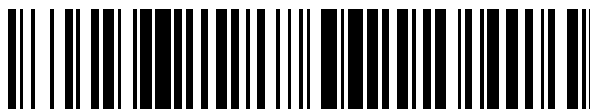


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 936**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2010** **PCT/US2010/047883**
87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011** **WO11029046**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2010** **E 10814585 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018** **EP 2473049**

54 Título: **Inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton**

30 Prioridad:

04.09.2009 US 240011 P

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

08.05.2019

73 Titular/es:

BIAGEN MA INC. (50.0%)
225 Binney Street
Cambridge, MA 02142, US y
SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

ERLANSON, DANIEL, A.;
MARCOTTE, DOUG;
KUMARAVEL, GNANASAMBANDAM;
FAN, JUNFA;
WANG, DEPING;
CUERVO, JULIO, H.;
SILVIAN, LAURA;
POWELL, NOEL;
BUI, MINNA;
HOPKINS, BRIAN, T.;
TAVERAS, ART;
GUAN, BING;
CONLON, PATRICK;
ZHONG, MIN;
JENKINS, TRACY, J.;
SCOTT, DANIEL y
LUGOVSKOY, ALEXEY, A.

ES 2 711 936 T3

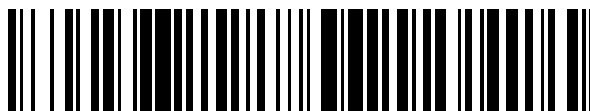
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 936**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 711 936 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 la tirosina cinasa de Bruton

5 Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos con número de serie 61/240,011, presentada el 4 de septiembre de 2009.

10 Antecedentes de la invención

Las proteínas cinasas son una familia multigénica grande que consisten en más de 500 proteínas que desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y tratamiento de un número de enfermedades humanas en oncología, neurología e inmunología. Las cinasas Tec son tirosina cinasas no receptoras que consisten en cinco miembros (Tec (tirosina cinasa expresada en carcinoma hepatocelular), Btk (tirosina cinasa de Bruton), Itk (cinasa de célula T inducible por interleucina-2(IL-2)); también conocida como Emt o Tsk), Rlk (cinasa de linfocito en reposo; también conocida como Txk) y Bmx (gen de la tirosina cinasa de médula ósea en el cromosoma X; también conocido como Etk)) y se expresan primariamente en las células hematopoyéticas, aunque la expresión de Bmx y Tec se ha detectado en células endoteliales y hepáticas. Las Tec cinasas (Itk, Rlk y Tec) se expresan en células T y todas se activan en la vía aguas abajo del receptor de células T (TCR). Btk es un mediador aguas abajo de la señalización del receptor de células B (BCR) que se involucra en la regulación de activación, proliferación, y diferenciación las células B. Más específicamente, Btk contiene un dominio PH que se une al fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3). La unión a PIP3 induce que Btk fosforile la fosfolipasa C (PLC γ), que a su vez hidroliza PIP2 para producir dos mensajeros secundarios, inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG), que activan la proteína quinasa PKC, que después induce una señalización adicional de las células B. Las mutaciones que inactivan la actividad enzimática de Btk dan como resultado el síndrome de XLA (agammaglobulinemia ligada al cromosoma X), una inmunodeficiencia primaria. Dados los roles críticos que las Tec quinasas juegan tanto en la señalización de células B como de células T, las Tec quinasas son objetivos de interés para los trastornos autoinmunitarios.

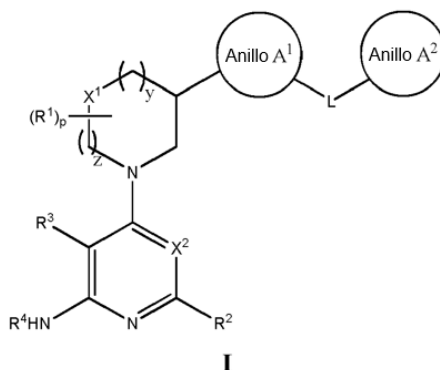
30 El documento núm. WO 2006/071875 A1 describe compuestos útiles como antagonistas del Receptor de Quimiocina y composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden dichos compuestos y métodos de uso de los compuestos y composiciones para la inhibición de los Receptores Quimiocina y para el tratamiento de varias enfermedades, afecciones, o trastornos, que incluyen enfermedad inflamatoria aguda o crónica, cáncer o trastornos óseos osteolíticos.

35 Además, los compuestos 6-[3-[3-(3-piridinil)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-1-piperidinil]-9H-purina, 6-[3-[2-(4-morfolinil)-5-(3-piridinil)-4-pirimidinil]-1-piperidinil]-9H-purina, y 2-metil-6-[3-[2-(4-morfolinil)-5-(3-piridinil)-4-pirimidinil]-1-piperidinil]-4-pirimidinamina se conocen de la literatura (consultar, Chemical Abstracts Service, Columbus, OH, EE.UU; 23 de marzo de 2009 (Núm. de acceso de la base de datos 1125427-13-5); Chemical Abstracts Service, Columbus, OH, EE.UU; 25 de marzo de 2010 (Núm. de acceso de la base de datos 1214417-06-7); Chemical Abstracts Service, Columbus, OH, EE.UU; 25 de marzo de 2010 (Núm. de acceso de la base de datos 1214612-86-8), respectivamente).

45 En consecuencia, existe una gran necesidad en la técnica de inhibidores eficaces de Btk. La presente invención satisface estas y otras necesidades.

Sumario de la invención

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , L , anillo A^1 , anillo A^2 , y , z , y p son como se definen y describen en la presente. Estos compuestos son inhibidores de un número de proteínas quinasas en particular miembros de la familia Tec tal como Itk, Txk, Tec, Bmx y Btk (tirosina quinasa de Bruton). En consecuencia, los compuestos proporcionados pueden usarse en una variedad de métodos que incluyen el tamizaje in vitro y ensayos de actividad así como también

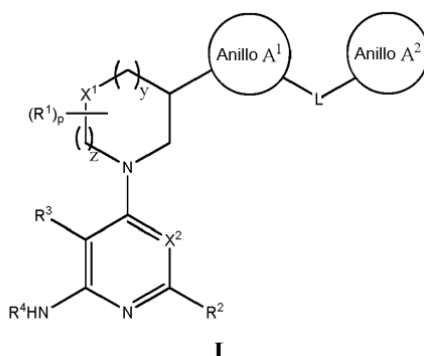
escenarios in vivo preclínicos, clínicos y terapéuticos, como se describe en detalle en la presente. En determinadas modalidades, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos proporcionados.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona compuestos para usar en disminuir la actividad enzimática de Btk. Tales compuestos para usar una cantidad eficaz de un inhibidor de Btk.

La presente solicitud proporciona además compuestos para usar en el tratamiento de un trastorno sensible a la inhibición de Btk en un sujeto que lo necesite. Tales trastornos y compuestos para usar se describen en detalle en la presente descripción.

Descripción detallada de ciertas modalidades

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



en donde:

X^1 es $-O-$, $-CR^5R^6-$ o $-NR^7-$;

X^2 es $=CR^8-$ o $=N-$;

p es 0–5;

y es 0, 1, o 2;

z es 0, 1, o 2, en donde z es 0 o 1 cuando y es 2, y z es 1 o 2 cuando y es 0;

cada R^1 es independientemente halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)C(=NR)N(R)_2$, $-C(=NR)N(R)_2$, $-C=NOR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-12} alifático, fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

dos grupos R^1 en átomos de carbono adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

dos grupos R^1 en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un puente opcionalmente sustituido de un grupo bicíclico en puente, en donde el puente es una cadena de hidrocarbano C_{1-3} en donde una unidad de metileno se reemplaza opcionalmente con $-NR-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-S-$, o $-S-$, o:

dos grupos R^1 en el mismo átomo de carbono se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo espiro fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo carboxílico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carboxílico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

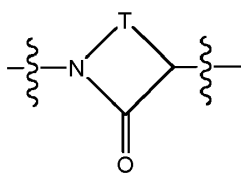
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo heteroarilo, saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada uno de R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , y R^8 es independientemente R, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{=NR})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{=NR})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}=\text{NOR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$, o $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$; o:

R^3 y R^4 se toman opcionalmente juntos con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o a anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada uno de R^4 y R^7 es independientemente R, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$;

Anillo A^1 es



en donde T es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-5} , en donde una, dos o tres unidades de metileno de T son opcionalmente y se reemplazan independientemente con $-\text{C}(\text{R})_2-$, $-\text{NR}-$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{=S})-$, $-\text{C}(\text{=NR})-$, $-\text{N}=\text{N}-$, o $-\text{C}(\text{=N}_2)-$;

Anillo A^2 es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

L es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida bivalente C_{1-7} o enlace covalente, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L se reemplazan independientemente con $-\text{Cy}-$, $-\text{CR}_2-$, $-\text{NR}-$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{=S})-$, $-\text{C}(\text{=NR})-$, $-\text{N}=\text{N}-$, o $-\text{C}(\text{=N}_2)-$, en donde al menos una unidad de metileno de L se reemplaza con $-\text{N}(\text{R})-$; y

cada Cy es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenileno, un carbociclileno de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, un heterociclileno monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un heteroarileno de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

en donde además sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, que puede sustituirse con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ que puede sustituirse con R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, que puede sustituirse con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -piridilo que puede sustituirse con R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$;

$-(CH_2)_0-4OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_0-4S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4} \text{ alquileo lineal o ramificado}) O-N(R^\circ)_2$; or $-(C_{1-4} \text{ alquileo lineal o ramificado})C(O)O-N(R^\circ)_2$ en donde cada R° es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_0-1Ph$;

en donde además los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-OPh$ no sustituido, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado no sustituido de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Definiciones

Los compuestos de esta invención incluyen aquellos descritos de manera general anteriormente, y se ilustran además mediante las clases, subclases, y especies descritas en la presente descripción. Como se usa en la presente, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique de otra forma. Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ta Ed. Adicionalmente, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

Las abreviaturas usadas en la presente descripción tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas. Las estructuras y fórmulas químicas que se establecen en la presente descripción se construyen de acuerdo con las reglas estándar de valencia química conocidas en las técnicas químicas.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en la presente, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o una cadena de hidrocarburo ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (referido además en la presente como "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un punto único de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En aún otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras modalidades los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, el término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_3-C_6 monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un punto único de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno, alquino, alquino lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos y sus híbridos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo o (cicloalquil)alqueno.

Como se usa en la presente, el término "bicíclico en puente" se refiere a cualquier sistema de anillo bicíclico, es decir carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Como se define por la IUPAC, un "puente" es una cadena no ramificada de átomos o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde un "cabeza de puente" es cualquier átomo del esqueleto del sistema de anillos que se enlaza a tres o más átomos del esqueleto (excluyendo el hidrógeno).

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado. Los grupos alquilo inferior ilustrativos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y terc-butilo.

El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado que se sustituye con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (que incluye, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolil), NH (como en pirrolidinil) o $NR^\dagger$ (como en pirrolidinil N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en la presente, significa que una porción tiene una o más unidades de insaturación.

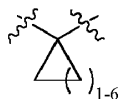
Como se usa en la presente, el término "cadena de hidrocarburo bivalente C_{x-y} (por ejemplo, C_{1-5}) saturada o insaturada, lineal o ramificada", se refiere a cadenas bivalentes de alquileo, alqueno, y alquino que son lineales o ramificadas como se define en la presente descripción.

El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, n es de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquileo sustituida es un grupo

polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno del metileno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenilo bivalente. A cadena de alquenileno sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilenilo" se refiere a un grupo cicloalquilo bivalente con la siguiente estructura:



El término "halógeno" significa F, Cl, Br, o I.

El término "arilo" usado solo o como parte de una porción más grande como en "aralquilo," "aralcoxi," o "ariloxialquilo," se refiere a sistemas de anillos bicíclicos o monocíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término arilo puede ser utilizado en forma intercambiable con el término anillo de arilo.

El término "arilo" usado solo o como parte de una porción más grande como en "aralquilo," "aralcoxi," o "ariloxialquilo," se refiere a sistemas de anillos bicíclicos o monocíclicos que tienen un total de cinco a 10 miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene tres a siete miembros de anillo. El término arilo puede ser utilizado en forma intercambiable con el término anillo arilo. En ciertas modalidades de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden presentar uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo," como se usa en la presente descripción, un grupo en el cual un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usado solo o como parte de una porción más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo," o "heteroaralcoxi," se refieren a grupos que tienen 5 a 10 átomos de anillo, preferentemente 5, 6, o 9 átomos de anillo; que tienen 6, 10, o 14 electrones π compartidos en un arreglo cíclico; y que tienen, en adición a los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilos incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imadazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usa en la presente, también incluyen los grupos en los cuales un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" puede usarse de forma intercambiable con los términos "anillo heteroarilo," "grupo heteroarilo," o "heteroaromático," cualquiera de estos términos incluye anillos que se sustituyen opcionalmente. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde los restos alquilo y heteroarilo independientemente se sustituyen opcionalmente.

Como se usa en la presente, los términos "heterociclo," "heterociclilo," "radical heterocíclico," y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable y se refieren a una porción heterocíclica estable monocíclica de 5 a 7 miembros o bicíclica de 7 a 10 miembros ya sea saturada o parcialmente insaturada, y que tiene, en adición a los átomos de carbono, uno o más, preferentemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o $\text{o} < + > \text{NR}$ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

Un anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede sustituirse opcionalmente. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo," "heterociclilo," "anillo heterocíclico," "grupo heterocíclico," "porción heterocíclica," y "radical heterocíclico," se usan de forma intercambiable en la presente descripción, y también incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo se fusiona a uno o más anillos arilo, heteroarilo, o cicloalifático, tal como indolinilo, 3H-indolilo,

cromanilo, fenantridinilo, o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterocíclico. Un grupo heterocíclico puede ser mono- o bicclico. El término "heterocíclicolalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterocíclico, en donde las porciones alquilo y heterocíclico independientemente se sustituyen opcionalmente.

5 Como se usa en la presente, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una porción de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir porciones de arilo o heteroarilo, como se define en la presente descripción.

10 Como se usa en la presente y a menos que se especifique de otra forma, el sufijo "-eno" se usa para describir un grupo bivalente. Por lo tanto, cualquiera de los términos anteriores pueden modificarse con el sufijo "-eno" para describir una versión bivalente de esa porción. Por ejemplo, un carbociclo bivalente es "carbocícliceno", un anillo de arilo bivalente es "arileno", un anillo de benceno bivalente es "fenileno", un heterociclo bivalente es "heterocícliceno", un anillo de heteroarilo bivalente es "heteroarileno", una cadena de alquilo bivalente es "alquileno", una cadena de alquenilo bivalente es "alquencileno", una cadena de alquilino bivalente es "alquilileno", y sucesivamente.

Como se describe en la presente descripción, los compuestos de la invención pueden, cuando se especifica, contener porciones "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido," precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos de la porción designada se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique de otra forma, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en una estructura dada puede ser sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de los sustituyentes consideradas por esta invención preferentemente son solamente las que resultan en la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección, y, en algunas modalidades, su recuperación, purificación, y uso para una o más de los propósitos descritos en la presente descripción.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^o$; $-(CH_2)_{0-4}OR^o$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede sustituirse con R^o ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede sustituirse con R^o ; $-CH=CHPh$, que puede sustituirse con R^o ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ piridil que puede sustituirse con R^o ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)C(S)NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$; $-C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^o$; $SC(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$; $-C(S)NR^o_2$; $-C(S)SR^o$; $-SC(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$; $-C(O)N(OR^o)R^o$; $-C(O)C(O)R^o$; $-C(O)CH_2C(O)R^o$; $-C(NOR^o)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$; $-S(O)_2NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$; $-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$; $-N(R^o)S(O)_2R^o$; $-N(OR^o)R^o$; $-C(NH)NR^o_2$; $-P(O)_2R^o$; $-P(O)R^o_2$; $-OP(O)R^o_2$; $-OP(O)(OR^o)_2$; SiR^o_3 ; $-(C_{1-4}$ alquileno lineal o ramificado) $O-N(R^o)_2$; o $-(C_{1-4}$ alquileno lineal o ramificado) $C(O)O-N(R^o)_2$, en donde cada R^o puede sustituirse como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o de 5-6 miembros saturado, parcialmente insaturado, o anillo de arilo que tiene de 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^o , tomados juntos con su(s) átom(os) interventores, forman un anillo arilo de 3-12 miembros saturado, parcialmente insaturado, o mono- o bicclico que tiene de 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, que puede sustituirse como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R^o (o el anillo formado tomando dos o más apariciones independientes de R^o junto con sus átomos interventores), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^o$, $-(haloR^o)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^o$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^o)_2$, $-O(haloR^o)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^o$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^o$, $-(CH_2)_{0-2}SR^o$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^o$, $-(CH_2)_{0-2}NR^o_2$, $-NO_2$, $-SiR^o_3$, $-OSiR^o_3$, $-C(O)SR^o$, $-(C_{1-4}$ alquileno lineal o ramificado) $C(O)OR^o$, o $-SSR^o$ en donde cada R^o es no sustituido o donde esté precedido por "halo" se sustituye solamente con uno o más halógenos, y es independientemente seleccionado de C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono insaturado de R^o incluyen $=O$ y $=S$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono insaturado 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 $-S(C(R^o)_2)_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R^o se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede sustituirse como se define a continuación, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado no sustituido de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a los carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^o_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R^o se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede sustituirse como se define a continuación, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado no

sustituido de 5–6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

5 Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$, o $-NO_2$, en donde cada R^* es no sustituido o donde esté precedido por "halo" se sustituye solamente con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5–6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

10 Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^+$, $-NR^+_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2NR^+_2$, $-C(S)NR^+_2$, $-C(NH)NR^+_2$, o $-N(R^+)S(O)_2R^+$; en donde cada R^+ es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático que puede sustituirse como se define a continuación, $-OPh$ no sustituido, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado no sustituido de 5–6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la
15 definición anterior, dos o más apariciones independientes de R^+ , tomados juntos con sus átomos interventores forman un anillo arilo monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente saturado no sustituido de 3–12 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

20 Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$, o $-NO_2$, en donde cada R^* es no sustituido o donde esté precedido por "halo" se sustituye solamente con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado de 5–6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

25 Como se usa en la presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, y se proporcionan con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y otros, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19.

30 En ciertas modalidades, las formas neutras de los compuestos se regeneran al contactar la sal con una base o ácido y aislar el compuesto parental de la manera convencional. En algunas modalidades, la forma parental del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tal como la solubilidad en solventes polares.

35 A menos que se indique de otra forma, las estructuras representadas en la presente descripción 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 únicos así como también las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales) de los presentes
40 compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique de otra forma, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique de otra forma, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir los compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el
45 reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido $<^{13}C$ o $<^{14}C$ están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención.

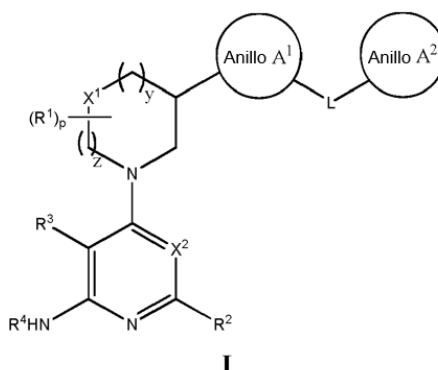
50 El término "oxo," como se usa en la presente descripción, significa un oxígeno que se une por doble enlace a un átomo de carbono, de manera que se forma un carbonilo.

Un experto en la técnica apreciará que los métodos sintéticos, como se describe en la presente descripción, utilizan una variedad de grupos protectores. Por el término "grupo protector," como se usa en la presente descripción, se entiende que una porción particular funcional, por ejemplo, O, S, o N, se enmascara o bloquea, lo que permite, si se
55 desea, llevar a cabo una reacción de manera selectiva en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. Los grupos protectores adecuados se conocen bien en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ra edición, John Wiley & Sons, 1999. En ciertos casos, un grupo protector reacciona de manera selectiva con buen rendimiento para dar lugar a un sustrato protegido que es estable frente a las reacciones pretendidas; el grupo protector es preferentemente de manera selectiva removible mediante reactivos fácilmente disponibles, preferentemente no tóxicos que no atacan los otros grupos funcionales; el
60 grupo protector forma un derivado separable (más preferentemente sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tendrá preferentemente un mínimo de funcionalidades adicional para evitar sitios adicionales de reacción. Como se detalla en la presente descripción pueden usarse grupos protectores de oxígeno, azufre, nitrógeno, y carbono. A manera de ejemplo no limitante, los grupos protectores de hidroxilo incluyen metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), benziloximetilo (BOM), *p*-metoxibenziloximetilo (PMBM), *t*-butoximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, tetrahidropirano (THP), 4-metoxitetrahidropirano
65

(MTHP), 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benziloxietilo, 2-trimetilsilietilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, benzilo, *p*-metoxibenzilo, 3,4-dimetoxibenzilo, *p*-nitrobenzilo, 2,6-diclorobenzilo, *p*-fenilbenzilo, 4-picolilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzidrido, trifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dimetiltexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilosililo (TBDPS), trifenilosililo, difenilometilsililo (DPMS), *t*-butilmetoxifenilosililo (TBMPs), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilopropionato, pivaloato, adamantato, crotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), alquil metil carbonato, 9-fluorenilmetil carbonato (Fmoc), alquil etil carbonato, alquil 2,2,2-tricloroetil carbonato (Troc), 2-(trimetilsilil)etil carbonato (TMSEC), alquil benzil carbonato, alquil *p*-metoxibenzil carbonato, alquil 3,4-dimetoxibenzil carbonato, alquil *o*-nitrobenzil carbonato, alquil *p*-nitrobenzil carbonato, alquil *S*-benzil tiocarbonato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, *o*-(metoxicarbonilo)benzoato, alquil *N*-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinitoilo, alquil 2,4-dinitrofenilsulfonato, sulfato, metanosulfonato (mesilato), benzilsulfonato, y tosilo (Ts). Para proteger 1,2- o 1,3-dioles, los grupos protectores incluyen metileno acetal, etilideno acetal, 1-*t*-butiletilideno cetal, 1-feniletilideno cetal, (4-metoxifenil)etilideno acetal, 2,2,2-tricloroetilideno acetal, acetona, ciclopentilideno cetal, ciclohexilideno cetal, cicloheptilideno cetal, benzilideno acetal, *p*-metoxibenzilideno acetal, 3,4-dimetoxibenzilideno acetal, 2-nitrobenzilideno acetal, metoximetileno acetal, etoximetileno acetal, α -metoxibenzilideno orto éster, derivado de α -(*N,N'*-dimetilamino)benzilideno, 2-oxaciclopentilideno orto éster, grupo di-*t*-butilsilileno (DTBS), derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno) (TIPDS), carbonatos cíclicos, boronatos cíclicos, etil boronato, y fenil boronato. Los grupos protectores de amino incluyen metil carbamato, 9-fluorenilmetil carbamato (Fmoc), 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetil carbamato, 4-metoxifenil carbamato (fenoc), 2,2,2-tricloroetil carbamato (Troc), 2-trimetilsililetil carbamato (Teoc), 1-metil-1-(4-bifeniloil)etil carbamato (Bpoc), 2-(2'- y 4'-piridil)etil carbamato (Pyoc), 2-(*N,N*-dicrohexilcarboxamido)etil carbamato, *t*-butil carbamato (BOC), alil carbamato (Alloc), 4-nitrocinnamyl carbamato (Noc), *N*-hidroxipiperidinilo carbamato, alquilditio carbamato, benzil carbamato (Cbz), *p*-nitrobenzil carbamato, *p*-clorobenzil carbamato, difenilmetil carbamato, 2-metilsulfoniloetil carbamato, 2-(*p*-toluenosulfonilo)etil carbamato, 2,4-dimetiltiofenil carbamato (Bmpc), 2-trifenilfosfonioisopropil carbamato (Ppoc), *m*-cloro-*p*-aciloxibenzil carbamato, *p*-(dihidroxiboril)benzil carbamato, *m*-nitrofenilo carbamato, 3,5-dimetoxibenzil carbamato, *o*-nitrobenzil carbamato, fenil(*o*-nitrofenil)metil carbamato, derivado de *N'*-*p*-toluenosulfoniloaminocarbonilo, derivado de *N'*-fenilaminotiocarbonilo, *t*-amil carbamato, *p*-cianobenzil carbamato, ciclohexil carbamato, ciclopentil carbamato, *p*-deciloxibenzil carbamato, 2,2-dimetoxicarbonilovinilo carbamato, 2-furanilometil carbamato, isoborinil carbamato, isobutil carbamato, 1-metil-1-feniletil carbamato, 1-metil-1-(4-piridil)etil carbamato, fenil carbamato, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, feniloacetamida, 3-fenilopropanamida, picolinamida, derivado de *N*-benzoilfeniloalanilo, benzamida, *p*-fenilobenzamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinnamida, derivado de *N*-acetilmetionina, *o*-nitrobenzamida, *o*-(benzoiloximetil)benzamida, 4,5-difenil-3-oxazolina-2-ona, *N*-phthalimide, *N*-2,5-dimetilpirrol, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-benzilamina, *N*-trifenilometilamina (Tr), *N*-2-picolilamino *N'*-óxido, *N*-1,1-dimetiltiometilenoamina, *N*-benzilidenoamina, *N*-*p*-metoxibenzilidenoamina, *N*-(*N',N'*-dimetilaminometileno)amina, *N,N'*-isopropilidenodiamina, *N*-*p*-nitrobenzilidenoamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenoamina, *N*-ciclohexilidenoamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenilo)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborónico, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, amina *N*-óxido, difenilofosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), dialquil fosforamidatos, dibenzil fosforamidato, difenil fosforamidato, bencenosulfenamida, *o*-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilometilsulfenamida, *p*-toluenosulfenamida (Ts), bencenosulfenamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfenamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfenamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfenamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfenamida (Mte), 4-metoxibencenosulfenamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfenamida (Mts), metanosulfenamida (Ms), β -trimetilsililetanosulfenamida (SES), benzilsulfenamida, trifluorometilsulfenamida, y fenacilsulfenamida. Los grupos protectores ilustrativos se describen en la presente descripción, sin embargo, se apreciará que la presente descripción no pretende limitarse a estos grupos protectores; más bien, una variedad de grupos protectores equivalentes adicionales pueden identificarse fácilmente mediante el uso del criterio anterior y utilizado como se describe en la presente descripción. Adicionalmente, una variedad de grupos protectores se describe por Greene y Wuts (*supra*).

