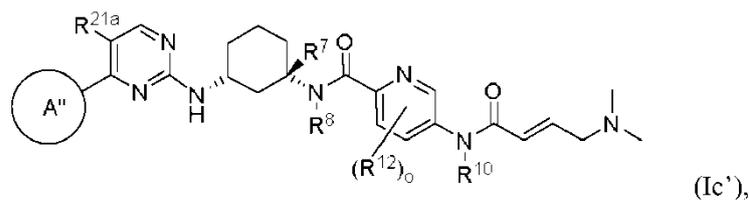


15

cada uno de R⁷, R⁸ y R¹⁰ se selecciona independientemente de entre hidrógeno y metilo; R^{21a} se selecciona de entre -Cl, -CN, -CF₃, -CH₃, y -CH₂CH₃; cada R¹², si está presente, es independientemente halo; y o es 0, 1, 2 o 3.

20

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula Ic':

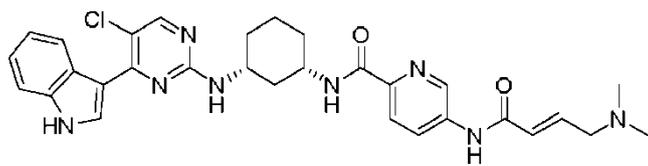


25 donde el anillo A'', R⁷, R⁸, R¹⁰, R^{21a}, R¹² y o son como se definen en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde o es 0.

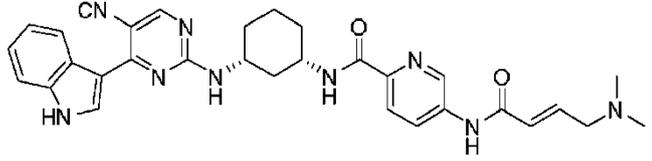
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es:

30



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es

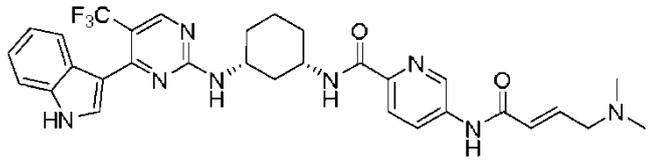


5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es

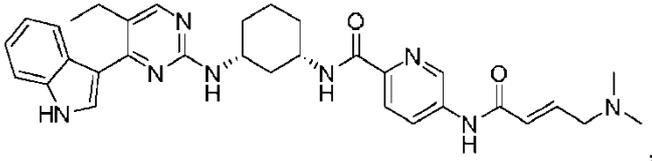
10



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es

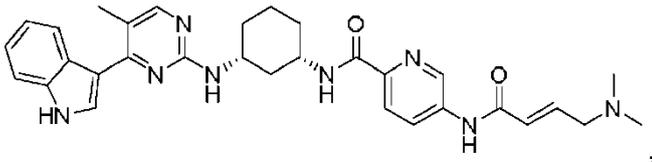
15



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

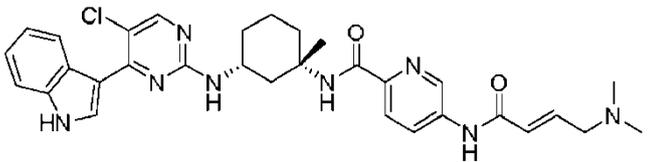
20

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

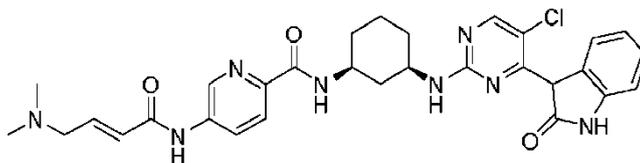
9. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es



30

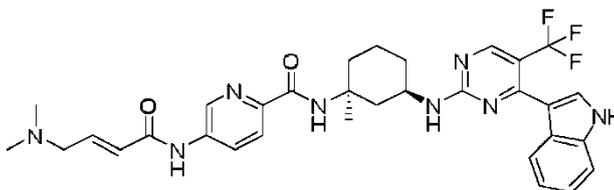
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

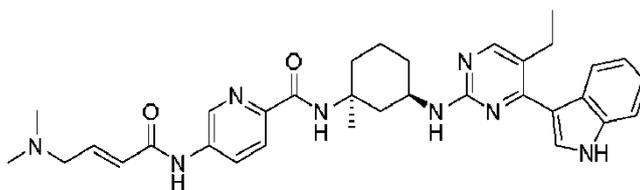
5 11. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

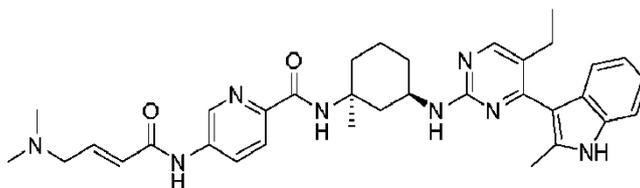
10

12. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

13. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es



20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable, preferentemente donde dicha composición comprende además uno o más agentes farmacéuticos adicionales seleccionados de entre agentes antiproliferativos, agentes anticancerígenos, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores y agentes analgésicos.

15. La composición de la reivindicación 14, para su uso en el tratamiento de un sujeto, preferentemente un mamífero, que padece una enfermedad o afección asociada con una actividad aberrante de una CDK y que se selecciona de entre cáncer, neoplasia benigna, angiogénesis, enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinflamatoria, enfermedad autoinmune o una enfermedad infecciosa.

16. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde la enfermedad es cáncer, preferentemente donde el cáncer se selecciona de entre un cáncer sanguíneo, melanoma, un cáncer de huesos, un cáncer de mama, un cáncer cerebral o un cáncer de pulmón, más preferentemente donde el cáncer es:

- (i) un cáncer sanguíneo seleccionado de entre leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielógena aguda (LMA), linfoma y mieloma múltiple;
- (ii) un cáncer de huesos seleccionado de entre osteosarcoma y sarcoma de Ewing;
- 5 (iii) cáncer de mama triple negativo (CMTN);
- (iv) neuroblastoma; o
- (v) cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).

FIG. 1A

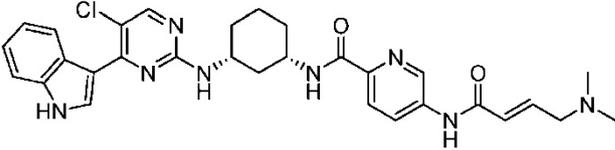
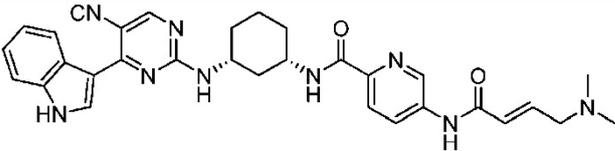
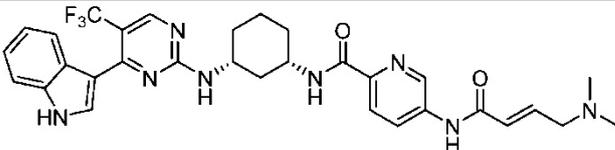
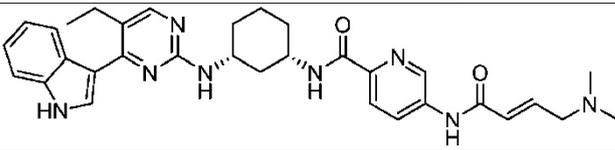
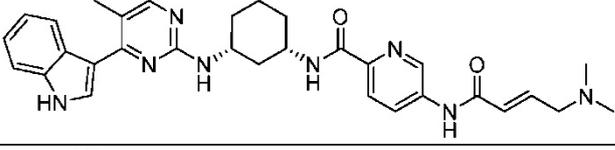
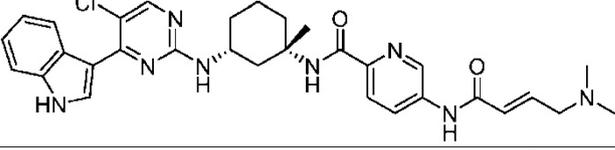
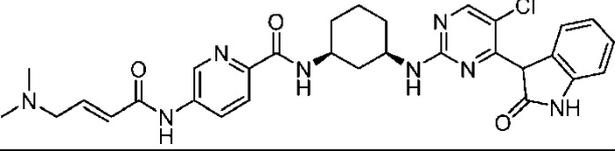
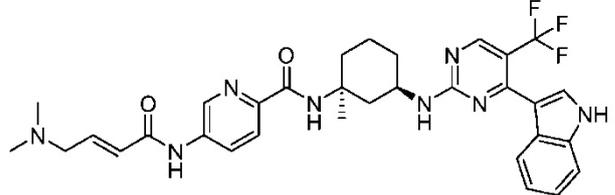
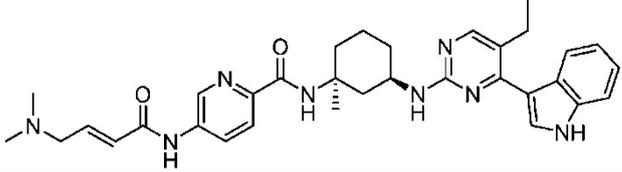
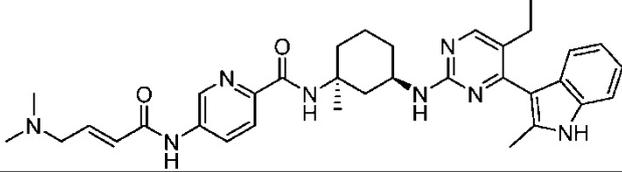
N.º de Compuesto de Patente	Estructura
106	
110	
248	
262	
265	
267	
282	
399	

FIG. 1B

N.º de Compuesto de Patente	Estructura
407	 <p>Chemical structure of compound 407: A complex molecule featuring a central piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a methyl group at the 2-position, a methyl group at the 4-position (shown with a dashed bond), and an amide group at the 1-position. The amide group is connected to a pyridine ring at the 3-position. The pyridine ring is further substituted with a methyl group at the 5-position and a methyl group at the 6-position. The pyridine ring is also connected to a pyrazole ring at the 4-position. The pyrazole ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a methyl group at the 5-position. The pyrazole ring is also connected to an indole ring at the 2-position. The indole ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a methyl group at the 5-position.</p>
412	 <p>Chemical structure of compound 412: A complex molecule featuring a central piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a methyl group at the 2-position, a methyl group at the 4-position (shown with a dashed bond), and an amide group at the 1-position. The amide group is connected to a pyridine ring at the 3-position. The pyridine ring is further substituted with a methyl group at the 5-position and a methyl group at the 6-position. The pyridine ring is also connected to a pyrazole ring at the 4-position. The pyrazole ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a methyl group at the 5-position. The pyrazole ring is also connected to an indole ring at the 2-position. The indole ring is substituted with a methyl group at the 3-position and a methyl group at the 5-position.</p>