El símbolo "  " denota el punto de unión de una porción química al remanente de una molécula o fórmula química.

Como se describió anteriormente, en ciertas modalidades se proporcionan compuestos de fórmula I:



en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , X^2 , L , anillo A^1 , anillo A^2 , y , z , y p son como se definió anteriormente y descritos en clases y subclases en la presente.

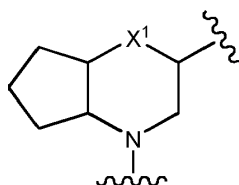
En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2. En algunas modalidades, p es 3. En algunas modalidades, p es 4. En algunas modalidades, p es 5.

En algunas modalidades, y es 0. En algunas modalidades, y es 1. En algunas modalidades, y es 2.

En algunas modalidades, z es 0. En algunas modalidades, z es 1. En algunas modalidades, z es 2.

En ciertas modalidades, cada R^1 es independientemente halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{=NR})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{=NR})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}=\text{NOR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, u opcionalmente sustituido C_{1-12} alifático. En algunas modalidades, cada R^1 es independientemente halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, u opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático. En algunas modalidades, R^1 es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es C_{1-4} alquilo. En algunas modalidades, R^1 es halógeno. En algunas modalidades, R^1 es halógeno sustituido C_{1-4} alquilo. En algunas modalidades, R^1 es $-\text{CF}_3$. En algunas modalidades, R^1 es $-\text{CN}$. En algunas modalidades, R^1 es metilo.

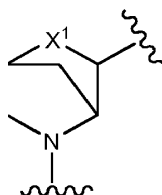
En algunas modalidades, p es al menos 2, y dos grupos R^1 en átomos de carbono adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, dos grupos R^1 en átomos de carbono adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros. En algunas modalidades, dos grupos R^1 en átomos de carbono adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo bicíclico que tiene la fórmula:



En ciertas modalidades, el anillo bicíclico se sustituye además con uno, dos o tres grupos R^1 .

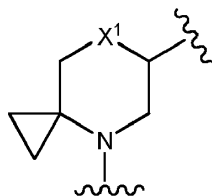
En algunas modalidades, p es al menos 2, y dos grupos R^1 en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un puente opcionalmente sustituido de un grupo bicíclico en puente, en donde el puente es una cadena de hidrocarburo C_{1-3} en donde una unidad de metileno se reemplaza opcionalmente con $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, o $-\text{S}-$. En ciertas modalidades, dos grupos R^1 en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un puente opcionalmente sustituido de un grupo bicíclico en puente, en donde el puente es una cadena de hidrocarburo C_{1-3} . En algunas modalidades, dos

grupos R^1 en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un puente opcionalmente sustituido que tiene la fórmula:



En ciertas modalidades, el grupo bicíclico en puente se sustituye además con uno, dos o tres grupos R^1 .

En algunas modalidades, p es al menos 2, y dos grupos R^1 en el mismo átomo de carbono se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo espiro opcionalmente sustituido fusionado seleccionado de un anillo carboxílico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, dos grupos R^1 en el mismo átomo de carbono se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo carboxílico espiro fusionado opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros. En algunas modalidades, dos grupos R^1 en el mismo átomo de carbono se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo espiro opcionalmente sustituido fusionado que tiene la fórmula:



En ciertas modalidades, el anillo espiro fusionado se sustituye además con uno, dos o tres grupos R^1 .

En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carboxílico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R es hidrógeno. En algunas modalidades, R es C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es opcionalmente sustituido fenilo. En algunas modalidades, R es un anillo carboxílico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros. En algunas modalidades, R es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En ciertas modalidades, un sustituyente en R se selecciona de $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, o $-\text{CO}_2\text{H}$.

En algunas modalidades, cada uno de R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , y R^8 es independientemente R , halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{=NR})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{=NR})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}=\text{NOR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$, o $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$. En algunas modalidades, cada uno de R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , y R^8 es hidrógeno. En algunas modalidades, cada uno de R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , y R^8 es independientemente R .

En algunas modalidades, R^2 es R , halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{N}(\text{R})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{=NR})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}(\text{=NR})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{C}=\text{NOR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$, o $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es propargil. En algunas modalidades, R^2 es halógeno. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, C_{1-6} alifático, o $-\text{N}(\text{R})_2$. En algunas modalidades, R^2 es halógeno, $-\text{CN}$, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En otras modalidades, R^2 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es un anillo carboxílico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros. En algunas modalidades, R^2 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R^2 es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En algunas modalidades, R^3 es R, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N(R)}_2$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)N(R)}_2$, $-\text{SO}_2\text{N(R)}_2$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{N(R)C(O)R}$, $-\text{N(R)N(R)}_2$, $-\text{N(R)C(=NR)N(R)}_2$, $-\text{C(=NR)N(R)}_2$, $-\text{C=NOR}$, $-\text{N(R)C(O)N(R)}_2$, $-\text{N(R)SO}_2\text{N(R)}_2$, $-\text{N(R)SO}_2\text{R}$, o $-\text{OC(O)N(R)}_2$. En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es halógeno, $-\text{CN}$, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es hidrógeno. En otras modalidades, R^3 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^3 es un anillo carboxílico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros. En algunas modalidades, R^3 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R^3 es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En algunas modalidades, cada uno de R^4 y R^7 es independientemente R, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$, $-\text{C(O)N(R)}_2$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, o $-\text{S(O)}_2\text{N(R)}_2$. En algunas modalidades, cada uno de R^4 y R^7 es hidrógeno. En algunas modalidades, cada uno de R^4 y R^7 es independientemente R.

En algunas modalidades, R^4 es R, $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$, $-\text{C(O)N(R)}_2$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, o $-\text{S(O)}_2\text{N(R)}_2$. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno, $-\text{C(O)R}$, o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno. En otras modalidades, R^4 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^4 es un anillo carboxílico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros. En algunas modalidades, R^4 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R^4 es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En algunas modalidades, R^3 y R^4 se toman opcionalmente juntos con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R^3 y R^4 se toman opcionalmente juntos con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de a anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5–6 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R^3 y R^4 se toman juntos opcionalmente con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrol o pirazol.

En ciertas modalidades, X^1 es $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ y R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, fenilo sustituido o no sustituido, o C_{1-4} alquilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, fenilo no sustituido, o C_{1-4} alquilo no sustituido. En algunas modalidades, R^5 y R^6 son hidrógeno.

En algunas modalidades, R^5 es R, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N(R)}_2$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)N(R)}_2$, $-\text{SO}_2\text{N(R)}_2$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{N(R)C(O)R}$, $-\text{N(R)N(R)}_2$, $-\text{N(R)C(=NR)N(R)}_2$, $-\text{C(=NR)N(R)}_2$, $-\text{C=NOR}$, $-\text{N(R)C(O)N(R)}_2$, $-\text{N(R)SO}_2\text{N(R)}_2$, $-\text{N(R)SO}_2\text{R}$, o $-\text{OC(O)N(R)}_2$. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es halógeno, $-\text{CN}$, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es hidrógeno. En otras modalidades, R^5 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^5 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^5 es un anillo carboxílico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros. En algunas modalidades, R^5 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R^5 es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En algunas modalidades, R^6 es R, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OR}$, $-\text{SR}$, $-\text{N(R)}_2$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{C(O)C(O)R}$, $-\text{C(O)CH}_2\text{C(O)R}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)N(R)}_2$, $-\text{SO}_2\text{N(R)}_2$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{N(R)C(O)R}$, $-\text{N(R)N(R)}_2$, $-\text{N(R)C(=NR)N(R)}_2$, $-\text{C(=NR)N(R)}_2$, $-\text{C=NOR}$, $-\text{N(R)C(O)N(R)}_2$, $-\text{N(R)SO}_2\text{N(R)}_2$, $-\text{N(R)SO}_2\text{R}$, o $-\text{OC(O)N(R)}_2$. En algunas modalidades, R^6 es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es halógeno, $-\text{CN}$, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es hidrógeno. En otras modalidades, R^6 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es trifluorometilo. En algunas modalidades, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^6 es un anillo carboxílico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros. En algunas modalidades, R^6 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R^6 es un anillo

heteroarilo opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En algunas modalidades, R^7 es R, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, o $-S(O)_2N(R)_2$. En algunas modalidades, R^7 es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es hidrógeno. En otras modalidades, R^7 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es un anillo carboxílico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros. En algunas modalidades, R^7 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R^7 es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En algunas modalidades, R^8 es R, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)C(=NR)N(R)_2$, $-C(=NR)N(R)_2$, $-C=NOR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es halógeno, $-CN$, o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es hidrógeno. En otras modalidades, R^8 es C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^8 es un anillo carboxílico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros. En algunas modalidades, R^8 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R^8 es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

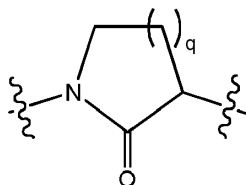
En ciertas modalidades, X^1 es $-O-$. En algunas modalidades, X^1 es $-CR^5R^6-$. En algunas modalidades, X^1 es $-NR^7-$. En algunas modalidades, cuando y es 0, X^1 es $-CR^5R^6-$ o $-NR^7-$. En algunas modalidades, cuando z es 0, X^1 es $-CR^5R^6-$ o $-NR^7-$. En algunas modalidades, cuando z es 0, X^1 es $-CR^5R^6-$. En algunas modalidades, cuando z es 1, X^1 es $-CR^5R^6-$ o $-NR^7-$.

En algunas modalidades, X^2 es $=CR^8-$. En otras modalidades, X^2 es $=N-$.

En ciertas modalidades, T es una cadena de hidrocarbano lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{2-5} opcionalmente sustituida, en donde una o dos unidades de metileno de T son opcionalmente y se reemplazan independientemente con $-NR-$, $-O-$, o $-C(O)-$. En ciertas modalidades, T es una cadena de hidrocarbano lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{2-4} opcionalmente sustituida. En ciertas modalidades, T es una cadena de hidrocarbano lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{2-3} opcionalmente sustituida.

En ciertas modalidades, dos sustituyentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En ciertas modalidades, el anillo A^1 es un grupo opcionalmente sustituido de fórmula:



en donde q es 0–4. En algunas modalidades, q es 0. En algunas modalidades, q es 1. En algunas modalidades, q es 2. En algunas modalidades, q es 3. En algunas modalidades, q es 4.

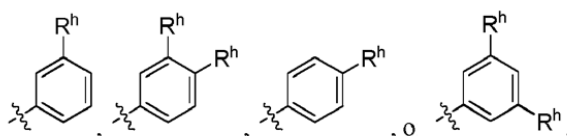
En algunas modalidades, el anillo A^2 es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, el anillo A^2 es bicíclico. En algunas modalidades, el anillo A^2 es monocíclico. En algunas modalidades, el anillo A^2 es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo A^2 es un anillo opcionalmente sustituido carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros. En algunas modalidades, el anillo A^2 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente sustituido saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, el anillo

A² es un anillo opcionalmente sustituido heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, el anillo A² es un anillo opcionalmente sustituido arilo bicíclico de 8–10 miembros. En algunas modalidades, el anillo A² es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, el anillo A² es un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En algunas modalidades, el Anillo A² es un fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, el anillo A² es una porción de fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, –NO₂, –CN, –OR, –SR, –N(R)₂, –C(O)R, –CO₂R, –C(O)C(O)R, –C(O)CH₂C(O)R, –S(O)R, –S(O)₂R, –C(O)N(R)₂, –SO₂N(R)₂, –OC(O)R, –N(R)C(O)R, –N(R)N(R)₂, –N(R)C(=NR)N(R)₂, –C(=NR)N(R)₂, –C=NOR, –N(R)C(O)N(R)₂, –N(R)SO₂N(R)₂, –N(R)SO₂R, –OC(O)N(R)₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1–12} alifático, fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros, a anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En ciertas modalidades, el anillo A² es una porción de fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halógeno, –CN, –CF₃, –OH, –OR, –NH₂, –NR₂, –COOH, –SR, –S(O)R, –S(O)₂R, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1–12} alifático, fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, los sustituyentes en el anillo A² se seleccionan de halógeno, –CN, –CF₃, –OH, –OR, –NH₂, –N(R)₂, –COOH, –SR, –S(O)R, –S(O)₂R, –S(O)N(R)₂, –S(O)₂N(R)₂, o C_{1–6} alifático. En algunas modalidades, los sustituyentes en el anillo A² se seleccionan de R, halógeno, –CN, –CF₃, –OH, –NH₂, –N(R)₂, –COOH, –SR, –S(O)R, –S(O)₂R, –S(O)N(R)₂, o –S(O)₂N(R)₂.

En algunas modalidades, el anillo A² es de la fórmula:



en donde R^h es F, Cl, Br, o I.

En algunas modalidades, los carbonos orto en el anillo A² son independientemente R, halógeno, –CN, –CF₃, –OH, –OR, –NH₂, –N(R)₂, o –COOH. En algunas modalidades, los carbonos orto en el anillo A² son independientemente hidrógeno, halógeno, o C_{1–6} alifático opcionalmente sustituido.

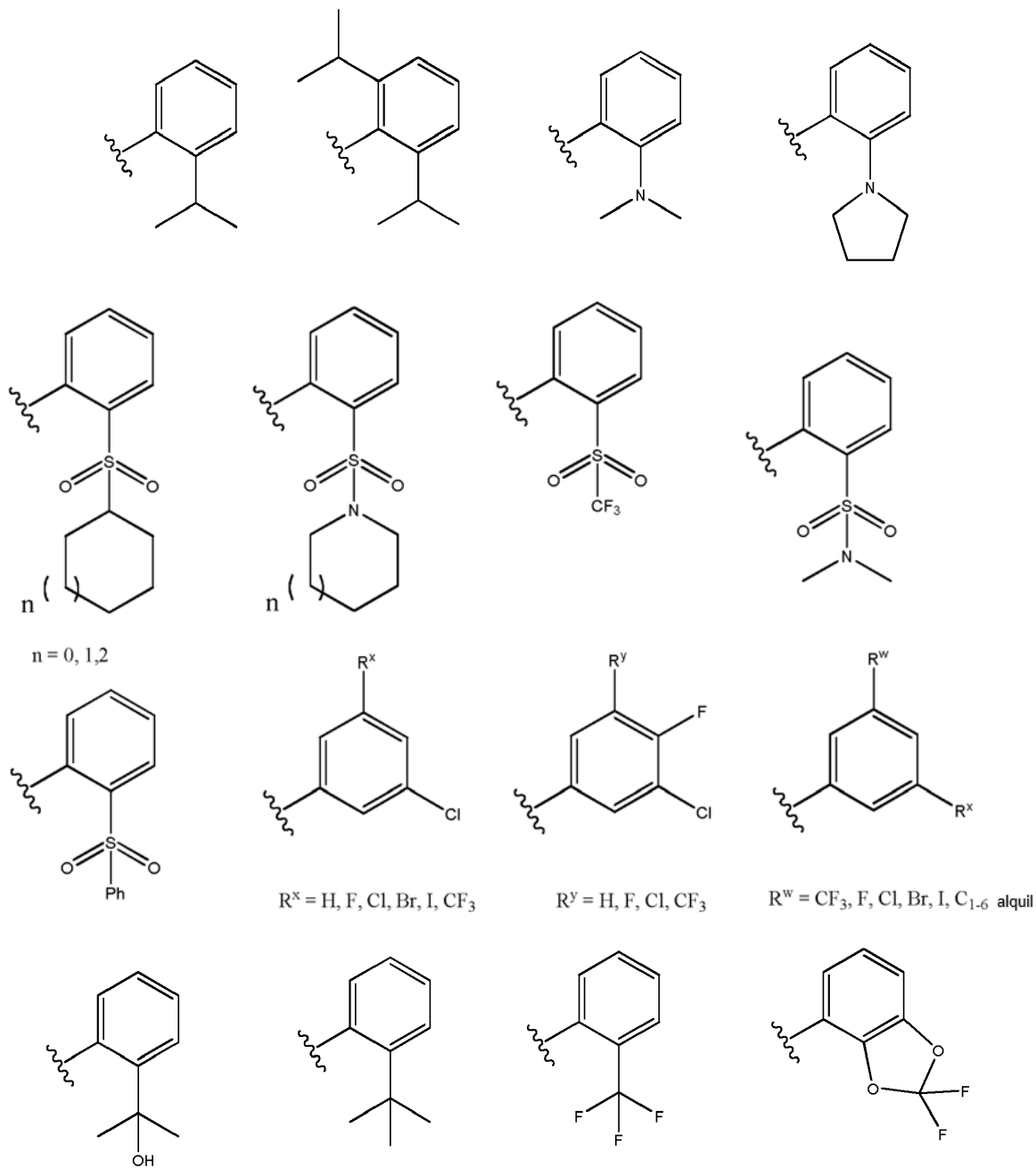
En algunas modalidades, un carbono orto en el anillo A² se sustituye con una porción de 1–pirrolidina opcionalmente sustituida.

En algunas modalidades, cuando anillo A² es una porción de fenilo sustituido con uno o más grupos –S(O)R o –S(O)₂R, R es –CF₃ o –NR₂,

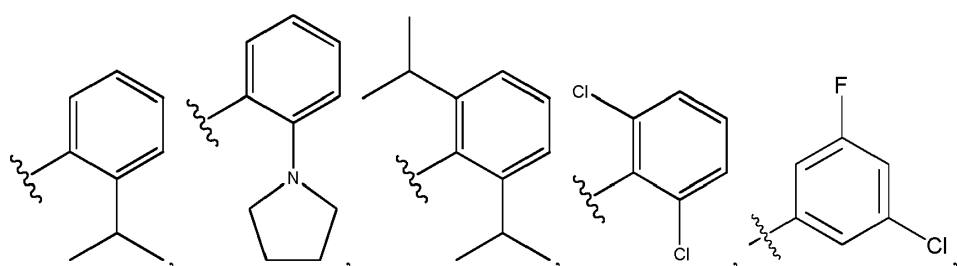
En algunas modalidades, dos sustituyentes en el anillo A² pueden tomarse junto con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo

bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En algunas modalidades, el anillo A² se selecciona de:

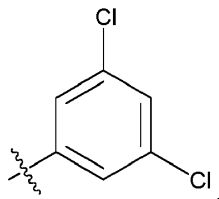


En algunas modalidades, el anillo A² es:



o

5



10

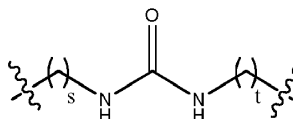
En ciertas modalidades, L es un enlace covalente. En otras modalidades, L es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-7} opcionalmente sustituida, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L son opcionalmente y se reemplazan independientemente con $-Cy-$, $-C(R)_2-$, $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR)-$, $-N=N-$, o $-C(=N_2)-$. En algunas modalidades, al menos una unidad de metileno de L se reemplaza con $-N(R)-$. En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-4} opcionalmente sustituida, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L son opcionalmente y se reemplazan independientemente por $-Cy-$, $-C(R)_2-$, $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR)-$, $-N=N-$, o $-C(=N_2)-$. En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-4} opcionalmente sustituida, en donde una unidad de metileno de L se reemplaza con $-Cy-$, $-C(R)_2-$, $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR)-$, $-N=N-$, o $-C(=N_2)-$. En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-4} opcionalmente sustituida, en donde dos unidades de metileno de L se reemplazan independientemente con $-Cy-$, $-C(R)_2-$, $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR)-$, $-N=N-$, o $-C(=N_2)-$.

En ciertas modalidades, L es una cadena de hidrocarburo insaturada bivalente C_{1-5} opcionalmente sustituida, en donde una unidad de metileno de L se reemplaza con $-C(O)-$ y una unidad de metileno de L se reemplaza con $-N(R)-$. En ciertas modalidades, L es una cadena de hidrocarburo insaturada bivalente C_{1-5} opcionalmente sustituida, en donde una unidad de metileno de L se reemplaza con $-C(O)-$ y una unidad de metileno de L se reemplaza con $-N(R)-$, en donde R es hidrógeno. En ciertas modalidades, al menos una unidad de metileno de L se reemplaza con $-O-$.

En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-5} opcionalmente sustituida, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L se reemplazan independientemente con $-Cy-$, $-CR_2-$, $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR)-$, $-N=N-$, o $-C(=N_2)-$, y una unidad de metileno de L se reemplaza con $-N(R)-$, en donde R es hidrógeno.

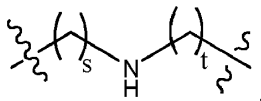
En algunas modalidades, L es $-NH-C(O)-NH-$, $-NH-C(O)-$, $-NH-$, o $-NH-SO_2-$. En algunas modalidades, L es $-NH-C(O)-NH-$ o $-NH-$. En algunas modalidades, L es $-NH-C(O)-NH-$. En algunas modalidades, L es $-NH-$. En algunas modalidades, L es

45



o

50



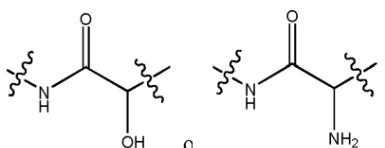
en donde s y t son independientemente 0, 1, o 2, y la suma de s y t es 0-4. En algunas modalidades, s es 0. En algunas modalidades, s es 1. En algunas modalidades, s es 2. En algunas modalidades, t es 0. En algunas modalidades, t es 1. En algunas modalidades, t es 2.

En algunas modalidades, al menos una unidad de metileno de L se reemplaza con $-C(R)_2-$. En algunas modalidades, una unidad de metileno de L se reemplaza con $-C(R)_2-$, y cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático o carboxílico saturado de 3-7 miembros. En algunas modalidades, una unidad de metileno de L se reemplaza con $-C(R)_2-$, y cada R es hidrógeno. En algunas modalidades, una unidad de metileno de L se reemplaza con $-C(R)_2-$, y cada R es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, una unidad de metileno de L se reemplaza con $-C(R)_2-$, y cada R es hidrógeno o carboxílico saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, una unidad de metileno de L se reemplaza con $-C(R)_2-$, y cada R es independientemente hidrógeno, a C_{1-6} alifático sustituido, o

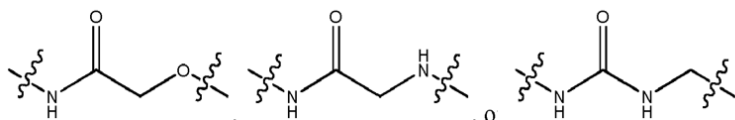
a anillo carboxílico sustituido saturado de 3–7 miembros, en donde un sustituyente en R se selecciona de $-\text{CF}_3$ o $-\text{OH}$.

En algunas modalidades, L se sustituye con halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ alcoxi, NH_2 , $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ alifático})_2$, $-\text{COOH}$, C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carboxílico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, L se sustituye con halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, R, $-\text{OR}$, NH_2 , $-\text{N}(\text{R})_2$, o $-\text{COOH}$. En algunas modalidades, L se sustituye con un grupo seleccionado de $-\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ alcoxi, NH_2 , o $-\text{N}(\text{R})_2$, en donde R es C_{1-6} alifático. En ciertas modalidades, L se sustituye con $-\text{OH}$ o $-\text{NH}_2$.

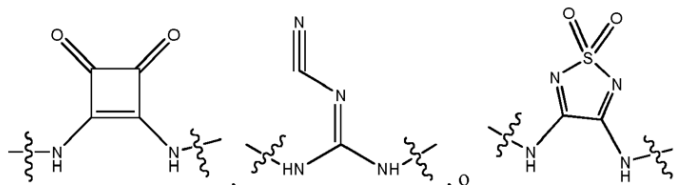
En ciertas modalidades, L es



En ciertas modalidades, L es



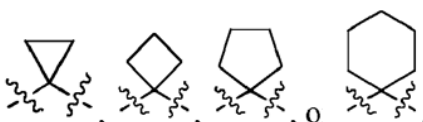
En ciertas modalidades, L es



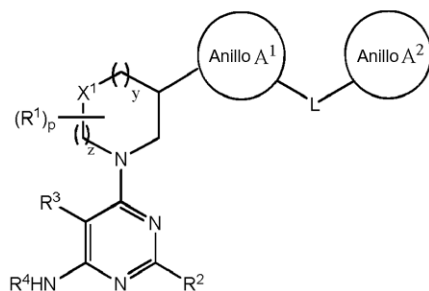
En algunas modalidades, una unidad de metileno de L se reemplaza con $-\text{C}(\text{R})_2-$, y cada R es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionado de halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, o R° .

En algunas modalidades, una unidad de metileno de L se reemplaza con $-\text{Cy}-$.

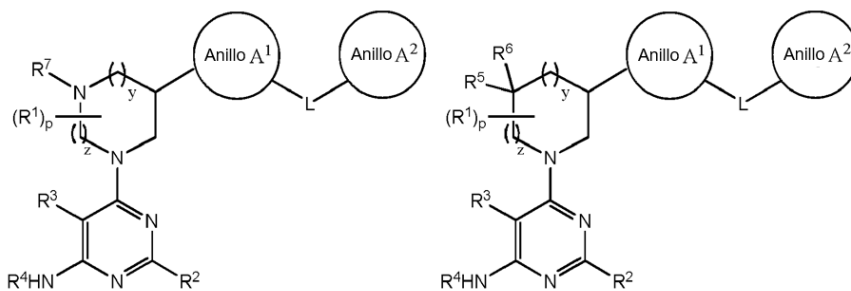
En algunas modalidades, Cy es cicloalquilenilo. En ciertas modalidades, Cy es un fenileno opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, Cy es un carbociclileno insaturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido de 3–7 miembros. En ciertas modalidades, Cy es un heterociclileno monocíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En ciertas modalidades, Cy es un heteroarileno opcionalmente sustituido de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno. En algunas modalidades, Cy es



En ciertas modalidades, X^2 es $=\text{N}-$. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula I–a, I–a–i, o I–a–ii:



I-a

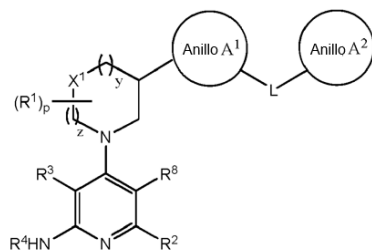


I-a-i

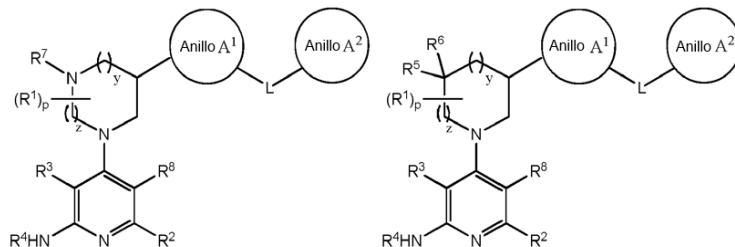
I-a-ii

en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , L , anillo A^1 , anillo A^2 , X^1 , p , y , y z es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente.

En ciertas modalidades, X^2 es $=CR^8-$. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula I-b, I-b-i, o I-b-ii:



I-b

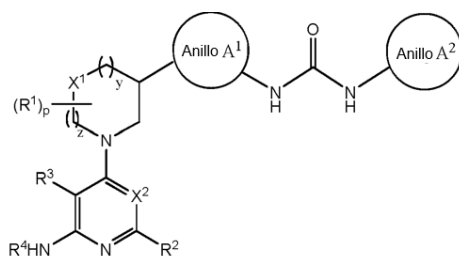


I-b-i

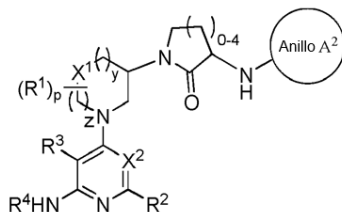
I-b-ii

en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , L , anillo A^1 , anillo A^2 , X^1 , p , y , y z es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula I-c o I-d:



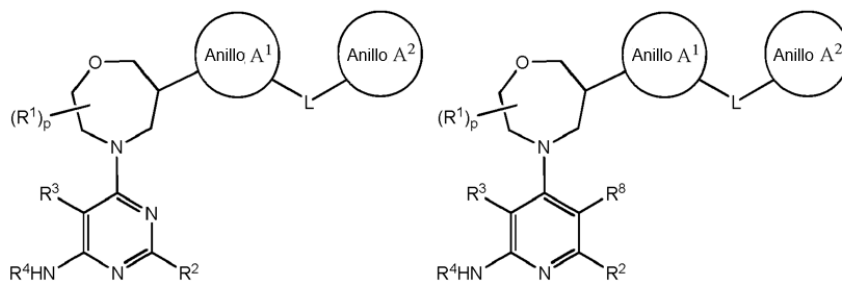
I-c



I-d

en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L , anillo A^1 , anillo A^2 , X^1 , X^2 , p , y , y z es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente.

En ciertas modalidades, y es 1, z es 2, y X^1 es $-O-$, proporcionando así los compuestos de fórmula **I-a-iii** o **I-b-iii**:

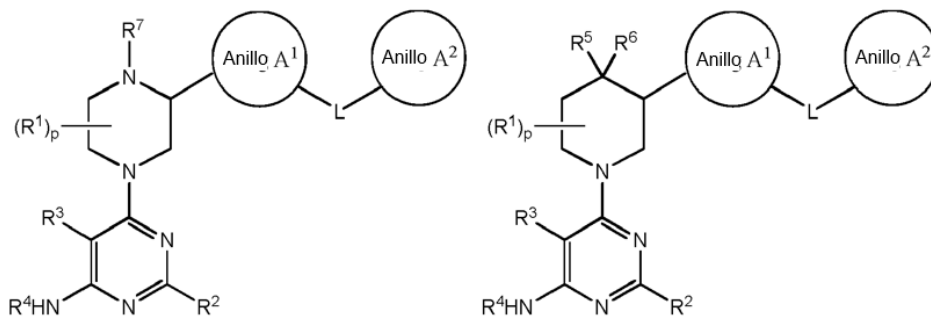


I-a-iii

I-b-iii

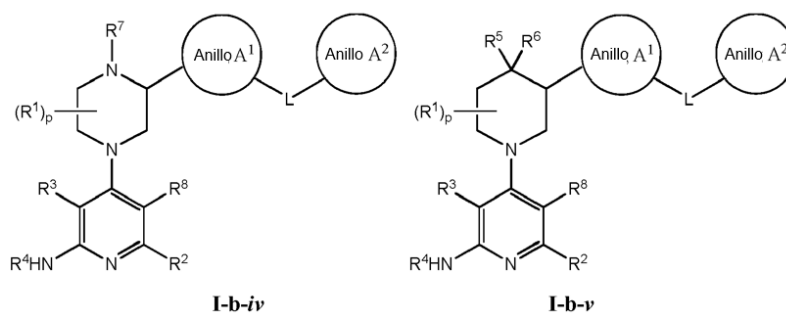
en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , L , anillo A^1 , anillo A^2 , y p es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente.

En ciertas modalidades, y es 0 y z es 2. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula **I-a-iv**, **I-a-v**, **I-b-iv**, o **I-b-v**:



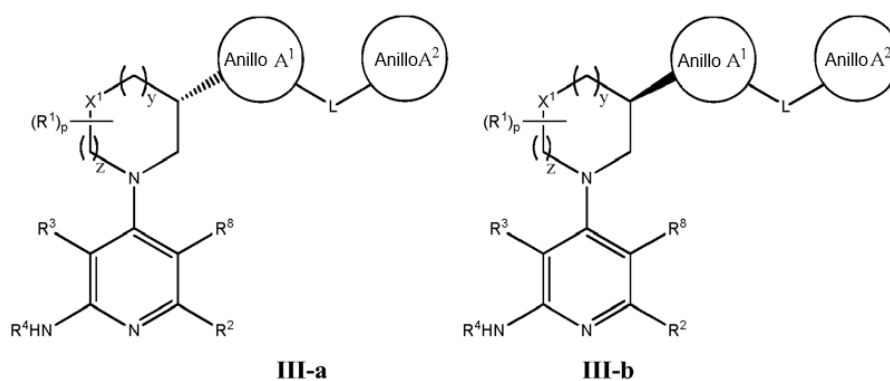
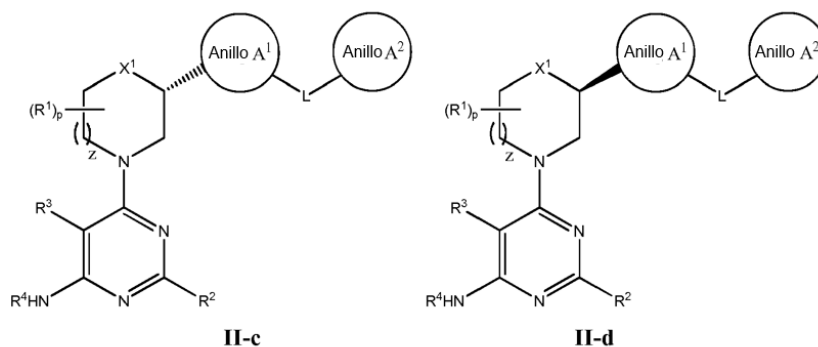
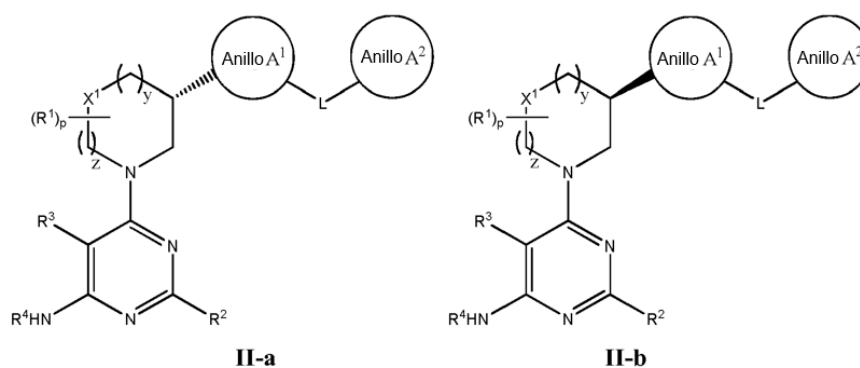
I-a-iv

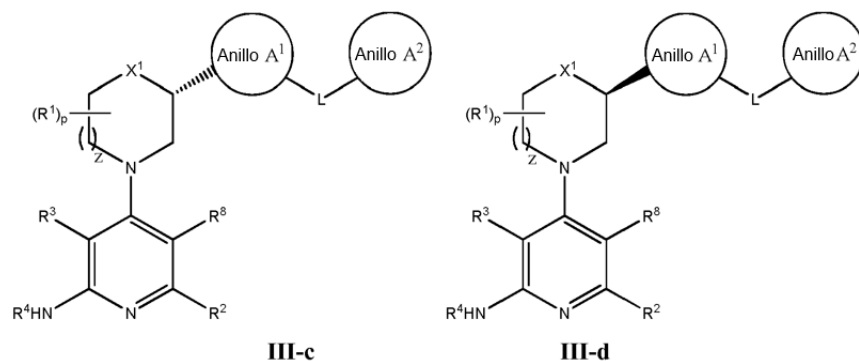
I-a-v



en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , L , anillo A^1 , anillo A^2 , y p es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados incluyen particular estereoisómeros de fórmula II-a, II-b, II-c, II-d, III-a, III-b, III-c, o III-d:

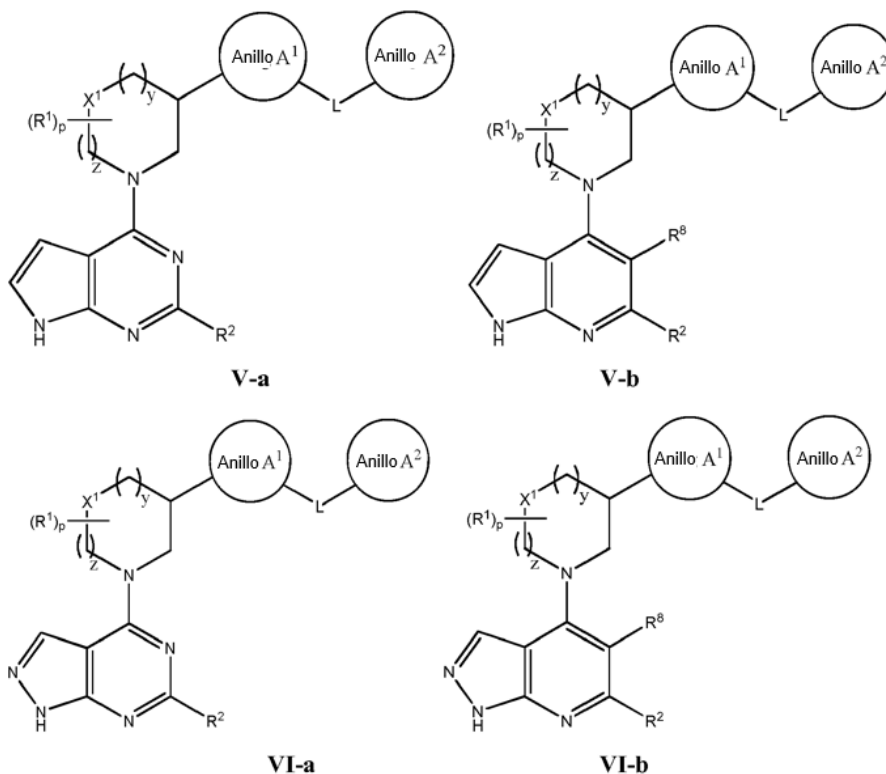




en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , X^1 , L , anillo A^1 , anillo A^2 , z , y , y p es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente.

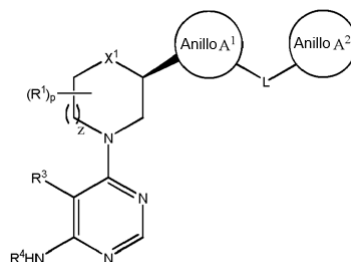
En algunas modalidades, un inhibidor de Btk es una mezcla racémica o enriquecida en uno o más estereoisómeros. En algunas modalidades, un inhibidor de Btk es un compuesto de fórmula II-a. En algunas modalidades, un inhibidor de Btk es un compuesto de fórmula II-b. En algunas modalidades, un inhibidor de Btk es un compuesto de fórmula II-c. En algunas modalidades, un inhibidor de Btk es un compuesto de fórmula II-d. En algunas modalidades, un inhibidor de Btk es un compuesto de fórmula III-a. En algunas modalidades, un inhibidor de Btk es un compuesto de fórmula III-b. En algunas modalidades, un inhibidor de Btk es un compuesto de fórmula III-c. En algunas modalidades, un inhibidor de Btk es un compuesto de fórmula III-d.

En ciertas modalidades, R^3 y R^4 se toman opcionalmente juntos con sus átomos interventores para formar un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. En algunas modalidades, R^3 y R^4 se toman juntos con sus átomos interventores para formar un pirrol sustituido o no sustituido o pirazol sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula V-a, V-b, VI-a, o VI-b:



en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^8 , X^1 , L , anillo A^1 , anillo A^2 , z , y , y p es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente.

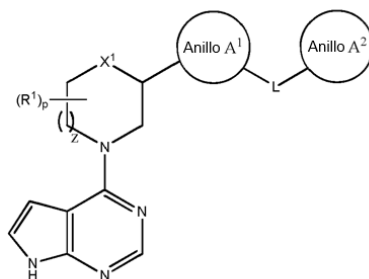
En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula VII:



VII

en donde cada uno de R^1 , R^3 , R^4 , X^1 , L , anillo A^1 , anillo A^2 , z , y p es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente.

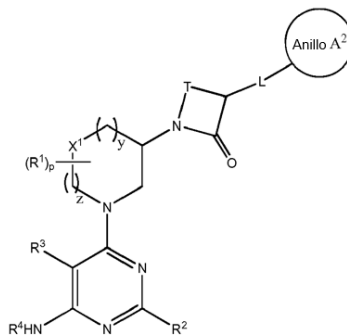
En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula VIII:



VIII

en donde cada uno de R^1 , X^1 , L , anillo A^1 , anillo A^2 , z , y p es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula X:



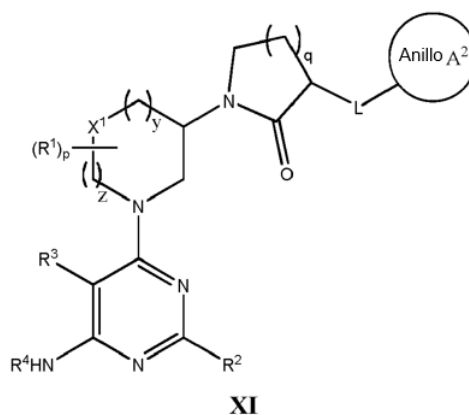
X

en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , L , anillo A^2 , z , y , y p es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente, y

T es una cadena de hidrocarbano lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-5} opcionalmente sustituida, en donde una, dos o tres unidades de metileno de T son opcionalmente y se reemplazan independientemente con $-C(R)_2-$, $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR)-$, $-N=N-$, o $-C(=N_2)-$.

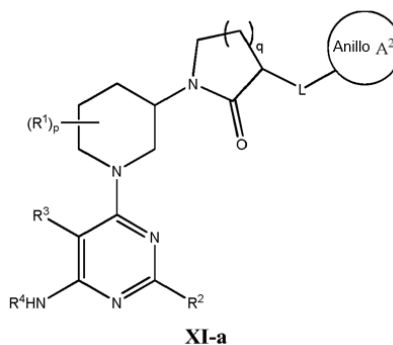
En ciertas modalidades, T es una cadena de hidrocarbano lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{2-5} opcionalmente sustituida, en donde una o dos unidades de metileno de T son opcionalmente y se reemplazan independientemente con $-NR-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO-$, o $-SO_2-$. En ciertas modalidades, T es una cadena de hidrocarbano lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{2-4} opcionalmente sustituida. En ciertas modalidades, T es una cadena de hidrocarbano lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{2-3} opcionalmente sustituida. En ciertas modalidades, T es una cadena de hidrocarbano lineal saturada bivalente C_4 . En ciertas modalidades, T es una cadena de hidrocarbano lineal saturada bivalente C_4 que comprende uno o dos dobles enlaces. En ciertas modalidades, T es una cadena de hidrocarbano lineal saturada bivalente C_4 opcionalmente sustituida con uno o más grupos hidroxilos.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula XI:



en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^1 , L , anillo A^2 , z , y , y p es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente, y q es 0–4.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula XI-a:



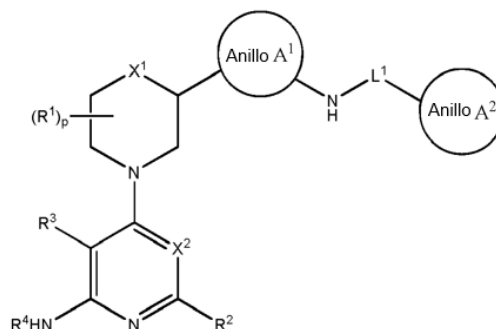
en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , anillo A^2 , y p es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente, y q es 0–4.

En algunas modalidades, q es 0. En algunas modalidades, q es 1. En algunas modalidades, q es 2. En algunas modalidades, q es 3. En algunas modalidades, q es 4.

En ciertas modalidades, un compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula XI en donde X^1 es $-O-$ o $-CH_2-$, y es 1, z es 1 o 2, p es 0 o 1, q es 1, 2, o 3, L es $-NH-$, R^1 es hidrógeno, halógeno, C_{1-3} alifático opcionalmente sustituido, o hidroxilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es halógeno, R^4 es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido, y anillo A^2 es fenilo sustituido. En ciertas modalidades, un compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula XI en donde X^1 es $-O-$ o $-CH_2-$, y es 1, z es 1 o 2, p es 0 o 1, q es 1, 2, o 3, L es $-NH-$, R^1 es hidrógeno, halógeno, C_{1-3} alifático opcionalmente sustituido, o hidroxilo, R^2 es hidrógeno, anillo A^2 es fenilo sustituido, y R^3 y R^4 se toman juntos para formar un opcionalmente sustituido anillo de pirazol o pirrol fusionado.

En ciertas modalidades, un compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula XI-a en donde p es 0 o 1, q es 1, 2, o 3, L es $-NH-$, R^1 es hidrógeno, halógeno, C_{1-3} alifático opcionalmente sustituido, o hidroxilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es halógeno, R^4 es hidrógeno o C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido, y anillo A^2 es fenilo sustituido. En ciertas modalidades, un compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula XI-a en donde p es 0 o 1, q es 1, 2, o 3, L es $-NH-$, R^1 es hidrógeno, halógeno, C_{1-3} alifático opcionalmente sustituido, o hidroxilo, R^2 es hidrógeno, anillo A^2 es fenilo sustituido, y R^3 y R^4 se toman juntos para formar un opcionalmente sustituido anillo de pirazol o pirrol fusionado.

En ciertas modalidades, los compuestos proporcionados son de fórmula XII:



XII

en donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X^2 , anillo A^1 , anillo A^2 , y p es como se define por la fórmula I anterior y se describen en clases y subclases en la presente;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-6} opcionalmente sustituido, en donde una o dos unidades de metileno de L^1 se reemplazan independientemente con $-Cy-$, $-CR_2-$, $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR)-$, $-N=N-$, o $-C(=N_2)-$; y X^2 es $-NR^7-$ o $-O-$.

En algunas modalidades, un compuesto proporcionado es un compuesto representado en la Tabla 1, a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Síntesis Ilustrativas

Los compuestos de la invención se sintetizan mediante una combinación apropiada de métodos sintéticos generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles en la síntesis de los compuestos de la invención son fácilmente evidentes y accesibles para aquellos expertos en la técnica relevante. La discusión a continuación se ofrece para ilustrar algunos de los diversos métodos disponibles para usar en el ensamble de los compuestos de la invención. Sin embargo, la discusión no pretende definir el alcance de las reacciones o secuencias de reacción que son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema A que utiliza una amplia variedad de enfoques sintéticos tal como la Ruta I en donde las porciones de piridina sustituidas pueden sufrir arilación o alquenilación catalizadas por paladio con alquil bromobenzoato o triflatos o carboxilato heterocíclico de alquilo o triflato para obtener los compuestos con estructuras similares a aquellos representados por A.2 (Li, J. J.; Gribble, G. W. In *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Amsterdam, 2000; Vol. 20. Junfeng, H.; Orac, C. M.; McKay, S.; McKay, D. B.; Bermeier, S. C *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2008, 16, 3816. Nakamura, H.; Onagi, S.; Kamakura, T. J. Org. Chem., 2005, 70, 2357. Hartner, F. W.; Hsiao, Y.; Eng, K. K.; Rivera, N. R.; Palucki, M.; Tan, L.; Yasuda, N.; Hughes, D. L.; Weissman, S.; Zewge, D.; King, T.; Tschaen, D.; Volante, R. P. J. Org. Chem., 2004, 69, 8723). Los correspondientes biarilos sustituidos o alquil piridinas A.2 pueden reducirse para obtener el heterociclo sustituido mediante la hidrogenación catalítica mediante el uso de paladio en carbono o mediante otros métodos familiares para aquellos expertos en la técnica y subsecuentemente protegerse con el grupo protector apropiado para rendir los compuestos de estructura A.3.

Alternativamente los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse con el uso de la ruta II al reaccionar pirrolidin-3-onas, piperidin-3-onas o azepa-3-onas sustituidas comercialmente disponible con litio diisopropil amina (LDA) o con otras bases familiares para un experto en la técnica y anhídrido trifluorometanosulfónico en un solvente tal como THF u otro solvente no hidroxílico apropiado para rendir el vinilo triflato A.5. Los compuestos cuya estructura es similar a aquellos representados por A.5 pueden sufrir arilación catalizada por paladio con alquil bromobenzoato o carboxilato de alquilo heterocíclico para rendir compuestos con estructuras similares a aquellos representados por A.6. El heterociclo insaturado sustituido puede reducirse para obtener los heterociclos sustituidos A.3 a través de la hidrogenación catalítica o por otros métodos familiares para aquellos expertos en la técnica.

Otro método para la preparación de los compuestos de fórmula (I) se ilustra en la ruta III donde los heterociclos sustituidos comercialmente disponibles tales como pirrolidina ácido carboxílico, piperidina ácido carboxílico o azepano ácido carboxílico puede someterse a varias transformaciones importantes para facilitar la formación de porciones sustituidas heteroaromáticas A.3. (Saunders, J. C. y otros J. Med. Chem. 1990, 33, 1128. Alanine, A. y otros *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2004, 14, 817. Wyatt, P. G. y otros *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2002, 12, 1399. Gong, P. y otros J. Med. Chem. 2007, 50, 3686). El alquil éster puede hidrolizarse al ácido carboxílico y someterse a la transposición de Curtius (Scriven, E. F.; Turnbull, K.; Chem. Rev. 1988, 88, 297; Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 5188) para obtener la amina primaria A.8. La amina A.8 puede reaccionarse con el electrófilo apropiado (Chong, P. Y.; Janicki, S. Z.; Petillo, P. A. *Journal of Organic*

Chemistry 1998, 63, 8515) en presencia de una base orgánica tal como DIEA u otras bases familiares para un experto en la técnica y en un solvente tal como DMF u otro solvente apropiado para rendir I-c. Alternativamente, una amina A.9, puede reaccionarse con cloroformiato o clorotioformiato o o-, p-nitrofenilcloroformiato o fenilcloroformiato (o sus tiocarbonilos equivalentes), seguido de desplazamiento con una amina para rendir la urea o tiourea correspondiente.

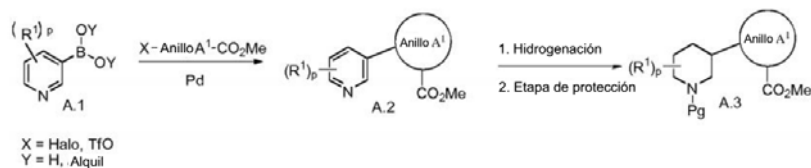
El grupo protector en la amina heterocíclica puede eliminarse mediante el uso de las condiciones apropiadas para obtener A.10 que puede alquilarse mediante el uso de las porciones piridil o pirimidil sustituidas correspondientes mediante el uso de condiciones tal como DIEA u otras bases familiares para un experto en la técnica y en un solvente tal como DMF u otros solventes apropiados para rendir I-c. Alternativamente, la N alquilación de A.10 puede también lograrse con el uso del acoplamiento de Buchwald (Shafir, A. Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 8742. Mehrotra, M. M. y otros Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2002, 12, 1103) para obtener los compuestos de fórmula (I-c).

Los grupos "Lg", "Lg1", y "Lg2" en los Esquemas A, B, y C son grupos salientes adecuados, es decir, grupos que se someten a desplazamiento nucleofílico. Un "grupo saliente adecuado" es un grupo químico que se desplaza fácilmente por una porción química entrante deseada tal como una amina. Los grupos salientes adecuados se conocen bien en la técnica, por ejemplo, ver, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Tales grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, porciones de halógeno, alcoxi, sulfoniloxi, alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, alquenosulfoniloxi opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, acil, y diazonio. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen cloro, iodo, bromo, fluoro, acetoxi, metoxi, metanosulfoniloxi (mesiloxi), tosiloxi, trifiloxi, nitro-fenilsulfoniloxi (nosiloxi), y bromo-fenilsulfoniloxi (brosiloxi).

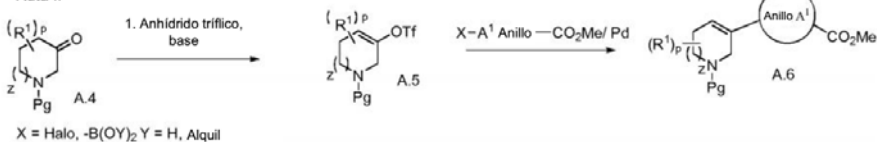
El grupo "Pg" en los Esquemas A, B, y C es un grupo protector adecuado, como se definió anteriormente y se describe en la presente descripción. Un experto estará familiarizado con una variedad de grupos protectores y estrategias de grupos protectores que muchas se emplean en los Esquemas representados a continuación.

Esquema A

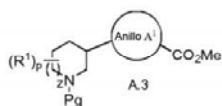
Ruta I



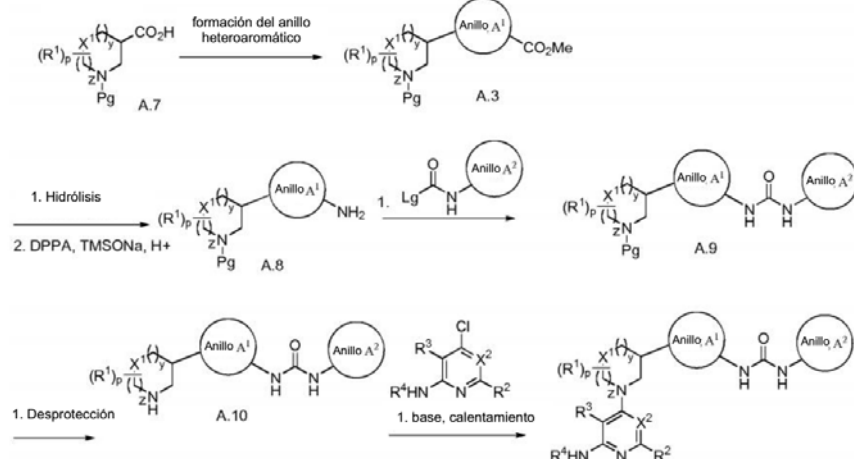
Ruta II



1. Hidrogenación



Ruta III



Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema B a continuación con el uso de etanolamina sustituida comercialmente disponible como se muestra en la ruta I. La alquil hidroilamina B.1 puede sufrir apertura del anillo cuando se trata con oxirano sustituido B.2 (Gilbert, E. J.; Miller, Mi. W.; Scott, J. D.; Stamford, A. W.; Greenlee, Wi. J.; Weinstein, J. WO 2006060461) para obtener el diol intermedio que puede convertirse subsecuentemente a dihaluro B.3 tras el tratamiento con cloruro de tionilo o reactivos similares. Estas transformaciones generan grupos salientes activados que pueden facilitar la ciclización para formar un heterociclo sustituido B.4a tras el tratamiento con la amina primaria sustituida apropiada (Pflum, D. A.; Krishnamurthy, D; Han, Z; Wald, S. A.; Senanayake, C H. Tetrahedron Letters 2002, 43, 923. Melgar-Fernandez, R.; Gonzalez-Olvera, R.; Olivares-Romero, J. L.; Gonzalez-Lopez, V.; Romero-Ponce, L.; Ramirez-Zarate, M.; Demare, P.; Regla, I.; Juaristi, E. European Journal of Organic Chemistry 2008, 4, 655).

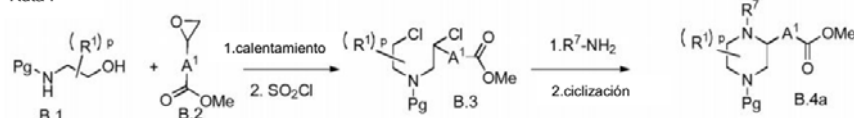
Alternativamente, el heterociclo sustituido B.4 puede formarse tras el tratamiento del oxirano B.2 sustituido con una porción de amina nucleófila como se muestra en la ruta II. La etanolamina sustituida resultante puede acilarse con un cloruro de haloacetilo alfa sustituido para rendir la amida acíclica que puede ciclarse mediante el uso de procedimientos familiares para aquellos expertos en la técnica para formar la morfolin-3-ona sustituida que puede reducirse para formar el heterociclo sustituido B.4b (Penso, M; Lupi, V.; Albanese, Domenico; Foschi, F.; Landini, D.; Tagliabue, A. Synlett 2008, 16, 2451, Okuyama, M.; Uehara, F.; Iwamura, H.; Watanabe, K. WO 2007011065. Watanabe, K.; Fukunaga, K.; Kohara, T.; Uehara, F.; Hiki, S.; Yokoshima, S. WO 2006028290).

Los compuestos con la estructura representada por B.4a y B.4b pueden hidrolizarse al ácido carboxílico y someterse a la transposición de Curtius (Scriven, E. F.; Turnbull, K.; Chem. Rev. 1988, 88, 297; Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5188) para obtener la amina primaria B.9. La amina B.9 puede reaccionarse con el electrófilo apropiado (Chong, P. Y.; Janicki, S. Z.; Petillo, P. A. Journal of Organic Chemistry 1998, 63, 8515) en presencia de una base orgánica tal como DIEA u otras bases familiares para un experto en la técnica y en un solvente tal como DMF u otro solvente apropiado para rendir B.10. Alternativamente, la amina B.9 puede reaccionarse con cloroformiato o clortioformiato o o-, p-nitrofenilcloroformiato o fenilcloroformiato (o sus tiocarbonilos equivalentes), seguido por el desplazamiento con una amina que también rinde la urea o tiourea correspondiente. El grupo protector en el heterociclo puede eliminarse mediante el uso de las condiciones apropiadas para obtener B.11 que puede alquilarse mediante el uso de las porciones piridil o pirimidil sustituidas correspondientes mediante el uso de condiciones tal como DIEA o por otras bases familiares para un experto en la técnica y en un solvente tal como DMF u otros solventes apropiados para rendir los compuestos de fórmula (XII). Alternativamente, el acoplamiento de la N alquilación puede también lograrse con el uso del acoplamiento de Buchwald (Shafir, A. Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 8742. Mehrotra, M. M. y otros Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2002, 12, 1103) para obtener los compuestos de fórmula (XII).

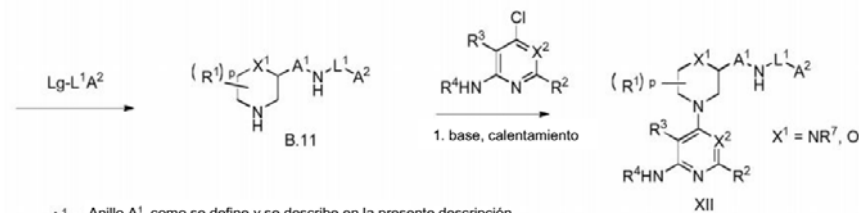
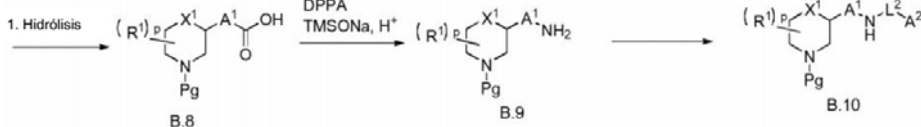
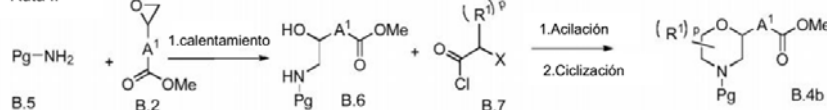
Como se usa en el Esquema B, L¹ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarbóno lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C₁₋₆ opcionalmente sustituido, en donde una o dos unidades de metileno de L¹ se reemplazan independientemente con -Cy-, -CR₂-, -NR-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)SO₂-, -SO₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR)-, -N=N-, o -C(=N₂)-.

Esquema B

Ruta I



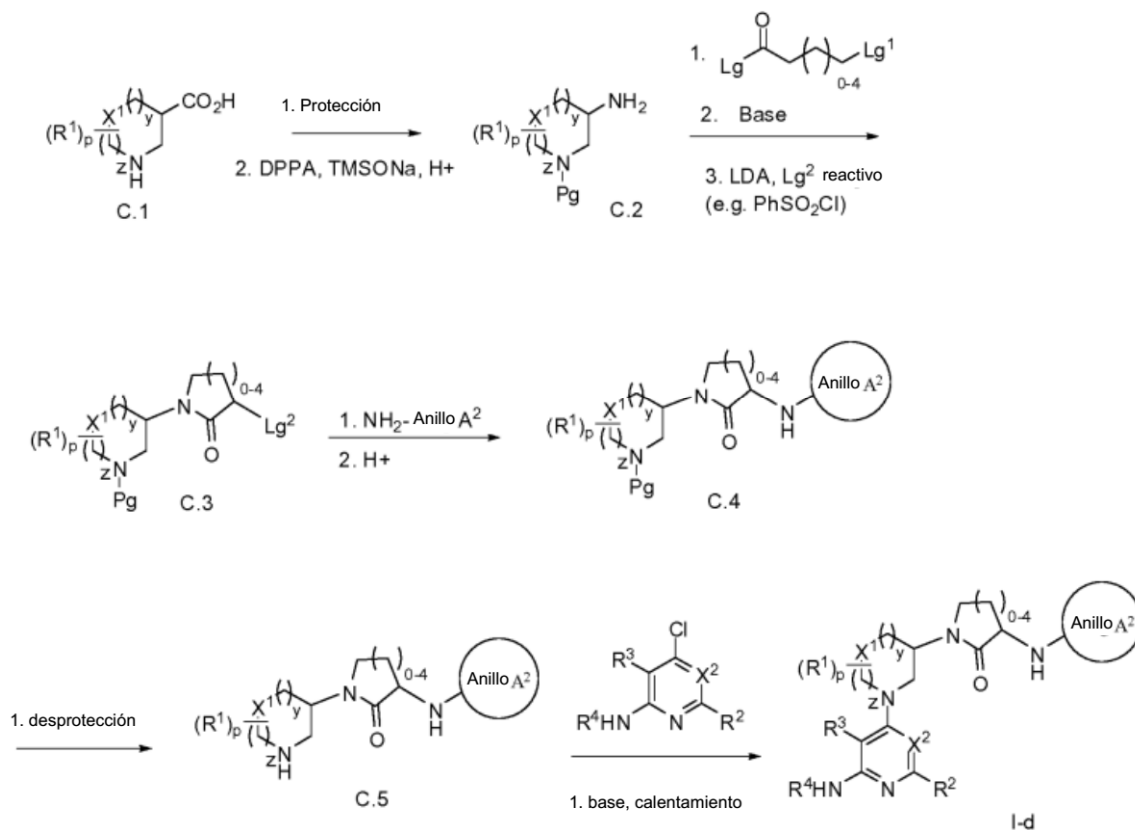
Ruta II



A¹ = Anillo A¹, como se define y se describe en la presente descripción
A² = Anillo A², como se define y se describe en la presente descripción

Los compuestos de fórmula (I) pueden también prepararse de acuerdo con el Esquema C mediante el uso de heterociclos sustituidos comercialmente disponibles tales como pirrolidina ácido carboxílico, piperidina ácido carboxílico o azepano ácido carboxílico. Los ácidos carboxílicos heterocíclicos apropiadamente protegidos C.1 pueden convertirse a la amina C.2 a través de la transposición de Curtius (Scriven, E. F.; Turnbull, K.; Chem. Rev. 1988, 88, 297; Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5188). La amina C.2 puede sufrir ciclización para formar la lactama a través de la condensación con el apropiado ácido haluro, seguido por el desplazamiento de un grupo saliente con el uso de procedimientos conocidos para aquellos expertos en la técnica. La lactama puede sustituirse en la posición alfa con un grupo saliente apropiado tras el tratamiento con una base tal como LDA u otras bases familiares para un experto en la técnica y en un solvente tal como THF u otro solvente apropiado para obtener C.3 (Baens, N. P. y otros Tetrahedron 1993, 49, 3193). La lactama C.3 puede convertirse a la alfa amino lactama correspondiente a través del desplazamiento nucleofílico con el uso de procedimientos familiares para aquellos expertos en la técnica. El heterociclo protegido C.4 puede desprotegerse a la amina y reaccionar con las porciones piridil o pirimidil sustituidas correspondientes mediante el uso de DIEA o por otras bases familiares para un experto en la técnica y en un solvente tal como DMF u otros solventes apropiados para rendir los compuestos de fórmula (I-d). Alternativamente, la N alquilación puede también lograrse con el uso del acoplamiento de Buchwald (Shafir, A. Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 8742. Mehrotra, M. M. y otros Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2002, 12, 1103) para obtener los compuestos de fórmula (I-d).

Esquema C



En ciertas modalidades, cada una de las etapas sintéticas antes mencionadas de los Esquemas A–C pueden realizarse secuencialmente con el aislamiento de cada intermedio realizado después de cada etapa. Alternativamente, cada una de las etapas como se representa en los Esquemas A–C anteriores, pueden realizarse en una manera de manera que no se realice el aislamiento de cada intermedio. Además, será fácilmente evidente para el experto en la técnica que pueden realizarse etapas adicionales para lograr un grupo de protección particular y/o estrategias de desprotección.

Compuestos de Uso

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención son para usar en la medicina. En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores de quinasa. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de Btk. En algunas modalidades, la presente invención proporciona compuestos para usar en disminuir la actividad enzimática de Btk. Tales métodos incluyen contactar una Btk con una cantidad eficaz de un inhibidor de Btk. Por lo tanto, la presente invención además proporciona compuestos para usar en la inhibición de la actividad enzimática de Btk al contactar una Btk con un inhibidor de Btk de la presente invención.

La actividad enzimática de Btk, como se usa en la presente descripción, se refiere a la actividad enzimática quinasa de Btk. Por ejemplo, cuando se disminuye la actividad enzimática de Btk, disminuye la unión de PIP3 y/o la fosforilación de PLCγ. En algunas modalidades, la mitad de la concentración inhibitoria máxima (IC₅₀) del inhibidor de Btk contra Btk es menor que 1 μM. En algunas modalidades, el IC₅₀ del inhibidor de Btk contra Btk es menor que 500 nM. En algunas modalidades, el IC₅₀ del inhibidor de Btk contra Btk es menor que 100 nM. En algunas modalidades, el IC₅₀ del inhibidor de Btk contra Btk es menor que 10 nM. En algunas modalidades, el IC₅₀ del inhibidor de Btk contra Btk es menor que 1 nM. En algunas modalidades, el IC₅₀ del inhibidor de Btk contra Btk es de 0,1 nM a 10 μM. En algunas modalidades, el IC₅₀ del inhibidor de Btk contra Btk es de 0,1 nM a 1 μM. En algunas modalidades, el IC₅₀ del inhibidor de Btk contra Btk es de 0,1 nM a 100 nM. En algunas modalidades, el IC₅₀ del inhibidor de Btk contra Btk es de 0,1 nM a 10 nM.

En algunas modalidades, los inhibidores de Btk son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos que pueden mejorarse mediante la inhibición (es decir, disminución) de la actividad enzimática de Btk. Por "enfermedades" se quiere decir enfermedades o síntomas de enfermedad. Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos para usar en el tratamiento de trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, y cánceres en un sujeto en necesidad del mismo. Tales usos incluyen administrar al sujeto una cantidad eficaz terapéuticamente de un inhibidor de Btk. El

término "trastornos autoinmunes" incluye enfermedades o trastornos que involucran respuesta inmune inapropiada contra antígenos nativos, tal como encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, alopecia areata, síndrome de anticuerpo antifosfolípido (APS), anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, penfigoide ampolloso (BP), enfermedad celíaca, dermatomiositis, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritomatoso, enfermedad mixta del tejido conectivo, esclerosis múltiple, miastenia grave, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, polimiositis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Sjögren, arteritis temporal, y granulomatosis de Wegener. El término "trastornos inflamatorios" incluye enfermedades o trastornos que involucran inflamación aguda o crónica tales como alergias, asma, prostatitis, glomerulonefritis, enfermedad inflamatoria pélvica (PID), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD, por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), lesión por reperfusión, artritis reumatoide, rechazo a transplante, y vasculitis. La presente solicitud también describe compuestos para usar en el tratamiento de la artritis reumatoide o lupus. El término "cáncer" incluye enfermedades o trastornos que involucran crecimiento celular anómalo y/o proliferación, tal como glioma, carcinoma de tiroides, carcinoma de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas), carcinoma gástrico, tumores del estroma gastrointestinal, carcinoma pancreático, carcinoma del ducto biliar, carcinoma de ovario, carcinoma endometrial, carcinoma de próstata, carcinoma de células renales, linfoma (por ejemplo, linfoma anaplásico de células grandes), leucemia (por ejemplo leucemia mieloide aguda, leucemia de células T, leucemia linfocítica crónica), mieloma múltiple, mesotelioma maligno, melanoma maligno, y cáncer de colon (por ejemplo cáncer colorrectal con alta inestabilidad microsatelital). Además, la presente solicitud describe compuestos para usar en el tratamiento de leucemia o linfoma.

El término "sujeto," como se usa en la presente descripción, se refiere a un mamífero al cual se administra una composición farmacéutica. Los sujetos ilustrativos incluyen humanos, así como también animales de veterinarias y laboratorio tales como caballos, cerdos, vacas, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, y mamíferos acuáticos.

Ensayos

Para desarrollar inhibidores de Btk útiles, los inhibidores candidatos capaces de disminuir la actividad enzimática de Btk pueden identificarse *in vitro*. La actividad de los compuestos inhibidores puede evaluarse con el uso de métodos conocidos en la técnica y/o aquellos métodos presentados en la presente descripción.

Los compuestos que disminuyen la actividad enzimática de Btk pueden identificarse y probarse mediante el uso de Btk activa biológicamente, ya sea recombinante o natural. Btk puede encontrarse en células nativas, asilada *in vitro*, o coexpresada o expresada en una célula. La medición de la reducción en la actividad enzimática de Btk en presencia de un inhibidor con relación a la actividad en ausencia del inhibidor puede realizarse mediante el uso de una variedad de métodos conocidos en la técnica, tal como el ensayo BTK-POLYGAT-LS descrito a continuación en los Ejemplos. Se conocen en la técnica otros métodos para evaluar la actividad de Btk. La selección de los métodos de ensayo apropiados está dentro de las capacidades del experto en la técnica.

Una vez que se identifican los compuestos que son capaces de reducir la actividad enzimática de Btk, los compuestos pueden además probarse para su capacidad de inhibir de manera selectiva a Btk con relación a otras enzimas. La inhibición por un compuesto de la invención se mide mediante el uso de ensayos estándar *in vitro* o *in vivota*les como aquellos bien conocidos en la técnica o como otros descritos en la presente descripción.

Los compuestos pueden además probarse en modelos celulares o modelos animales para su capacidad de causar cambios detectables en el fenotipo en relación con la actividad de Btk. En adición a los cultivos celulares, los modelos animales pueden usarse para probar los inhibidores de Btk para su capacidad de tratar los trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, o cáncer en un modelo animal.

Composiciones Farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto inhibidor de Btk de la invención o un compuesto inhibidor de Btk en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, portador).

Las composiciones farmacéuticas incluyen isómeros ópticos, diastereómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores descritos en la presente descripción. Por ejemplo, en algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen un compuesto de la presente invención y citrato como una sal farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de Btk incluido en la composición farmacéutica puede unirse covalentemente a una porción de portador, como se describe a continuación. Alternativamente, el inhibidor de Btk incluido en la composición farmacéutica no se une covalentemente a una porción de portador.

Un "portador farmacéuticamente aceptable," como se usa en la presente descripción se refiere a excipientes farmacéuticos, por ejemplo, sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas, farmacéuticamente, fisiológicamente aceptables adecuadas para la aplicación enteral o parenteral que no reacciona de forma perjudicial con el agente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, soluciones salinas (tal como solución

de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, y carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, y polivinilo pirrolidina. Tales preparaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes, y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionan de forma perjudicial con los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o pueden coadministrarse al sujeto. La coadministración pretende incluir la administración simultánea o secuencial de los compuestos individualmente o en combinación (más de un compuesto). Las preparaciones pueden también combinarse, cuando se desee, con otras sustancias activas (por ejemplo para reducir la degradación metabólica).

Formulaciones

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral, parenteral, y tópica. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección (por ejemplo intravenosamente, intramuscularmente, intracutáneamente, subcutáneamente, intraduodenalmente, o intraperitonealmente). También, los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse mediante inhalación, por ejemplo, intranasalmente. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse transdermalmente. También se prevé que pueden usarse múltiples rutas de administración (por ejemplo, intramuscular, oral, transdermal) para administrar los compuestos de la invención. En consecuencia, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de la invención.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir los compuestos de la presente invención, portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sobres, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que pueden también actuar como diluyentes, agentes saborizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disintegrantes de tabletas, o un material encapsulado.

En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo se mezcla con el portador que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseado.

Los polvos y tabletas preferentemente contienen de 5 % a 70 % del compuesto activo. Los portadores adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulado como un portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo con o sin otros portadores, se rodea por un portador, que está por tanto en asociación con él. Similarmente, se incluyen sobres y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sobres, y pastillas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar los supositorios, una cera de punto de fusión bajo, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde primero y el componente activo se dispersa homogéneamente en ella, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaños convenientes, se permite que se enfríe, y de manera que solidifique.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o soluciones de agua/propilenglicol. Para la inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en solución acuosa de polietilenglicol.

Cuando la aplicación parenteral se necesita o desea, las mezclas particularmente adecuadas para los compuestos de la invención son soluciones inyectables, estériles, preferentemente soluciones aceitosas o acuosas, así como también suspensiones, emulsiones, o implantes, que incluyen supositorios. En particular, los portadores para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de dextrosa, solución salina, agua pura, etanol, glicerol, propilenglicol, aceite de maní, aceite de sésamo, polímeros en bloque de polioxietileno y similares. Las ampollas son dosis unitarias convenientes. Los compuestos de la invención pueden también incorporarse en liposomas o administrarse a través de bombas o parches transdermales. Las mezclas farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen aquellas descritas, por ejemplo, en Pharmaceutical Sciences (17ma Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) y en el documento núm. WO 96/05309.

Las soluciones acuosas adecuadas para el uso oral pueden prepararse por disolución del componente activo en agua y añadir agentes colorantes, saborizantes, estabilizadores, y espesantes adecuados como se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral pueden obtenerse mediante la dispersión del componente activo dividido finamente en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, brevemente antes del uso, en preparaciones de forma líquida para la administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, en adición al componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizadores, y similares.

La preparación farmacéutica está preferentemente en la forma de dosis unitaria. En tal forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación empaquetada, el paquete que contiene cantidades discretas de la preparación, tales como tabletas, cápsulas, y polvos empacados en viales o ampollas. También, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, tableta, sobre, o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en la forma empaquetada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0,1 mg a 10 000 mg, más típicamente 1,0 mg a 1000 mg, más típicamente 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede, si se desea, contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

Algunos compuestos pueden tener una solubilidad en agua limitada y por lo tanto pueden necesitar un tensoactivo u otro codisolvente adecuado en la composición. Dichos codisolventes incluyen: Polisorbato 20, 60, y 80; Pluronic F-68, F-84, y P-103; ciclodextrina; y polioxil 35 aceite de castor. Dichos codisolventes se emplean típicamente a un nivel entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 2 % en peso.

La viscosidad mayor que la de las soluciones acuosas simples puede ser deseable para disminuir la variabilidad en dispensación de las formulaciones, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de la formulación, y/o de cualquier otra manera mejorar la formulación. Tales agentes formadores de viscosidad incluyen, por ejemplo, polivinilo alcohol, polivinilo pirrolidona, metil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, condroitina sulfato y sus sales, ácido hialurónico y sus sales, y combinaciones de los anteriores. Tales agentes se emplean típicamente a un nivel entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 2 % en peso.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación y/o confort sostenidos. Dichos componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos, de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos portadores de fármacos divididos finamente. Estos componentes se analizan en mayor detalle en las patentes de Estados Unidos Núms. 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; y 4,861,760.

Dosificaciones Eficaces

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones en donde el ingrediente activo se contiene en una cantidad eficaz terapéuticamente, es decir, en una cantidad eficaz para lograr su propósito pretendido. La cantidad eficaz real para una aplicación particular dependerá, *inter alia*, de la afección a tratar. Por ejemplo, cuando se administra en métodos para tratar cáncer, tales composiciones contendrán una cantidad de ingrediente activo eficaz para lograr el resultado deseado (por ejemplo disminuir el número de células cancerosas en un sujeto).

La dosificación y la frecuencia (dosis única o múltiples) del compuesto administrado puede variar en dependencia de una variedad de factores, que incluyen la vía de administración; el tamaño, la edad, el sexo, el estado de salud, el peso corporal, el índice de masa corporal, y la dieta del receptor; la naturaleza y el grado de los síntomas de la enfermedad que se trata (por ejemplo, la enfermedad sensible a la inhibición de Btk); la presencia de otras enfermedades u otros problemas relacionados con la salud; el tipo de tratamiento concurrente; y las complicaciones de cualquier enfermedad o régimen de tratamiento. Otros regímenes o agentes terapéuticos pueden usarse junto con los métodos y compuestos de la invención.

Para cualquier compuesto descrito en la presente descripción, la cantidad eficaz terapéuticamente puede determinarse inicialmente a partir de ensayos en cultivos celulares. Las concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones de compuesto(s) activo(s) que son capaces de disminuir la actividad enzimática de Btk como se mida, por ejemplo, mediante el uso de los métodos descritos.

Las cantidades eficaces terapéuticamente para usar en humanos puede determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para humanos puede formularse para lograr una concentración que se ha encontrado que es eficaz en animales. La dosis en humanos puede ajustarse mediante el monitoreo de la inhibición de Btk y ajustar la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se describe como se describió anteriormente.

Las dosis pueden variarse en dependencia de los requerimientos del paciente y el compuesto a emplear. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para ejercer una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo. El tamaño de la dosis también se determinará por la existencia, naturaleza, y extensión de cualquier efecto secundario adverso. Generalmente, el tratamiento se inicia con

dosis más pequeñas, que son menores a la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se aumenta mediante incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es 0,001 % a 10 % p/v. En algunas modalidades, el intervalo de dosis es 0,1 % a 5 % p/v.

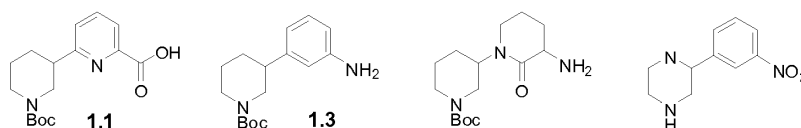
Las cantidades de dosis e intervalos pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado eficaces para la indicación clínica particular a tratar. Esto proporcionará un régimen terapéutico que es acorde con la gravedad del estado de la enfermedad del individuo.

EJEMPLOS

Los ejemplos a continuación pretenden ilustrar ciertas modalidades de la invención, y no limitar el alcance de la invención. Abreviaciones: AcCN = acetonitrilo; BuOH = butanol; DCM = diclorometano; DIEA, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; DMA = N,N-dimetilacetamida; DMAP = N,N-dimetilaminopiridina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EDC = N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreuro; EtOAc = etil acetato; HOBt = 1-hidroxibenzotriazol; HPLC = cromatografía líquida de alta eficacia; MS = espectrometría de masas; MsCl = metanosulfonilcloruro; NMR = resonancia magnética; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; RT = temperatura ambiente; LC/MS = cromatografía líquida /espectrometría de masas; NCS = N-clorosuccinimida; TMSI = trimetilsililimidazol; NMM = N-metilmaleimida; IBCF = isobutilcloroformiato; LDA = diisopropilamida de litio; Tf = triflato (trifluorometanosulfonato); CDI = carbonilodiimidazol; DPPA = difenilfosforil azida; HATU = 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato; DME = dimetil éter; Boc = *tert*-butoxicarbonilo; NBS = N-bromosuccinimida; EDCI = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno.

Se apreciará que para las preparaciones de compuestos descritas en la presente descripción, cuando se usa HPLC en fase reversa para purificar un compuesto, un compuesto puede existir como una sal de ácido mono-, di-, o tri-trifluoroacético.

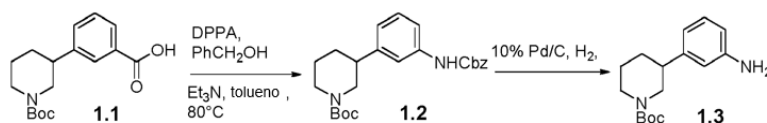
Los materiales de inicio para la síntesis descritos en la presente descripción, por ejemplo sin limitación a los siguientes compuestos, están comercialmente disponible o pueden sintetizarse mediante métodos conocidos en la técnica y/o descritos en la presente descripción.



Ejemplo 1 (Ejemplo de Referencia)

Las rutas sintéticas están disponibles para obtener los compuestos del tipo de compuesto 1.3, útiles como reactivos en la síntesis descrita en la presente descripción. Por ejemplo, el Esquema 1 ilustrativo emplea la formación de benziloxycarboniloamino seguido de la hidrogenación para obtener la amina.

Esquema 1



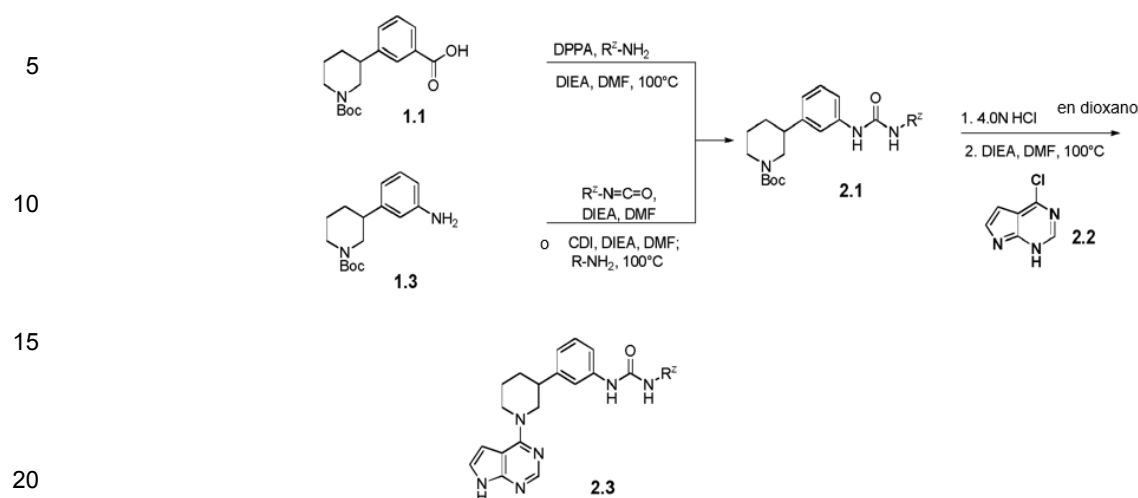
Cmpd 1.2 (*tert*-butil 3-(3-(benziloxycarbonilamino)fenil)piperidina-1-carboxilato). Una mezcla del compuesto 1.1 (65 mmol), benzil alcohol (130 mmol), DPPA (97,5 mmol), y Et₃N (97,5 mmol) en PhCH₃ (900 mL) se agitó a 80 °C durante toda la noche, y luego la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con NaHCO₃, ac. sat. NH₄Cl ac. sat., y salmuera, respectivamente. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto 1.2 con excelente rendimiento.

Cmpd 1.3 (*tert*-butil 3-(3-aminofenil)piperidina-1-carboxilato). Una mezcla del compuesto 1.2 (12,5 mmol) y 10% Pd/C (500 mg) en MeOH (100 mL) se agitó a RT bajo una atmósfera de H₂. Después de agitar a RT por 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®545. El filtrado se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto 1.3 con excelente rendimiento.

Ejemplo 2 (Ejemplo de Referencia)

El Esquema 2 muestra una síntesis ilustrativa de compuestos de urea ejemplificados por el compuesto 2.3.

Esquema 2



en donde R^2 es el anillo A^2 como se definió anterior y se describió en clases y subclases en la presente.

Cmpd 2.1 Una mezcla del compuesto 1.1 (0,25 mmol), para anilinas (0,5mmol) o para alquil aminas (0,25 mmol) de amina R^2-NH_2 , DPPA (0,375 mmol) y DIEA (0,5 mmol) en DMF (2 mL) puede agitarse a 100 °C por 1 h. Posteriormente, la mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto 2.1 con buen rendimiento.

Cmpd 2.1 *Síntesis mediante isocianato*. Una mezcla del compuesto 1,3 (0,25 mmol), DIEA (0,25 mmol), y $R^2-N=C=O$ (0,3 mmol) en DMF (2 mL) puede agitarse a RT por 1 h. Posteriormente, la mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto 2.1 con buen rendimiento.

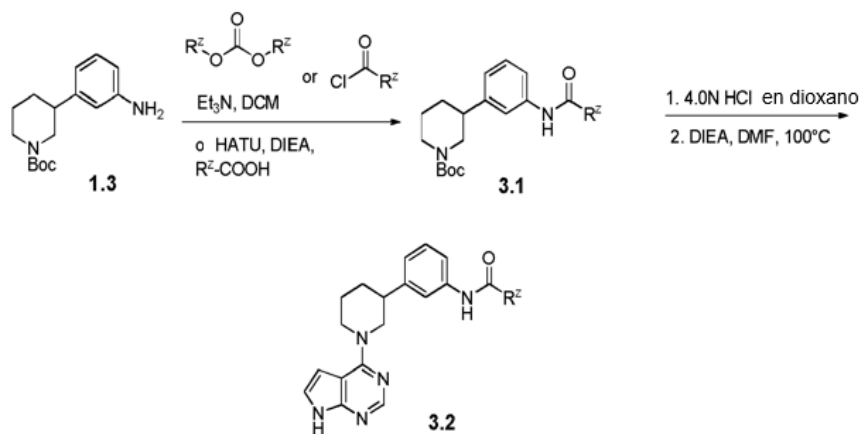
Cmpd 2.1 *Síntesis mediante CDI*. Una mezcla del compuesto 1.3 (0,25 mmol), DIEA (0,25mmol), y CDI (0,25 mmol) en DMF (1 mL) puede agitarse a RT durante 30 min. Subsecuentemente, para anilinas (0,5 mmol) o para alquil aminas (0,25 mmol) R^2-NH_2 puede añadirse. Después de agitar a 100 °C (para anilinas) o 60 °C (para alquil aminas) por 1 h, la mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* y el residuo se purificó por, por ejemplo, TLC preparativa para proporcionar el compuesto 2.1 con buen rendimiento.

Cmpd 2.3 Una mezcla del compuesto 2.1 (0,2 mmol) y 4.0 N HCl en 1,4-dioxano (2 mL) puede agitarse a RT por 1 h. La mezcla de reacción puede concentrarse luego *al vacío* y el residuo se seca *al vacío*. Posteriormente, puede añadirse 4-cloro-1H-pirrol[2,3,-d]pirimidina (compuesto 2.2, 0,2 mmol), DIEA (0,6 mmol), y DMF (1 mL). Después de agitar a 100 °C por varias horas, la mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* y el residuo se purificó por columna C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 2.3.

Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)

Los compuestos que tienen la fórmula genérica del compuesto 3.2 pueden sintetizarse, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 3 siguiente. El compuesto 3.2 puede prepararse fácilmente al seguir un procedimiento similar al descrito para el compuesto 2.3 mediante la condensación del compuesto 1.3 con el cloruro o carbonato del ácido apropiado, seguido por la desprotección y aducción en el nitrógeno de piperidina.

Esquema 3

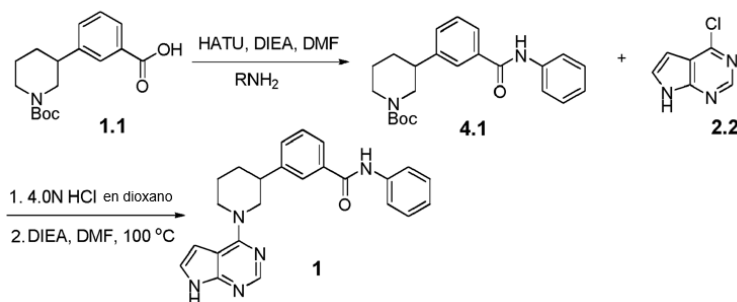


en donde R^Z es el anillo A^2 como se definió anterior y se describió en clases y subclases en la presente.

Ejemplo 4 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 4 muestra una síntesis ilustrativa para los compuestos ejemplificados por el compuesto 1.

Esquema 4



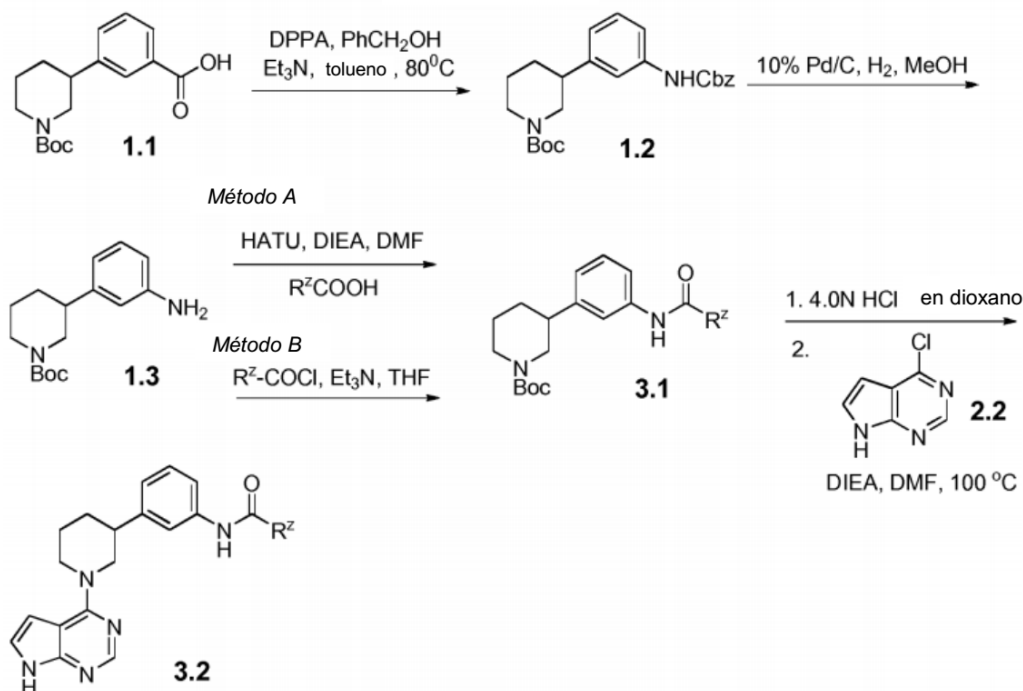
Cmpd 4.1 (*tert*-Butil 3-(3-(fenilcarbamoyl)fenil)piperidina-1-carboxilato). Una mezcla del compuesto 1.1 (0,5 mmol), R^Z -NH₂ (anilina, 0,55 mmol), HATU (0,55 mmol), y DIEA (2 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a RT por varias horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, y el residuo se diluyó con EtOAc (25 mL). La mezcla resultante se lavó con NH₄Cl, ac. sat. NaHCO₃, ac. sat. y salmuera, respectivamente. La capa orgánica se secó con (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un residuo que se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto 4.1 con 70% de rendimiento.

Cmpd 1 (3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-N-fenilbenzamida). Una mezcla del compuesto 4.1 (0,25 mmol) en 4,0 N HCl en 1,4-dioxano (4 mL) se agitó a RT. Después de agitar a RT por varias horas, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se usó sin purificación adicional. A una solución de la amina en DMF (1 mL) se añadió el compuesto 2.2 (0,25 mmol) y DIEA (1,5 mmol). Después de agitar a 100 °C por 4 h, el solvente se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por columna C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 1. EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₄H₂₃N₅O (M^+ +1) 398,19, encontró 398,20.

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 5 muestra una síntesis ilustrativa con el uso de las rutas de los Esquemas 1 y 3. El Esquema 5 procede a través de la arilamina para la preparación de la cadena lateral colgante antes de la formación de un enlace covalente con el nitrógeno de piperdinilo.

Esquema 5



en donde R^Z es el anillo A^2 como se definió anterior y se describió en clases y subclases en la presente.

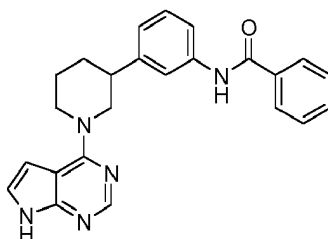
Cmpd 1.2 se preparó con 80% de rendimiento de acuerdo con el Esquema 1. Cmpd 1.3 se preparó con 95% de rendimiento de acuerdo con el Esquema 1.

Cmpd 3.1 *Método A*. Una mezcla de amina 1.3 (0,5 mmol), R^Z -COOH (0,55 mmol), HATU (0,55 mmol), y DIEA (2 mmol) en DMF (1 mL) puede agitarse a RT por varias horas. La mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* y el residuo puede diluirse con EtOAc (50 mL). La mezcla resultante puede lavarse con NH_4Cl , ac. sat. $NaHCO_3$, ac. sat. y salmuera, respectivamente. La capa orgánica puede secarse (Na_2SO_4), filtrarse y concentrarse *al vacío* para producir un residuo que puede purificarse por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto 3.2 con buen rendimiento.

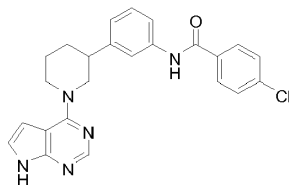
Cmpd 3.1 *Método B*. A una solución de amina 1.3 (0,07 mmol), cloruro de ácido de benzoilo (0,07 mol) in THF (1 mL) puede añadirse Et_3N (0,09 mmol), y la reacción se agitó a RT por 16 h. La solución puede concentrarse *al vacío*, y el residuo disolverse en EtOAc y lavarse con ácido cítrico, $NaHCO_3$ y salmuera, secarse (Na_2SO_4), filtrarse y concentrarse *al vacío* para producir un residuo que puede purificarse por cromatografía de columna (hexano en gradiente-EtOAc) para producir compuesto 3.1.

Cmpd 3.2 Una mezcla del compuesto 5.2 (0,25 mmol) en 4,0 N HCl en 1,4-dioxano (4 mL) puede agitarse a RT. Después de agitar a RT por varias horas, la mezcla de reacción puede concentrarse y el residuo secarse *al vacío*. El residuo puede tratarse con compuesto 2.2 (0,25 mmol), DIEA (1,5 mmol) en DMF (1 mL). Después de agitar a 100 °C por 4 h, el solvente puede removerse y el residuo purificarse por columna de C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 3.2.

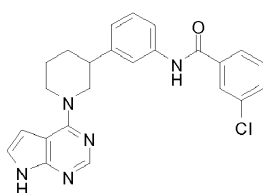
Mediante el empleo de los grupos R^Z apropiados en el Esquema 5, se obtuvieron los siguientes compuestos. Ver además Tabla 1.



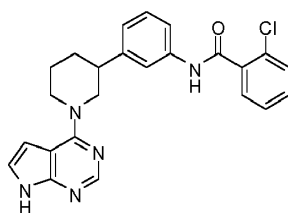
Cmpd 2 (*N*-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)benzamida) EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₄H₂₃N₅O (*M*⁺+1) 398,19, encontró 398,35; ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz): δ 11,68 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,3Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 7,51~7,61 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,8Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,8Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,74~4,83 (m, 2H), 3,06~3,16 (m, 2H), 2,72~2,78 (m, 1H), 2,00~2,02 (m, 1H), 1,82~1,88 (m, 2H), 1,58~1,67 (m, 1H) ppm.



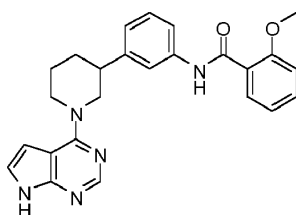
Cmpd 3 (*N*-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-4-clorobenzamida) ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz): δ 8,15 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,59 Hz, 2H), 7,65~7,80 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 9,10 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 3,54 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 3,54 Hz, 1H), 4,66~4,90 (m, 2H), 3,01~3,23 (m, 2H), 2,70~2,86 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 11,12 Hz, 1H), 1,75~1,93 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 12,63 Hz, 1H).



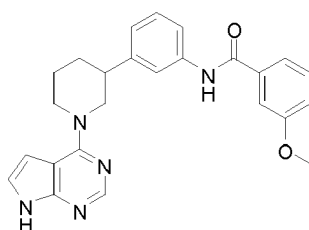
Cmpd 4 (*N*-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-clorobenzamida) ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz): δ 11,70 (br. s., 1H), 10,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,64~7,76 (m, 3H), 7,54~7,62 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,16~7,21 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 3,54 Hz, 1H), 4,71~4,89 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,03~3,19 (m, 3H), 2,71~2,83 (m, 2H), 1,97~2,07 (m, 2H), 1,77~1,92 (m, 4H), 1,56~1,71 (m, 2H).



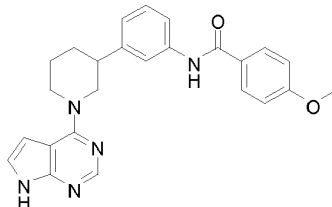
Cmpd 5 (*N*-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-clorobenzamida) ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz): δ 11,70 (br. s., 1H), 10,50 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55~7,65 (m, 3H), 7,41~7,55 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,15~7,21 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 3,54 Hz, 1H), 4,68~4,89 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,00~3,20 (m, 3H), 2,70~2,82 (m, 1H), 1,95~2,07 (m, 1H), 1,74~1,92 (m, 1H).



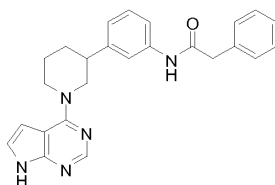
Cmpd 6 (*N*-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-metoxibenzamida) ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz): δ 12,54 (br. s., 1H), 10,13 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,47~7,54 (m, 1H), 7,43 (br. s., 1H), 7,34 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,09 Hz, 1H), 7,04~7,13 (m, 2H), 6,81 (br. s., 1H), 4,66 (br. s., 2H), 3,91 (s, 3H), 3,41 (t, *J* = 12,38 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 11,37 Hz, 1H), 1,82~2,10 (m, 3H), 1,67~1,81 (m, 1H).



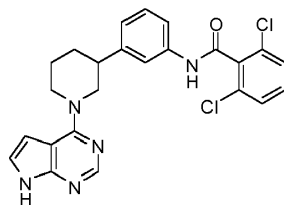
Cmpd 7 (*N*-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-metoxibenzamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,71 (br. s., 1H), 10,25 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 9,60$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,41 – 7,52 (m, 4H), 7,36 (t, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 6,57$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 6,87 (br. s., 1H), 4,65 (br. s., 2H), 3,84 (s, 3H), 3,46 (t, $J = 12,38$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 11,62$ Hz, 1H), 1,83 – 2,12 (m, 3H), 1,65 – 1,84 (m, 1H).



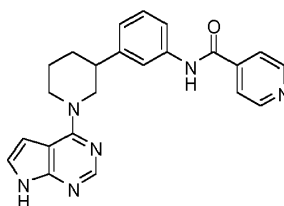
Cmpd 8 (*N*-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-4-metoxibenzamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,70 (br. s., 1H), 10,11 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,59$ Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 9,10$ Hz, 1H), 7,48 (br. s., 1H), 7,34 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,03–7,12 (m, 3H), 6,87 (br. s., 1H), 4,65 (br. s., 2H), 3,84–3,85 (m, 4H), 3,83–3,87 (m, 4H), 3,46 (t, $J = 12,38$ Hz, 2H), 2,92 (t, $J = 10,86$ Hz, 1H), 1,84–2,09 (m, 3H), 1,68–1,83 (m, 1H).



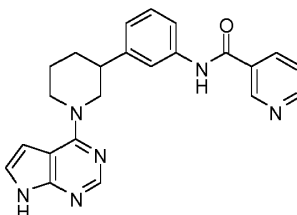
Cmpd 9 (*N*-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-fenilacetamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,49 (br. s., 1H), 10,19 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37–7,49 (m, 2H), 7,31–7,36 (m, 4H), 7,30 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 7,20–7,28 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,08$ Hz, 1H), 6,77 (br. s., 1H), 4,64 (br. s., 2H), 3,64 (s, 2H), 3,28–3,43 (m, 2H), 2,84 (t, $J = 11,37$ Hz, 1H), 1,62–2,04 (m, 4H).



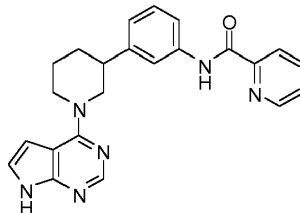
Cmpd 10 (*N*-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2,6-diclorobenzamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 300 MHz): δ 12,62 (br. s., 1H), 10,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,25–7,68 (m, 6H), 7,15 (d, $J = 7,55$ Hz, 1H), 6,84 (br. s., 1H), 4,53–4,80 (m, 2H), 3,28–3,55 (m, 2H), 2,92 (t, $J = 11,33$ Hz, 1H), 1,59–2,15 (m, 4H).



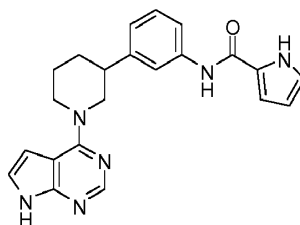
Cmpd 11 (*N*-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)isonicotinamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,71 (br. s., 1H), 10,57 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,43–7,55 (m, 1H), 7,39 (t, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 6,86 (br. s., 1H), 4,66 (d, $J = 11,12$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 12,63$ Hz, 2H), 2,82–3,05 (m, 1H), 1,64–2,13 (m, 4H).



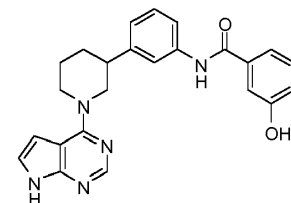
Cmpd 12 (*N*-(3-(1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)nicotinamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,74 (br. s., 1H), 10,51 (s, 1H), 9,14 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 4,55$ Hz, 1H), 8,29–8,47 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,57–7,74 (m, 2H), 7,48 (br. s., 1H), 7,38 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 6,87 (br. s., 1H), 4,66 (d, $J = 10,61$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 12,38$ Hz, 2H), 2,84–3,06 (m, 1H), 1,65–2,14 (m, 5H).



Cmpd 13 (*N*-(3-(1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)picolinamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,63 (br. s., 1H), 10,62 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 8,04–8,13 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 9,10$ Hz, 1H), 7,65–7,74 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 6,84 (br. s., 1H), 4,59–4,74 (m, 2H), 3,34–3,50 (m, 2H), 2,85–2,98 (m, 1H), 1,84–2,10 (m, 3H), 1,65–1,84 (m, 1H).



Cmpd 14 (*N*-(3-(1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,56 (br. s., 1H), 10,73 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 5,05$ Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70–7,85 (m, 2H), 7,29–7,53 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 6,82 (br. s., 1H), 4,56–4,82 (m, 2H), 3,42 (t, $J = 12,13$ Hz, 2H), 2,79–3,01 (m, 1H), 1,62–2,14 (m, 4H).

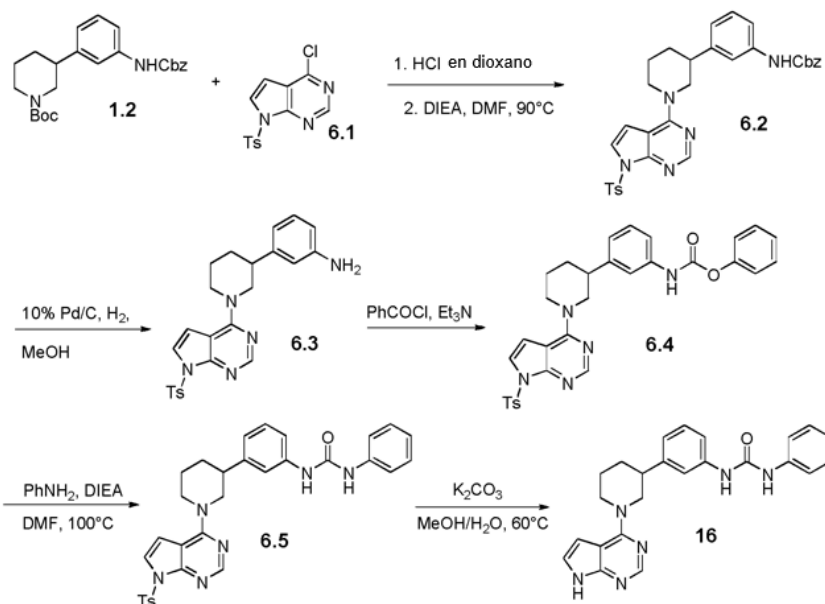


Cmpd 15 (*N*-(3-(1-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-hidroxibenzamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,54 (br. s., 1H), 10,51 (s, 1H), 8,15–8,49 (m, 4H), 7,98 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,75–7,86 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 9,10$ Hz, 1H), 7,26–7,52 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 6,81 (br. s., 1H), 4,69 (d, $J = 13,14$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J = 12,13$ Hz, 2H), 2,80–3,05 (m, 1H), 1,81–2,14 (m, 3H), 1,61–1,82 (m, 1H).

Ejemplo 6 (Ejemplo de referencia)

Los Esquemas 6 y 7 demuestran las síntesis ilustrativas con el uso de un pirrolo-pirimidina desprotegido. La funcionalidad heteroaril puede protegerse (por ejemplo, por tosilación) con la eliminación subsecuente del grupo protector. En el Esquema 6, el enlace heteroarilo al nitrógeno de piperidina se forma antes de la preparación de la cadena lateral colgante, que en este caso, incluye una porción urea.

Esquema 6



Cmpd 6.2 Una mezcla del compuesto 1.2 (30 mmol) en 4,0 N HCl en 1,4-dioxano (100 mL) se agitó a RT. Después de agitar a RT por varias horas, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*, y el residuo se trató con compuesto 6.1 (30 mmol), DIEA (120 mmol) en DMF (60 mL). Después de agitar a 90 °C por 4 h, el solvente se removió *al vacío*, y el residuo se purificó por columna C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 6.2 con 90% de rendimiento.

Cmpd 6.3 Una mezcla del compuesto 6.2 (25 mmol) y 10% Pd/C (2 g) en MeOH (100 mL) se agitó bajo una atmósfera de H₂ a RT. Después de agitar por 4 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®545. El filtrado se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto 6.3 con 95% de rendimiento.

Cmpd 6.4 A una solución del compuesto 6.3 (20 mmol) en Et₃N (30 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se añadió fenil cloroformato (24 mmol) a 0 °C. Después de agitar a RT por 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (400 mL). La mezcla resultante se lavó con NaHCO₃, ac. sat. NH₄Cl ac. sat., y salmuera, respectivamente. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto 6.4 con rendimiento cuantitativo.

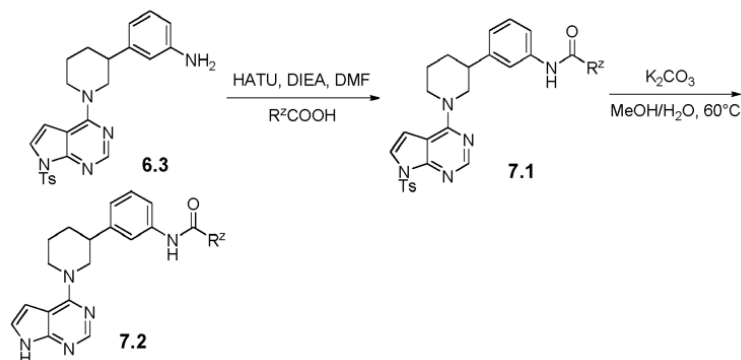
Cmpd 6.5 Una mezcla del compuesto 6.4 (0,25 mmol), RNH₂ (0,3 mmol), y DIEA (0,3 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por columna C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 6.5 con rendimiento de bueno a excelente.

Cmpd 16 (1-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) Una mezcla del compuesto 6.5 (0,2 mmol) y K₂CO₃ (1,0 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 65 °C por varias horas. El solvente se removió y el residuo se diluyó con agua. El precipitado se aisló por filtración y se purificó por columna de C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 16.

Ejemplo 7 (Ejemplo de referencia)

Esquema 7 muestra una síntesis ilustrativa de compuestos ejemplificados por el compuesto 7.2. En este esquema, la cadena lateral colgante se elabora mediante la formación del enlace amida entre la amina libre y el ácido apropiado. La desprotección de la funcionalidad heteroarilo se sigue para obtener un compuesto como se describe en la presente descripción.

Esquema 7

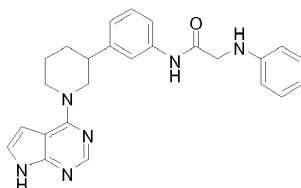


en donde R^Z es el anillo A^2 como se definió anterior y se describió en clases y subclases en la presente.

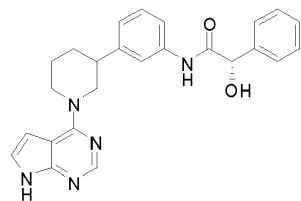
Cmpd 7.1 Una mezcla del compuesto **6.3** (0,3 mmol), R^ZCO_2H (0,33 mmol), HATU (0,33 mmol), y DIEA (1,2 mmol) en DMF (1 mL) puede agitarse a RT. Después de agitar a RT por varias horas, la mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* y el residuo diluirse con EtOAc (50 mL). La mezcla resultante puede lavarse con $NaHCO_3$, ac. sat. y salmuera, respectivamente. La capa orgánica puede secarse (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un residuo, que puede purificarse por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto **7.1**.

Cmpd 7.2 Una mezcla del compuesto **7.1** (0,2 mmol), K_2CO_3 (1,0 mmol) en MeOH (2 mL), y agua (0,5 mL) puede agitarse a 65 °C por varias horas. El solvente puede removerse y el residuo diluirse con agua. El precipitado puede aislarse por filtración y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **7.2**.

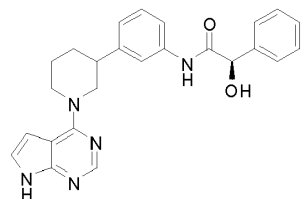
Al emplear los reactivos R^ZCO_2H según como se dicta por el compuesto resultante en el método del Esquema 7, se sintetizaron los compuestos siguientes. Ver además Tabla 1.



Cmpd 17 (*N*-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-(fenilamino) acetamida) EIMS (m/z): calcd. para $C_{25}H_{26}N_6O$ (M^++1) 427,22, encontró 427,22; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,54 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03~7,11 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,56~6,60 (m, 3H), 4,63 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 1,69~2,00 (m, 4H) ppm.

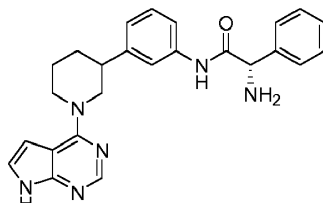


Cmpd 18 ((2S)-*N*-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-hidroxi-2-fenilacetamida) EIMS (m/z): calcd. para $C_{25}H_{25}N_5O_2$ (M^++1) 428,20, encontró 428,35; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,47 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,33~7,39 (m, 3H), 7,25~7,30 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,67~1,00 (m, 4H) ppm.

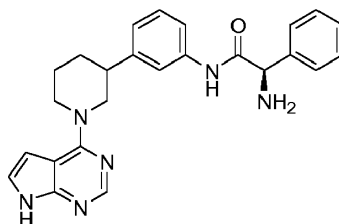


Cmpd 19 ((2R)-*N*-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-hidroxi-2-fenilacetamida) EIMS (m/z): calcd. para $C_{25}H_{25}N_5O_2$ (M^++1) 428,20, encontró 428,35; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,46 (s, 1H), 9,89

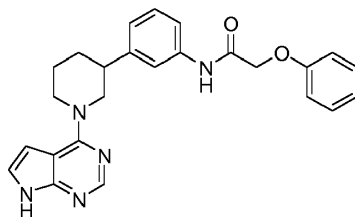
(s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.33~7.39 (m, 3H), 7.25~7.30 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.67~1.00 (m, 4H) ppm.



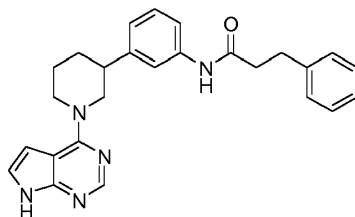
Cmpd 20 ((2S)-N-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-amino-2-fenilacetamida) (RCOOH representa (ácido S)-2-tert-butocarbonilamino-2-fenilacético; una etapa adicional para remover el grupo de protección Boc se requirió para preparar este compuesto). EIMS (m/z): calcd. para $C_{25}H_{26}N_6O$ ($M^+ + 1$) 427,77, encontró 427,45.



Cmpd 21 ((2R)-N-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-amino-2-fenilacetamida) (RCOOH representa (R)-2-tert-butocarbonilamino-2-fenilacético ácido; una etapa adicional para remover el grupo de protección Boc se requirió para preparar este compuesto). EIMS (m/z): calcd. para $C_{25}H_{26}N_6O$ ($M^+ + 1$) 427,77, encontró 427,45.



Cmpd 22 (N-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-fenoxiacetamida) EIMS (m/z): calcd. para $C_{25}H_{25}N_5O_2$ ($M^+ + 1$) 428,20, encontró 428,25; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,25 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6,79~7,01 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,70~2,01 (m, 4H) ppm.

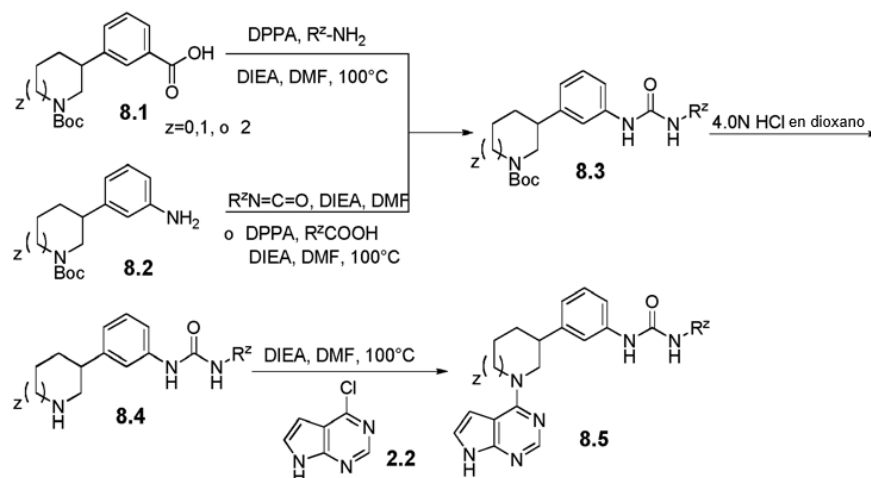


Cmpd 23 (N-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilpropanamida) EIMS (m/z): calcd. para $C_{26}H_{27}N_5O$ ($M^+ + 1$) 426,22, encontró 426,15; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,44 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,23~7,28 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1,68~2,00 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 8 muestra una síntesis ilustrativa de los compuestos que tienen un nitrógeno generalizado que contiene cicloheteroalquilo (por ejemplo, compuesto 8.5). Como en el Esquema 2, el Esquema 8 elabora la cadena lateral colgante antes de la formación del enlace covalente a la funcionalidad heteroarilo.

Esquema 8



en donde R^z es el anillo A^2 como se definió anterior y se describió en clases y subclases en la presente.

Cmpd 8.3 (*Método A del compuesto 8.1*): Una mezcla del compuesto 8.1 (0,5 mmol), R^zNH_2 (1,0 mmol), DPPA (0,6 mmol), y Et_3N (0,6 mmol) en DMF (2 mL) puede agitarse a 100 °C por 1h. La mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto 8.3 con excelente rendimiento.

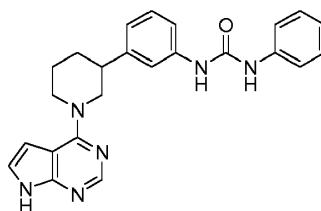
Cmpd 8.3 (*Método B del compuesto 8.2*): A una mezcla del compuesto 8.2 (0,5 mmol), DIEA (0,5 mmol) y DMF (2 mL) puede añadirse $R^zN=C=O$ (0,5 mmol) a RT. Después de agitar a RT por 1 h, la mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto 8.3 con excelente rendimiento.

Cmpd 8.3 (*Método C del compuesto 8.2*): Una mezcla del compuesto 8.2 (0,5 mmol), R^zCOOH (0,5 mmol), DPPA (0,6 mmol), y Et_3N (0,6 mmol) en DMF (2 mL) puede agitarse a 100 °C por 1 h. La mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto 8.3 con excelente rendimiento.

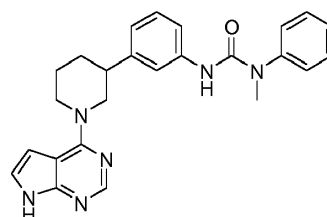
Cmpd 8.4 Una mezcla del compuesto 8.3 (0,25 mmol) en 4,0 N HCl en 1,4-dioxano (4 mL) puede agitarse a RT. Después de agitar a RT por varias horas, la mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* para dar el compuesto 8.4.

Cmpd 8.5 Una mezcla del compuesto 8.4 (0,25 mmol) y compuesto 2.2 (0,25 mmol) en DIEA (1,5 mmol) y DMF (1 mL) puede agitarse a 100 °C por 4 h. Posteriormente, la mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* y el residuo purificarse por HPLC preparativa para dar el compuesto 8.5.

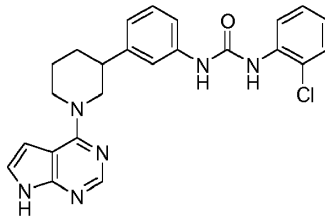
Empleando una variedad de grupos R^z como se indicó en el Esquema 8, se sintetizaron los siguientes compuestos. Ver además Tabla 1.



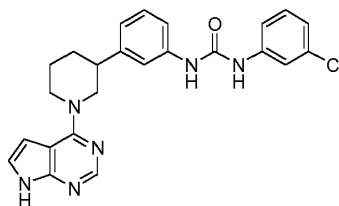
Cmpd 16 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{24}H_{24}BN_6O$ (M^++1) 413,20, encontró 413,25; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,55 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41~7,43 (m, 3H), 7,22~7,25 (m, 4H), 6,91~6,94 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,61 (t, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,34~3,42 (m, 2H), 2,83 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 1,65~1,99 (m, 4H) ppm.



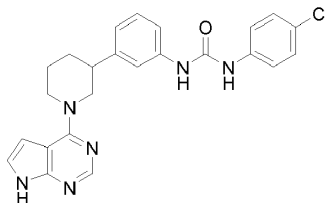
Cmpd 24 (3-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-1-metil-1-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{25}H_{26}N_6O$ (M^++1) 427,22, encontró 427,20; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35~7,39 (m, 3H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,89 (s, 3H), 4,67 (m, 2H), 3,51 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 2,95 (m, 1H), 1,85~2,15 (m, 4H) ppm.



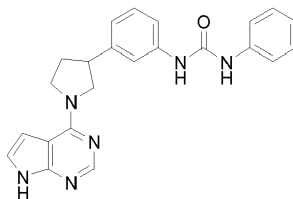
Cmpd 25 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2-clorofenil)urea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{24}H_{23}ClN_6O$ (M^++1) 447,16, encontró 447,15; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,58 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42~7,44 (m, 2H), 7,24~7,28 (m, 3H), 6,96~7,02 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,61 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,35~3,42 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,81~2,00 (m, 3H), 1,65~1,75 (m, 1H) ppm.



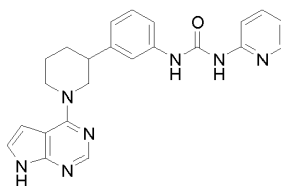
Cmpd 26 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(3-clorofenil)urea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{24}H_{23}ClN_6O$ (M^++1) 447,16, encontró 447,15; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,47 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (m, 4H), 6,94~6,99 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 1,80~1,99 (m, 3H), 1,64~1,73 (m, 1H) ppm.



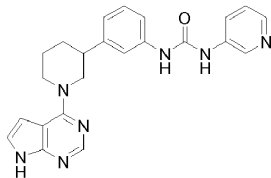
Cmpd 27 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(4-clorofenil)urea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{24}H_{23}ClN_6O$ (M^++1) 447,16, encontró 447,15; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,52 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22~7,25 (m, 2H), 6,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,60 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 1,79~1,00 (m, 3H), 1,64~1,73 (m, 1H) ppm.



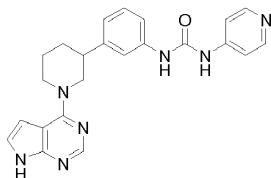
Cmpd 28 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{23}H_{22}N_6O$ (M^++1) 399,19, encontró 399,15; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,71 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,55 (br s, 1H), 7,41~7,43 (m, 3H), 7,22~7,26 (m, 4H), 6,91~6,97 (m, 3H), 3,74~4,44 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 2,15 (m, 1H) ppm.



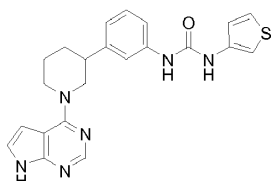
Cmpd 29 (1-(3-(1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(piridin-2-il)urea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{23}H_{23}N_7O$ (M^++1) 414,20, encontró 414,10; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,65 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40~7,49 (m, 3H), 7,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02~7,04 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,62 (t, $J = 14,7$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 12,2$ Hz, 2H), 2,89 (m, 1H), 1,85~2,02 (m, 3H), 1,66~1,78 (m, 1H) ppm.



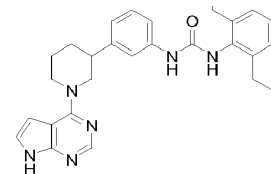
Cmpd 30 (1-(3-(1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(piridin-3-il)urea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{23}H_{23}N_7O$ (M^++1) 414,20, encontró 414,20; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,49 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32~8,34 (m, 2H), 8,14 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27~7,24 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,82~2,92 (m, 3H), 1,67~1,76 (m, 1H) ppm.



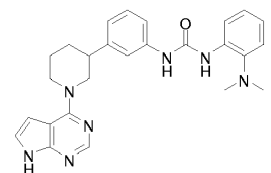
Cmpd 31 (1-(3-(1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(piridin-4-il)urea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{23}H_{23}N_7O$ (M^++1) 414,20, encontró 414,10; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,44 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,31~7,40 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,66 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 1,82~2,02 (m, 2H), 1,66~1,75 (m, 1H) ppm.



Cmpd 32 (1-(3-(1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(tiofen-3-il)urea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{22}H_{22}N_6OS$ (M^++1) 419,16, encontró 419,20; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,52 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,23~7,27 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,63 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,82~2,01 (m, 3H), 1,72 (m, 1H) ppm.

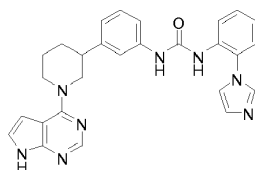


Cmpd 33 (1-(3-(1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2,6-dietilfenil)urea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{28}H_{32}N_6O$ (M^++1) 469,26, encontró 469,35; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,45 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,08~7,10 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,57 (q, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,68~2,00 (m, 4H), 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H) ppm.



Cmpd 34 (1-(3-(1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2-(dimetilamino)fenil)urea) EIMS (m/z): 456 (M^++1); 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,00 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,23 (d, $J = 11,25$ Hz, 6H), 3,53 (m, 2H), 4,73 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 5,87$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,45 (t, $J = 8,07$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,28 (s, 1H) ppm.

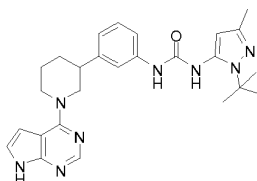
5



10

Cmpd 35 (1-(2-(1H-imidazol-1-il)fenil)-3-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)urea) EIMS (*m/z*): 479 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ -0,44 (t, *J*=12,23 Hz, 1 H) -0,28 (m, 2 H) -0,12 (d, *J*=11,74 Hz, 1 H) 0,60 (m, 1 H) 0,99 (m, 2 H) 2,60 (s, 2 H) 4,36 (d, *J*=2,93 Hz, 2 H) 4,80 (d, *J*=6,36 Hz, 1 H) 4,89 (m, 2 H) 5,05 (m, 3 H) 5,15 (m, 2 H) 5,28 (t, *J*=7,58 Hz, 1 H) 5,69 (s, 1 H) 5,75 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 5,93 (s, 1 H) ppm.

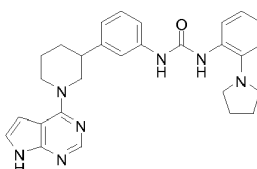
15



20

Cmpd 36 (1-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(1-tert-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)urea) EIMS (*m/z*): 472 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ -0,66 (dd, *J*=13,94, 5,14 Hz, 1 H) -0,59 (d, *J*=9,29 Hz, 9 H) -0,43 (d, *J*=10,27 Hz, 1 H) -0,31 (m, 2 H) -0,12 (d, *J*=12,23 Hz, 1 H) -0,01 (s, 3 H) 0,62 (s, 1 H) 0,99 (t, *J*=12,23 Hz, 2 H) 2,61 (s, 1 H) 4,36 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 4,83 (d, *J*=6,85 Hz, 1 H) 4,91 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H) 5,07 (m, 2 H) 5,23 (s, 1 H) 5,93 (s, 1 H) ppm.

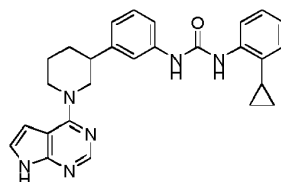
25



30

Cmpd 37 (1-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)fenil)urea) EIMS (*m/z*): 482 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,97 (m, 4 H), 2,25 (s, 4 H), 2,96 (t, *J* = 11,25 Hz, 1 H), 3,50 (t, *J* = 12,47 Hz, 2 H), 3,76 (s, 4 H), 4,72 (s, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 7,07 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,42 (d, *J* = 12,23 Hz, 4 H), 7,50 (s, 1 H), 7,66 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H) ppm.

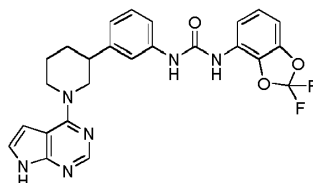
35



40

Cmpd 38 (1-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2-ciclopropilfenil)urea) EIMS (*m/z*): 453 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,63 (d, *J* = 5,38 Hz, 2 H), 0,99 (d, *J* = 8,31 Hz, 2 H), 1,99 (m, 4 H), 2,97 (t, *J* = 11,00 Hz, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 4,70 (m, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,03 (m, 3 H), 7,17 (dd, *J* = 18,59, 8,31 Hz, 2 H), 7,29 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H) ppm.

45



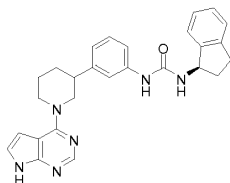
50

55

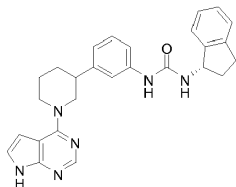
Cmpd 39 (1-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)urea) EIMS (*m/z*): 493 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,59 (s, 1 H), 1,77 (s, 1 H), 1,94 (s, 1 H), 2,08 (s, 1 H), 2,64 (s, 1 H), 2,85 (s, 2 H), 3,11 (d, *J* = 1,96 Hz, 1 H), 3,46 (s, 1 H), 6,60 (d, *J* = 2,45 Hz, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 7,12 (m, 3 H), 7,28 (s, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H) ppm.

60

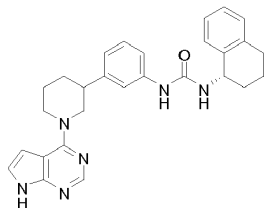
65



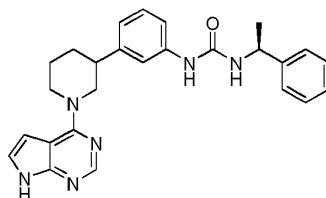
Cmpd 40 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea)
EIMS (*m/z*): 453 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,83 (m, 4 H), 2,07 (d, *J* = 12,23 Hz, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,83 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 3,17 (t, *J* = 12,47 Hz, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 5,27 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,96 (d, *J* = 5,38 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,21 (m, 5 H), 7,31 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H) ppm.



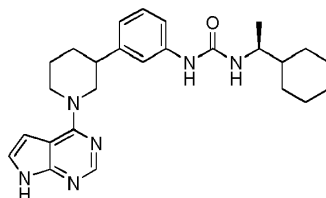
Cmpd 41 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)urea)
EIMS (*m/z*): 453 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,83 (m, 4 H), 2,07 (s, 1 H), 2,56 (m, 1 H), 2,83 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 3,19 (t, *J* = 12,23 Hz, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 5,27 (t, *J* = 7,34 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 2,93 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H), 7,21 (m, 5 H), 7,31 (d, *J* = 6,36 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H) ppm.



Cmpd 42 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-((S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)urea)
EIMS (*m/z*): 467 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,86 (m, 6 H), 2,06 (m, 2 H), 2,81 (m, 3 H), 3,24 (d, *J* = 11,74 Hz, 2 H), 4,80 (d, *J* = 13,21 Hz, 2 H), 4,96 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 6,97 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 15,65, 2,93 Hz, 3 H), 7,32 (m, 1 H), 7,44 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H) ppm.

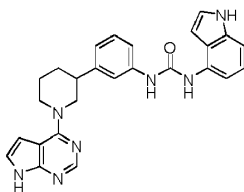


Cmpd 43 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-((R)-1-feniletil)urea) EIMS (*m/z*): 441 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,45 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H), 1,71 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 2,03 (d, *J* = 11,74 Hz, 1 H), 2,75 (t, *J* = 11,25 Hz, 1 H), 3,13 (t, *J* = 12,47 Hz, 2 H), 4,75 (m, 2 H), 4,90 (m, 1 H), 6,53 (s, 1 H), 6,91 (d, *J* = 6,36 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 2,93 Hz, 1 H), 7,19 (m, 3 H), 7,31 (m, 5 H), 8,11 (s, 1 H) ppm.



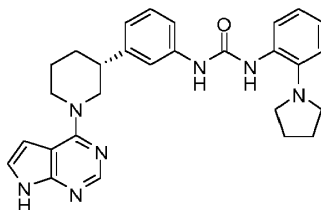
Cmpd 44 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-((R)-1-ciclohexiletil)urea) EIMS (*m/z*): 447 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,01 (m, 2 H), 1,10 (d, *J* = 6,85 Hz, 3 H), 1,25 (m, 4 H), 1,73 (m, 6 H), 1,89 (t, *J* = 11,00 Hz, 2 H), 2,05 (d, *J* = 11,25 Hz, 1 H), 2,77 (t, *J* = 11,25 Hz, 1 H), 3,16 (t, *J* = 12,47 Hz, 2 H), 3,64 (m, 1 H), 4,79 (d, *J* = 12,72 Hz, 2 H), 6,55 (d, *J* = 2,93 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 6,36 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H) ppm.

5



10
Cmpd 45 (1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)phenyl)-3-(1H-indol-4-yl)urea) EIMS (m/z): 452 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,78 (s, 1 H), 1,92 (m, 2 H), 2,10 (s, 1 H), 2,80 (d, $J = 32,3$ Hz, 1 H), 3,19 (m, 2 H), 3,61 (d, $J = 5,38$ Hz, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 6,57 (d, $J = 9,29$ Hz, 2 H), 6,64 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 7,07 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,20 (d, $J = 10,76$ Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,52 (m, 1 H), 8,12 (d, $J = 6,36$ Hz, 1 H) ppm.

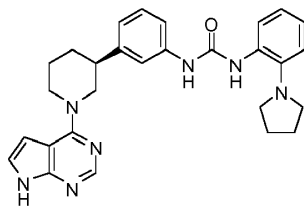
15



20

25
Cmpd 46 ((R)-1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)phenyl)-3-(2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)urea) EIMS (m/z): 482 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,73 (d, $J = 12,72$ Hz, 1 H), 1,91 (d, $J = 9,29$ Hz, 2 H), 1,96 (s, 4 H), 2,08 (d, $J = 11,25$ Hz, 1 H), 2,81 (t, $J = 11,00$ Hz, 1 H), 3,09 (s, 4 H), 3,18 (t, $J = 12,47$ Hz, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 6,97 (m, 3 H), 7,09 (d, $J = 6,85$ Hz, 2 H), 7,28 (m, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,78 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H) ppm.

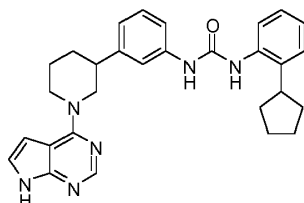
30



35

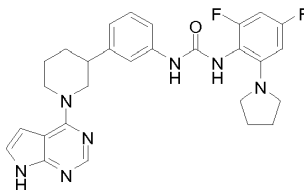
40
Cmpd 47 ((S)-1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)phenyl)-3-(2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)urea) EIMS (m/z): 482 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,73 (t, $J = 12,72$ Hz, 1 H), 1,87 (m, 2 H), 1,94 (s, 4 H), 2,06 (d, $J = 11,74$ Hz, 1 H), 2,79 (t, $J = 11,25$ Hz, 1 H), 3,08 (s, 4 H), 3,15 (t, $J = 12,23$ Hz, 2 H), 4,81 (d, $J = 13,21$ Hz, 2 H), 6,53 (s, 1 H), 6,94 (m, 3 H), 7,07 (d, $J = 6,85$ Hz, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 7,34$ Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H) ppm.

45



50
Cmpd 48 (1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)phenyl)-3-(2-cyclopentylphenyl)urea) EIMS (m/z): 481 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,59 (m, 2 H), 1,72 (m, 3 H), 1,81 (m, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 2,06 (s, 2 H), 2,81 (t, $J = 11,25$ Hz, 1 H), 3,21 (m, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 4,80 (s, 2 H), 6,56 (d, $J = 2,93$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 6,85$ Hz, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 7,27 (m, 3 H), 7,44 (s, 1 H), 7,49 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H) ppm.

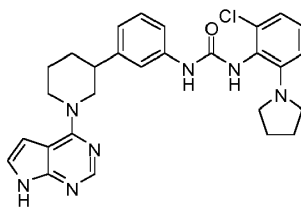
55



60

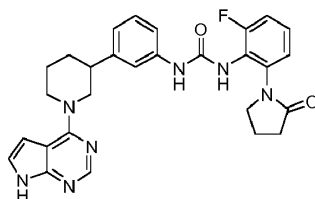
65
Cmpd 49 (1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)phenyl)-3-(2,4-difluoro-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)urea) EIMS (m/z): 518 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,80 (s, 2 H), 1,92 (s, 4 H), 2,07 (m, 2 H), 2,84 (m, 1 H), 2,94 (t, $J = 11,74$ Hz, 1 H), 3,41 (s, 4 H), 3,49 (t, $J = 12,47$ Hz, 1 H), 4,24 (t, $J = 7,09$ Hz, 1 H), 4,66 (d, $J = 13,21$ Hz, 1 H), 6,33 (m, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 7,01 (d, $J = 7,34$ Hz, 1 H), 7,18 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H), 7,26 (t, $J = 7,34$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H) ppm.

5



10 Cmpd 50 (1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)fenil)-3-(2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil)urea) EIMS (m/z): 517 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,33 (m, 2 H), 0,48 (s, 4 H), 0,56 (m, 2 H), 1,40 (m, 1 H), 1,94 (m, $J=23,97$ Hz, 6 H), 3,14 (m, 2 H), 5,31 (s, 1 H), 5,53 (m, 3 H), 5,70 (m, 3 H), 5,80 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 6,69 (s, 1 H) ppm.

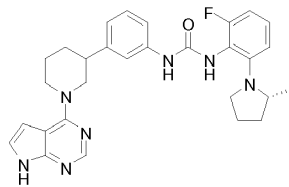
15



20

Cmpd 51 (1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)fenil)-3-(2-fluoro-6-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)urea) EIMS (m/z): 514 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,02 (m, 6 H), 2,98 (m, 1 H), 3,53 (m, $J=9,29$ Hz, 4 H), 4,73 (s, 4 H), 6,89 (s, 2 H), 7,05 (d, $J=6,36$ Hz, 2 H), 7,30 (m, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H) ppm.

25

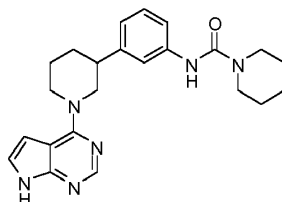


30

Cmpd 52 (1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)fenil)-3-(2-fluoro-6-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)fenil)urea) EIMS (m/z): 514 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,23 (d, $J = 5,87$ Hz, 3 H), 1,86 (m, 2 H), 1,99 (m, 1 H), 2,08 (m, 3 H), 2,35 (m, 1 H), 2,99 (m, 1 H), 3,52 (m, $J = 12,7, 12,7$ Hz, 3 H), 4,01 (m, 2 H), 4,73 (m, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 7,31 (s, 2 H), 7,37 (s, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H) ppm.

35

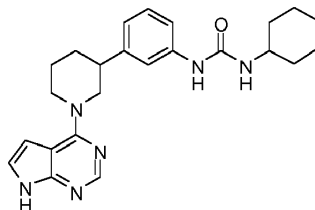
40



45 Cmpd 53 (N-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)fenil)piperidina-1-carboxamida) EIMS (m/z): 404 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,63 (d, $J = 4,40$ Hz, 3 H), 1,70 (d, $J = 5,38$ Hz, 1 H), 1,88 (dd, $J = 12,23, 3,91$ Hz, 3 H), 2,09 (m, 4 H), 2,99 (m, 2 H), 3,53 (m, 4 H), 4,26 (m, 1 H), 4,72 (m, 1 H), 6,90 (d, $J = 2,93$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 7,34$ Hz, 1 H), 7,24 (m, 3 H), 7,46 (d, $J = 5,87$ Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H) ppm.

50

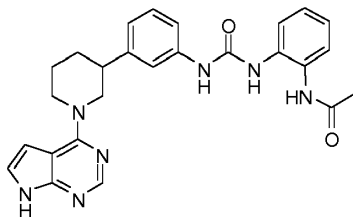
55



60 Cmpd 54 (1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)fenil)-3-ciclohxilurea) EIMS (m/z): 418 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,33 (m, 8 H), 1,65 (m, 1 H), 1,77 (dd, $J = 9,54, 3,67$ Hz, 1 H), 1,95 (m, 4 H), 2,13 (m, 2 H), 2,96 (t, $J = 11,74$ Hz, 1 H), 3,56 (m, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 6,90 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 6,98 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,26 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H) ppm.

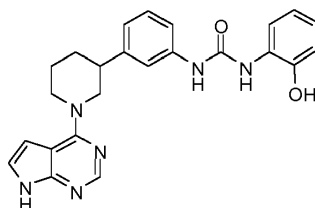
65

5



10 Cmpd 55 (*N*-(2-(3-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)ureido) fenil)acetamida) EIMS (*m/z*): 470 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,91 (m, 1 H), 2,05 (m, 3 H), 2,19 (d, *J* = 5,87 Hz, 3 H), 2,99 (m, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 6,90 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,28 (m, 3 H), 7,38 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,80 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H) ppm.

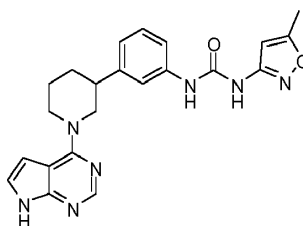
15



20

25 Cmpd 56 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2-hidroxifenil)urea) EIMS (*m/z*): 429 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 2,00 (m, 4 H), 2,98 (m, 1 H), 3,53 (m, 2 H), 4,71 (t, *J* = 12,23 Hz, 2 H), 6,84 (m, 4 H), 7,02 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 7,29 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,88 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 8,28 (m, 1 H) ppm.

30

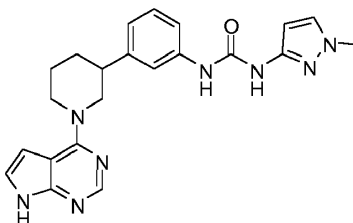


35

40 Cmpd 57 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea) EIMS (*m/z*): 418 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 2,02 (m, 4 H), 2,39 (d, *J* = 4,89 Hz, 3 H), 3,00 (m, 1 H), 3,55 (m, 2 H), 4,72 (t, *J* = 12,47 Hz, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 6,90 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,39 (d, *J* = 3,91 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,29 (m, 1 H) ppm.

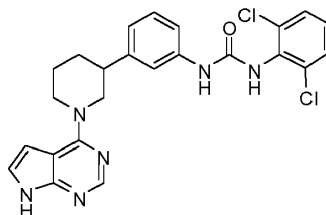
40

45



50 Cmpd 58 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)urea) EIMS (*m/z*): 417 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 2,02 (m, 4 H), 3,00 (m, 1 H), 3,56 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 4,72 (s, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 6,91 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,32 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 3,91 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 8,29 (m, 1 H) ppm.

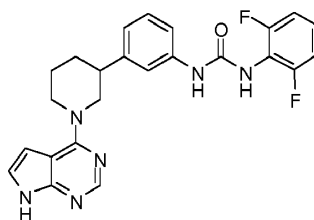
55



60

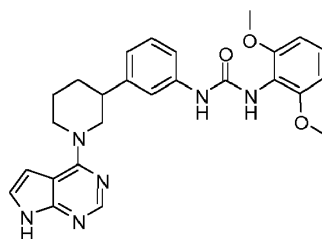
65 Cmpd 59 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2,6-diclorofenil)urea) EIMS (*m/z*): 482 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 2,00 (m, 2 H), 2,98 (m, 1 H), 3,53 (t, *J* = 12,47 Hz, 2 H), 4,71 (t, *J* = 13,45 Hz, 2 H), 6,89 (d, *J* = 3,42 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 7,30 (q, *J* = 8,15 Hz, 2 H), 7,38 (d, *J* = 3,91 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 7,83 Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H) ppm.

5



10 Cmpd 60 (1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2,6-difluorofenil)urea) EIMS (m/z): 449 (M+1); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,00 (m, 4 H), 2,98 (m, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 4,70 (t, $J = 13,94$ Hz, 2 H), 6,89 (d, $J = 3,91$ Hz, 1 H), 7,05 (t, $J = 7,58$ Hz, 3 H), 7,21 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,37 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H) ppm.

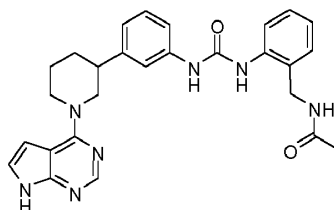
15



20

25 Cmpd 61 (1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2,6-dimetoxifenil)urea) EIMS (m/z): 473 (M+1); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,99 (m, 4 H), 2,96 (m, 1 H), 3,50 (t, $J = 12,72$ Hz, 2 H), 3,84 (s, 6 H), 4,70 (t, $J = 15,16$ Hz, 2 H), 6,69 (m, 2 H), 6,88 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,00 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,23 (m, 3 H), 7,37 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H) ppm.

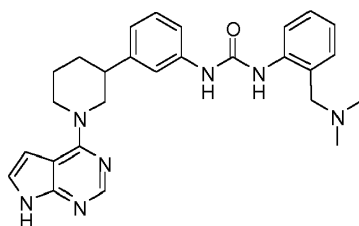
30



35

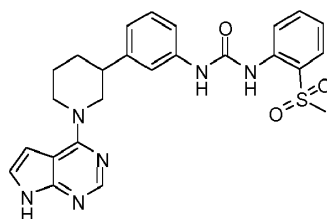
40 Cmpd 62 (*N*-(2-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)ureido)bencil)acetamida) EIMS (m/z): 484 (M+1); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,86 (m, 1 H) 1,97 (s, 3 H), 2,10 (m, 3 H), 2,96 (m, 1 H), 3,51 (m, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,69 (m, 2 H), 6,87 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 6,36$ Hz, 1 H), 7,10 (t, $J = 7,58$ Hz, 1 H), 7,26 (m, 4 H), 7,36 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H) ppm.

45



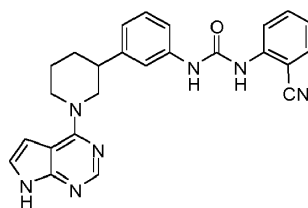
50 Cmpd 63 (1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2-((dimetilamino)metil)fenil)urea) EIMS (m/z): 470 (M+1); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,00 (m, 4 H), 2,92 (m, 4 H), 3,29 (s, 6 H), 3,51 (t, $J = 12,47$ Hz, 2 H), 6,88 (m, 1 H), 7,06 (d, $J = 7,34$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 6,85$ Hz, 1 H), 7,30 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,54 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H) ppm.

55

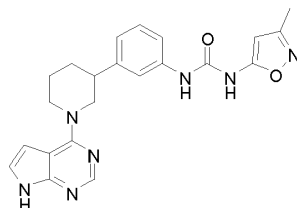


60

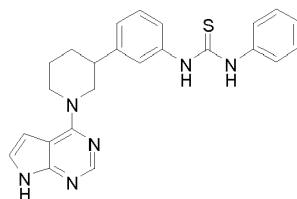
65 Cmpd 64 (1-(3-(1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2-(metilsulfonil)fenil)urea) EIMS (m/z): 491 (M+1); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,03 (m, 4 H), 2,99 (t, $J = 11,25$ Hz, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 3,54 (m, 2 H), 4,72 (d, $J = 12,23$ Hz, 2 H), 6,89 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J = 6,85$ Hz, 1 H), 7,31 (m, 3 H), 7,38 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 7,92 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H) ppm.



5
10 Cmpd 65 (1-(3-(1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2-cyanofenil)urea) EIMS (m/z): 438 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,89 (t, $J = 12,72$ Hz, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 2,23 (d, $J = 12,72$ Hz, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 3,53 (m, 2 H), 4,76 (d, $J = 12,72$ Hz, 2 H), 6,88 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 7,45 (t, $J = 7,83$ Hz, 2 H), 7,53 (d, $J = 7,34$ Hz, 1 H), 7,68 (m, 2 H), 7,92 (t, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 8,31 (m, 2 H) ppm.



15
20 Cmpd 66 (1-(3-(1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)urea) EIMS (m/z): 418 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,00 (m, 4 H), 2,22 (m, 3 H), 2,97 (t, $J=10,76$ Hz, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 4,69 (m, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,07 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,26 (m, 1 H) ppm.

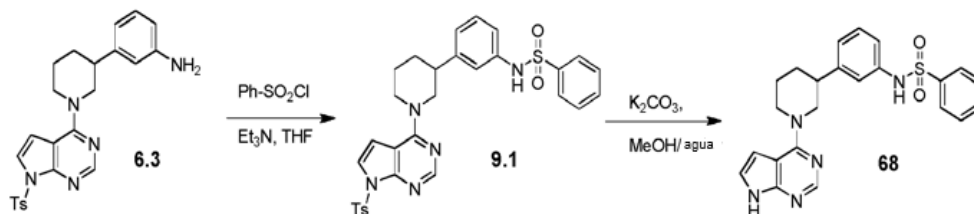


25
30 Cmpd 67 (1-(3-(1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-feniltiourea) se preparó utilizando un protocolo similar al usado para la preparación del cmpd 8,3 excepto fenil isocianato se reemplazó con fenil isotiocianato. EIMS (m/z): 429 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,99 (m, 4 H), 2,97 (d, $J = 10,76$ Hz, 1 H), 3,48 (m, 2 H), 4,71 (d, $J = 13,21$ Hz, 2 H), 6,85 (d, $J = 2,93$ Hz, 1 H), 7,19 (t, $J = 7,09$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,32 (m, 5 H), 7,41 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H) ppm.

35
40 Ejemplo 9 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 9 muestra una síntesis ilustrativa de los compuestos que incorporan un enlace sulfonamida en la porción de la cadena lateral colgante.

Esquema 9

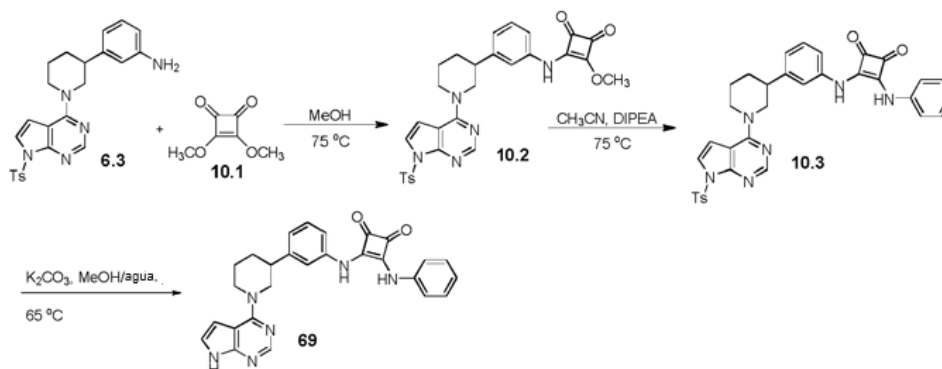


55
60 Cmpd 68 (N-(3-(1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)benzenesulfonamida) A una solución de amina (1 mmol) 6,3 in THF (10 mL) se añadió cloruro de sulfonilo (1,3 mmol) y Et_3N (2 mmol). La solución se agitó a RT por 12 h. Diluida con agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO_3 , agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto 9.1. Una mezcla del compuesto 9.1 (0,2 mmol) y K_2CO_3 (1,0 mmol) en MeOH (2 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 65 °C por 6 h. El solvente se removió, el residuo se diluyó con agua y EtOAc, y la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El material crudo se purificó por columna C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 68. ^1H NMR ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ 10,31 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 7,07$ Hz, 1H), 7,52–7,59 (m, 2H), 7,43 (br. s., 1H), 7,17–7,25 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 6,73 (br. s., 1H), 4,45–4,69 (m, 2H), 3,23–3,43 (m, 2H), 2,79 (t, $J = 11,12$ Hz, 1H), 1,90 (d, $J = 10,61$ Hz, 2H), 1,64 – 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 10 (Ejemplo de referencia)

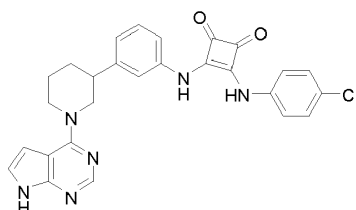
El Esquema 10 muestra una síntesis ilustrativa de los compuestos que tienen una porción ciclobut-3-eno-1,2-diona.

Esquema 10

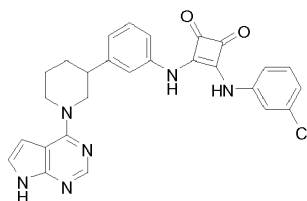


Cmpd 69 (3-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenilamino)-4-(fenilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona) Una solución de amina 6.3 (0.22 mg, 0.5 mmol) y 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (71 mg, 0.5 mmol, Cmpd 10.1) en MeOH (10 mL) se calentó hasta 75 °C por 12 h. La reacción se concentró bajo presión reducida para producir un residuo, que se purificó por cromatografía de columna (hexano en gradiente-EtOAc) para proporcionar el compuesto 10.2. A una solución de éter de vinilo 10.2 (35 mg, 0.06 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se añadió anilina (10.0 mg, 0.11 mmol), DIEA (22 µL, 0.12 mmol) y DMAP (4 mg, 0.03 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C por 12 h mientras se monitoreaba por LC/MS. La reacción se concentró *al vacío* y se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, 10% ácido cítrico, NaHCO₃ ac y salmuera, y luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un residuo que se purificó por columna C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para dar el compuesto 10.3. Una solución del compuesto 10.3 en MeOH/agua (4:1, 2,5 mL) se trató con K₂CO₃ (19 mg, 0,14 mol) y se calentó hasta 65 °C mientras se monitoreaba por LC/MS. La solución se concentró *al vacío* para producir un residuo que se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, 10% ácido cítrico, NaHCO₃, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se purificó por columna de C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para dar el compuesto 69. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz): δ 12,41 (br. s., 1H), 10,07 (d, J = 12,80 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,46–7,60 (m, 4H), 7,30–7,46 (m, 7H), 7,09 (t, J = 7,40 Hz, 3H), 6,77 (br. s., 1H), 4,70 (d, J = 13,80 Hz, 2H), 3,23–3,46 (m, 2H), 2,90 (br. s., 1H), 1,60–2,11 (m, 4H).

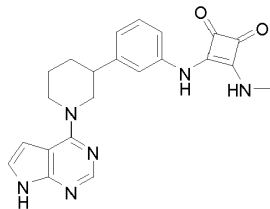
Los compuestos adicionales útiles en los métodos y composiciones descritas en la presente descripción se sintetizaron mediante el método del Esquema 10 al sustituir el reactivo apropiado, por ejemplo la anilina apropiadamente sustituida. Ver además Tabla 1.



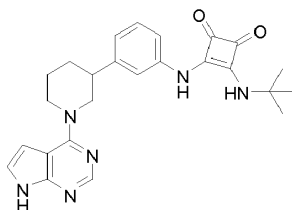
Cmpd 70 (3-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenilamino)-4-(4-clorofenilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona) ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz): δ 12,41 (br. s., 1H), 10,07 (d, J = 12,80 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,48–7,56 (m, 4H), 7,33–7,43 (m, 7H), 6,77 (br. s., 1H), 4,70 (d, J = 13,80 Hz, 2H), 3,25–3,44 (m, 2H), 2,90 (br. s., 1H), 2,07 (s, 1H), 1,81–2,00 (m, 3H), 1,63–1,80 (m, 1H).



Cmpd 71 (3-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenilamino)-4-(3-clorofenilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,41 (br. s., 1H), 10,07 (d, J = 12,80 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,46–7,63 (m, 4H), 7,32–7,46 (m, 6H), 7,01–7,20 (m, 3H), 6,77 (br. s., 1H), 4,70 (d, J = 13,80 Hz, 2H), 3,20–3,46 (m, 2H), 2,90 (br. s., 1H), 2,07 (s, 4H).



Cmpd 72 (3-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenilamino)-4-(metilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,47 (br. s., 1H), 9,78 (br. s., 1H), 8,32 (s, 1H), 7,60 (br. s., 1H), 7,20–7,52 (m, 6H), 7,02 (d, J = 7,53 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 1,51 Hz, 2H), 4,66 (br. s., 2H), 3,29–3,47 (m, 2H), 3,23 (d, J = 4,77 Hz, 3H), 2,79–2,98 (m, 1H), 1,79–2,11 (m, 3H), 1,53–1,80 (m, 1H).

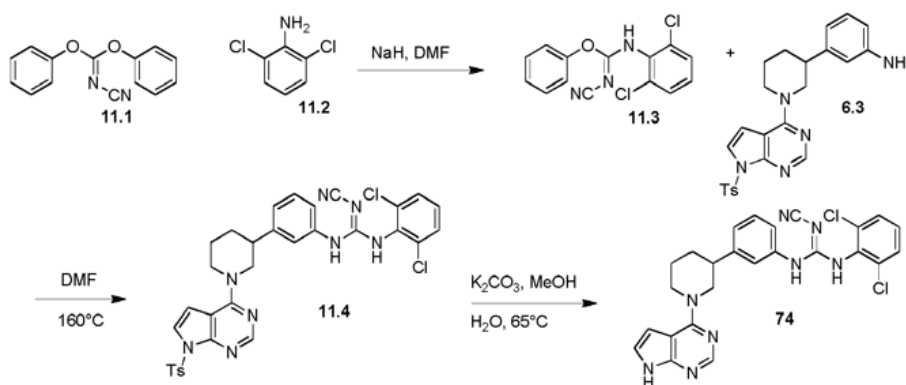


Cmpd 73 (3-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenilamino)-4-(tert-butilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,40 (br. s., 1H), 9,74 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26–7,43 (m, 3H), 6,95–7,10 (m, 1H), 6,77 (br. s., 1H), 4,67 (br. s., 2H), 3,36 (br. s., 2H), 2,79–3,00 (m, 1H), 1,80–2,10 (m, 3H), 1,71 (d, J = 12,30 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

Ejemplo 11 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 11 muestra una síntesis ilustrativa de los compuestos que tienen una porción de cianoguanidina en la cadena lateral colgante.

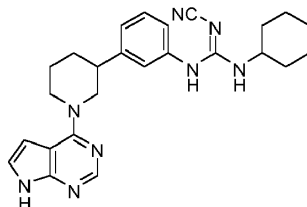
Esquema 11



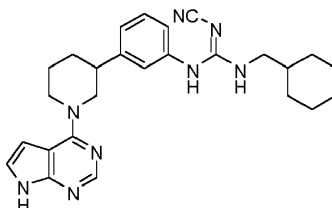
Cmpd 74 ((E)-1-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-2-cyano-3-(2,6-diclorofenil)guanidina). A una solución de 2,6-dicloro-anilina (162 mg, 0,1 mmol, compuesto 11.2) en DMF (3 mL) se añadió NaH (40 mg, 60% en aceite mineral, 1,00 mmol) y la suspensión resultante se agitó a RT por 15 min. Difetil cianocarbonimidato (286 mg, 1,2 mmol, Cmpd 11.1) se añadió, y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C por 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con 0,1 N HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un sólido, que se purificó por cromatografía de columna (gradiente Hexano-EtOAc) para proporcionar el compuesto 11.3. Una mezcla de fenil *N'*-ciano-*N*-(2,6-diclorofenil)carbamimidato (50,0 mg, 0,16 mmol) y amina 6.3 (73 mg, 0,16 mol) en DMF (1,5 mL) se calentó en un microondas hasta 160 °C por 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 10% ácido cítrico, NaHCO_3 ac, agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto 11.4, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Una mezcla del compuesto 11.4 (0,2 mmol), K_2CO_3 (1,0 mmol) en MeOH (2 mL), y agua (0,5 mL) se agitó a 65 °C por 6 h. El solvente se removió, y el residuo se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El material crudo se purificó por columna de C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para producir para dar el compuesto 74, LC/MS. ^1H NMR (d^6 -DMSO,

400 MHz): δ 12,47 (br. s., 1H), 9,44 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,03 Hz, 3H), 7,28–7,48 (m, 6H), 7,10–7,30 (m, 3H), 6,77 (br. s., 1H), 4,65 (br. s., 2H), 3,27–3,45 (m, 2H), 2,89 (br. s., 1H), 1,46–2,14 (m, 4H).

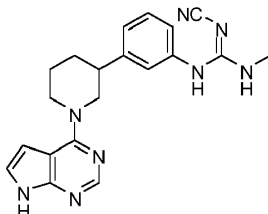
Los compuestos adicionales útiles en los métodos y composiciones descritas en la presente descripción se sintetizaron mediante el método del Esquema 11 al sustituir la amina en la primera etapa según sea apropiado para los compuestos resultantes.



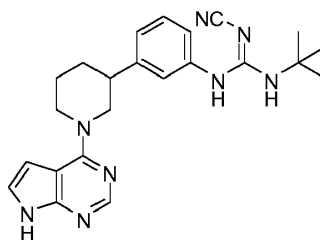
Cmpd 75 ((Z)-1-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-2-ciano-3-ciclohexilguanidina) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,47 (br. s., 1H), 8,99 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,28–7,44 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,04–7,15 (m, 3H), 6,78 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 4,66 (br. s., 3H), 3,65 (br. s., 1H), 3,38 (br. s., 3H), 2,87 (br. s., 1H), 1,47–2,10 (m, 10H), 1,28 (t, J = 10,29 Hz, 4H), 1,09 (br. s., 1H).



Cmpd 76 ((E)-1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-ciano-3-(ciclohexilmetil)guanidina) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,47 (br. s., 1H), 8,99 (s, 1H), 8,30–8,44 (m, 1H), 7,02–7,44 (m, 6H), 6,78 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 4,66 (br. s., 2H), 3,65 (br. s., 1H), 3,38 (br. s., 2H), 3,21 (d, J = 1,24 Hz, 2H), 2,87 (br. s., 1H), 1,49–2,07 (m, 10H), 1,28 (t, J = 10,29 Hz, 4H), 1,09 (br. s., 1H).



Cmpd 77 ((E)-1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-ciano-3-metilguanidina) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,45 (br. s., 1H), 8,90 (br. s., 1H), 8,32 (s, 1H), 7,09–7,47 (m, 9H), 6,77 (br. s., 1H), 4,66 (br. s., 2H), 3,29–3,44 (m, 2H), 2,87 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 4,52 Hz, 3H), 1,80–2,07 (m, 3H), 1,60–1,79 (m, 1H).

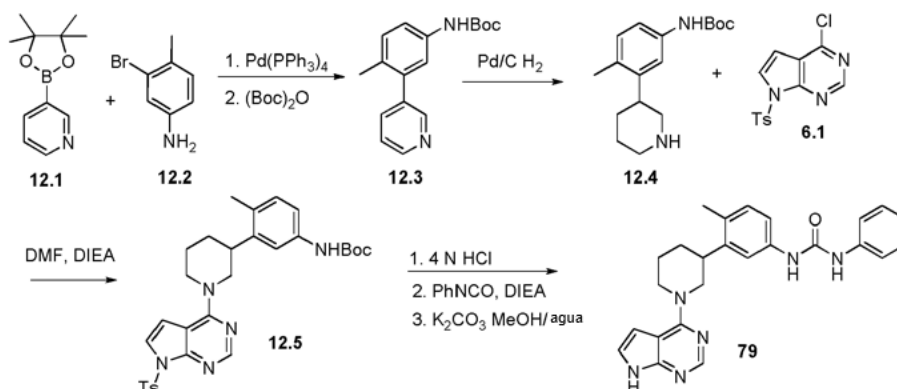


Cmpd 78 ((Z)-1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-tert-butil-2-cianoguanidina) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,53 (br. s., 1H), 9,01 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,36–7,45 (m, 1H), 7,25–7,36 (m, 1H), 6,96–7,17 (m, 3H), 6,67–6,86 (m, 2H), 4,65 (br. s., 2H), 3,28–3,48 (m, 2H), 2,76–2,94 (m, 1H), 1,79–2,05 (m, 3H), 1,61–1,79 (m, 1H), 1,24–1,43 (m, 9H).

Ejemplo 12 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 12 muestra una síntesis ilustrativa de los compuestos que tienen un arilo sustituido como A¹. En este esquema, una dioxaboralanilo piridina se conjuga con una aril amina sustituida apropiadamente antes de la protección e hidrogenación de la piridina para formar la piperidina. La aril piperidina protegida resultante después sufre la formación del enlace covalente entre el nitrógeno piperidinil y la porción heteroaril protegida. La cadena lateral colgante después se elabora antes de la desprotección y purificación final.

Esquema 12



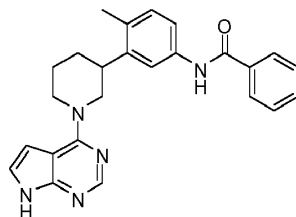
Cmpd 12.3 (*tert*-butil 4-metil-3-(piridin-3-il)fenilcarbamato). A un recipiente de alta presión se añadió 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (0,5 g, 2 mmol), 5-bromo-2-metil-fenilamina (0,63 g, 3,4 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) paladio(0) (0,26 g, 0,23 mmol), 1 M de carbonato de sodio en agua (6,8 mL, 6,8 mmol), y DME (20 mL, 200 mmol). La reacción se calentó por 12 h a 80 °C. La reacción se enfrió hasta RT y se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío* para producir un aceite, que se purificó por columna para producir el compuesto resultante, que se usó sin purificación adicional. Una solución de 4-metil-3-piridin-3-il-fenilamina (0,4 g, 0,002 mol) en CH_2Cl_2 (10 mL, 0,2 mol) se trató con di-*tert*-butildicarbonato (0,52 g, 0,0024 mol) y DIEA (0,31 g, 0,0024 mol), se agitó a RT por 3 h, y se apagó con agua (40 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat., salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite. Este aceite se purificó por gel de sílice (CH_2Cl_2 -MeOH 0,1% Et_3N) para producir el llamado compuesto (0,37g, 66%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,53 (d, $J = 3,03$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 5,56, 7,58$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 3H), 6,40 (br. s., 1H), 2,14 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_2$ ($M+H$) 284, encontró 284.

Cmpd 12.4 (*tert*-Butil 4-metil-3-(piperidin-3-il)fenilcarbamato). A una solución de ácido (4-metil-3-piridin-3-il-fenil)-carbámico *tert*-butil éster (160 mg, 0,55 mmol) en ácido acético (6 mL, 0,1 mol) se añadió 5% platino en carbono (120 mg, 0,61 mmol). La mezcla resultante se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno a $1,034 \times 10^6$ Pa (150 psi) y se agitó por 48 h a 100 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta RT, esta se filtró y se concentró *al vacío*. El material crudo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 sat. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío* para producir un aceite. Este material se usó sin purificación adicional. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,16 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,33 (br. s., 1H), 3,04-3,17 (m, 2H), 2,86-2,97 (m, 1H), 2,57-2,70 (m, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,72-1,91 (m, 4H), 1,44 (s, 9H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_2$ ($M+1H$) 291, encontró 291.

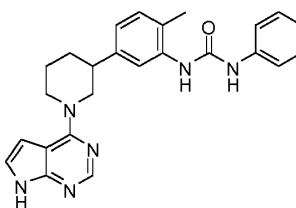
Cmpd 12.5 (Tert-butil 4-metil-3-(1-(7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenilcarbamato). A una solución de ácido (4-metil-3-piperidin-3-il-fenil)-carbámico *tert*-butil éster (0,050 g, 0,17 mmol) en DMF (10,33 mmol) se añadió 4-cloro-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0,058 g, 0,19 mmol) y Et_3N (0,035 g, 0,34 mmol). La solución se calentó hasta 110 °C por 12 h, se enfrió hasta RT, y se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de gel de sílice (gradiente Hexano-EtOAc) para producir el llamado compuesto (72% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 8,06-8,12 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 4,04$ Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 4,55$ Hz, 1H), 6,40-6,49 (m, 1H), 4,66-4,81 (m, 2H), 3,03-3,20 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,70-1,98 (m, 3H), 1,54 (s, 8H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{N}_5\text{S}$ ($M+1H$) 562, encontró 562.

Cmpd 79 (1-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-4-metilfenil)-3-fenilurea) A una solución de ácido (4-metil-3-(1-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il)-fenil)-carbámico *tert*-butil éster (0,08 g, 0,1 mmol) se añadió 4 N HCl en dioxano (2 mL, 10 mmol), y la solución se dejó agitar a RT por 3 h. La reacción se concentró *al vacío* para producir un sólido que se usó sin purificación adicional. A una solución de 2-metoxi-5-[1-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il]-fenilamina (0,04 g, 0,08 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL, 40 mmol) se añadió fenil isocianato (0,012 g, 0,10 mmol), DIEA (0,03 g, 0,2 mmol) y se agitó por 12 h a RT. La solución se concentró *al vacío* para producir un aceite, que luego se disolvió en MeOH (0,3 mL, 0,008 mol) y agua (0,038 mL, 0,0021 mol) y se trató con K_2CO_3 (0,08 g, 0,8 mmol) a 60 °C por 4 h. La solución se concentró *al vacío* para producir un sólido, que se purificó por columna C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para producir el llamado compuesto. $^1\text{H NMR}$ (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 6,61 (br. s., 1H), 4,68-4,78 (m, 2H), 3,27 (br. s., 2H), 3,11 (br. s., 1H), 2,90-2,99 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,65-1,98 (m, 4H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_1\text{N}_6$ ($M+1H$) 427, encontró 427.

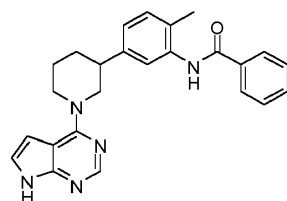
Mediante la apropiada sustitución de los reactivos en el Esquema 12, se sintetizaron los compuestos adicionales siguientes. Ver además Tabla 1.



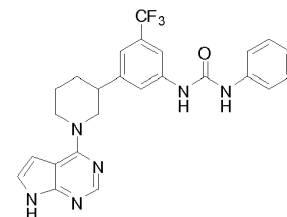
Cmpd 80 (N-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-4-metilfenil)benzamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,83$ Hz, 2H), 7,51–7,56 (m, 2H), 7,27 (s, 2H), 7,16 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,56 (br. s., 1H), 4,78 (d, $J = 12,63$ Hz, 2H), 3,21 (t, $J = 12,13$ Hz, 1H), 3,01–3,10 (m, 1H), 2,91–3,00 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,78–2,00 (m, 3H), 1,65–1,76 (m, 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_1\text{N}_5$ ($M+1\text{H}$) 412, encontró 412.



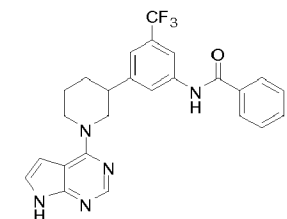
Cmpd 81 (1-(5-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilfenil)-3-fenilurea) ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,03 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,58$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 7,83$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 6,85–6,96 (m, 2H), 6,48 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 4,68–4,78 (m, 2H), 3,01–3,16 (m, 2H), 2,67–2,81 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (d, $J = 9,60$ Hz, 1H), 1,76–1,89 (m, 2H), 1,59–1,74 (m, 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_1\text{N}_6$ ($M+1\text{H}$) 427, encontró 427.



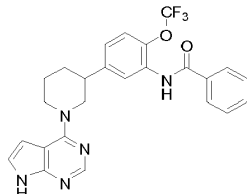
Cmpd 82 (N-(5-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-2-metilfenil)benzamida) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7,07$ Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,40–7,57 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 6,91–6,98 (m, 1H), 6,48 (d, $J = 3,54$ Hz, 1H), 4,90 (br. s., 2H), 3,20 (s, 2H), 2,83 (br. s., 1H), 2,27 (s, 2H), 2,10 (br. s., 1H), 1,91 (br. s., 2H), 1,71 (s, 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_1\text{N}_5$ ($M+1\text{H}$) 412, encontró 412.



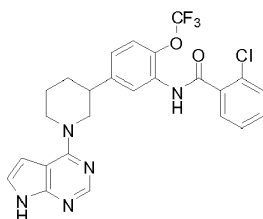
Cmpd 83 (1-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-fenilurea) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 9,18 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,40–7,50 (m, 4H), 7,23–7,35 (m, 4H), 6,91–7,03 (m, 2H), 6,82 (br. s., 1H), 4,65 (br. s., 2H), 3,44 (br. s., 2H), 2,99 (br. s., 1H), 1,85–2,07 (m, 3H), 1,73 (d, $J = 11,80$ Hz, 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{O}_1\text{N}_6$ ($M+1\text{H}$) 481, encontró 481.



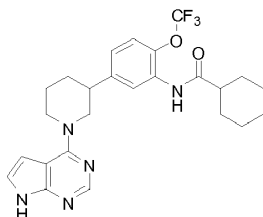
Cmpd 84 (*N*-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-5-(trifluorometil)fenil)benzamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85–7,97 (m, 2H), 7,54–7,60 (m, 1H), 7,47–7,53 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 2,76$ Hz, 1H), 6,74 (br. s., 1H), 4,62 (br. s., 2H), 3,35 (br. s., 2H), 2,95 (d, $J = 4,27$ Hz, 1H), 1,95–2,03 (m, 1H), 1,83–1,93 (m, 2H), 1,68 (br. s., 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{O}_1\text{N}_5$ ($M+1\text{H}$) 466, encontró 466.



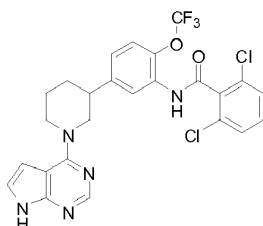
Cmpd 85 (*N*-(5-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)benzamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,61 (br. s., 1H), 10,23 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91–8,03 (m, 2H), 7,51–7,73 (m, 4H), 7,30–7,50 (m, 3H), 6,85 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H), 4,64 (br. s., 2H), 3,34–3,55 (m, 2H), 2,90–3,09 (m, 1H), 1,81–2,12 (m, 3H), 1,61–1,82 (m, 1H).



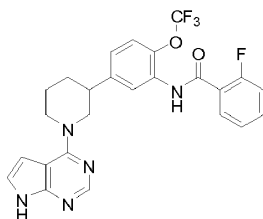
Cmpd 86 (*N*-(5-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-clorobenzamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,67 (br. s., 1H), 10,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,11–7,68 (m, 10H), 6,87 (br. s., 1H), 4,64 (br. s., 2H), 3,49 (br. s., 2H), 2,98 (br. s., 1H), 1,62–2,12 (m, 4H).



Cmpd 87 (*N*-(5-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexanecarboxamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,55 (br. s., 1H), 9,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 7,30–7,48 (m, 2H), 7,23 (dd, $J = 2,26, 8,53$ Hz, 1H), 6,81 (br. s., 1H), 4,41–4,76 (m, 2H), 3,34–3,50 (m, 2H), 2,80–3,00 (m, 1H), 1,51–2,11 (m, 10H), 1,19–1,53 (m, 6H).

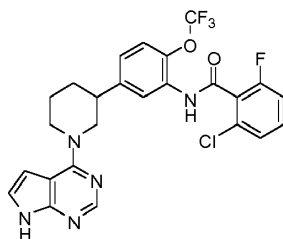


Cmpd 88 (*N*-(5-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-2,6-diclorobenzamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,42 (br. s., 1H), 10,62 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,19–7,66 (m, 8H), 6,75 (br. s., 1H), 4,57 (br. s., 2H), 3,38 (br. s., 2H), 2,82–3,00 (m, 1H), 1,54–2,05 (m, 5H).



Cmpd 89 (*N*-(5-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-fluorobenzamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,48 (br. s., 1H), 10,16 (d, $J = 3,01$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (td, $J =$

1,76, 7,53 Hz, 1H), 7,54–7,67 (m, 1H), 7,30–7,53 (m, 5H), 6,81 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H), 4,66 (br. s., 2H), 3,28–3,50 (m, 2H), 2,84–3,06 (m, 1H), 2,03 (br. s., 1H), 1,82–2,00 (m, 2H), 1,61–1,80 (m, 1H).

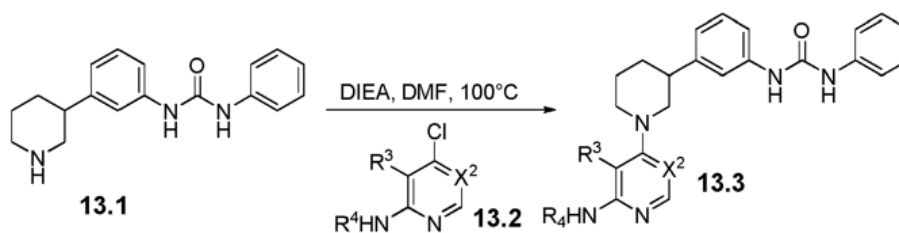


Cmpd 90 (*N*-(5-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-yl)piperidin-3-yl)-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-cloro-6-fluorobenzamida) ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,55 (br. s., 1H), 10,71 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,26–7,70 (m, 6H), 6,84 (d, $J = 1,51$ Hz, 1H), 4,64 (br. s., 2H), 3,46 (t, $J = 12,05$ Hz, 2H), 3,00 (br. s., 1H), 1,82–2,14 (m, 3H), 1,60–1,82 (m, 1H).

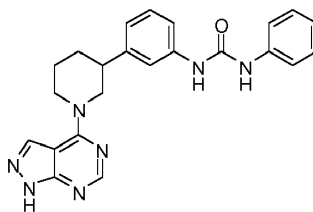
Ejemplo 13 (Ejemplo de referencia)

Como en el Esquema 8, la síntesis ilustrativa del Esquema 13 incorpora una funcionalidad heteroarilo después de la cadena lateral colgante. El Esquema 13 demuestra las funcionalidades heteroarilo alternativas. El Esquema 13 usa una mezcla de amina (por ejemplo, 0,25 mmol) y aril-Cl (por ejemplo, 0,25 mmol) en DIEA (1,5 mmol) y DMF (1 mL) puede agitarse a 80 °C o 100 °C durante 4 h. Posteriormente, la mezcla de reacción puede concentrarse *al vacío* para producir un residuo, que se purificó por columna C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1 % TFA para producir los compuestos.

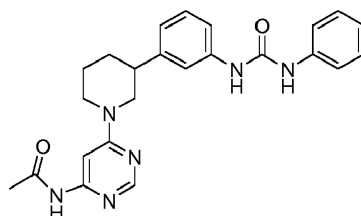
Esquema 13



Al emplear los reactivos apropiados, pueden sintetizarse los siguientes compuestos útiles en los métodos y composiciones descritas en la presente descripción. Ver además Tabla 1.

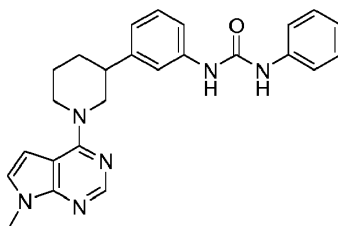


Cmpd 91 (1-(3-(1-(1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-4-yl)piperidin-3-yl)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): 414 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,04 (m, 4 H) 2,90 (s, 1 H) 3,68 (m, 2 H) 4,56 (s, 1 H) 5,28 (s, 1 H) 7,00 (t, $J=7,34$ Hz, 2 H) 7,24 (m, 4 H) 7,41 (t, $J=8,56$ Hz, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 8,47 (m, 1 H) 8,91 (s, 1 H) ppm.



Cmpd 92 (*N*-(6-(3-(3-(3-fenilureido)fenil)piperidin-1-yl)pirimidin-4-yl)acetamida) EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2$ ($M+1$) 431,21, encontró 431,25; ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 10,66 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 7,43–7,45 (m, 3H), 7,24–7,28 (m, 5H), 6,91–6,97 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,30 (t, $J=12,2$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J=11,3$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,94–1,97 (m, 1H), 1,76–1,85 (m, 2H), 1,52–1,58 (m, 1H) ppm.

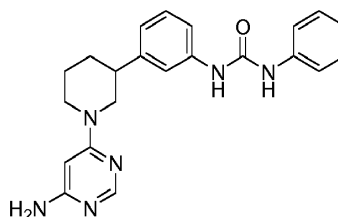
5



10 Cmpd 93 (1-(3-(1-(7-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{25}H_{25}N_6O$ ($M^+ + 1$) 427,22, encontró 427,20; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,20~7,29 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 1,86 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,47~3,55 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 1,84~2,13 (m, 4H) ppm.

15

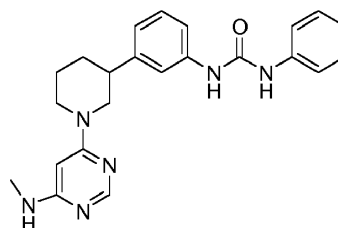
20



25

Cmpd 94 (1-(3-(1-(6-aminopirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{23}H_{25}N_5O$ ($M^+ + 2$) 389,21; encontró 389,25; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,59 (m, 1 H) 8,17 (s, 1 H), 7,43 (d, $J = 7,83$ Hz, 2 H), 7,29 (m, 3 H) 7,18 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H), 7,02 (m, 2 H), 5,87 (s, 1 H), 3,63 (t, $J = 5,87$ Hz, 1 H), 3,16 (m, 2 H), 2,78 (m, 1 H), 1,90 (m, 3 H), 2,09 (d, $J = 11,74$ Hz, 1 H), 1,64 (dd, $J = 13,69, 6,85$ Hz, 1 H) ppm.

30

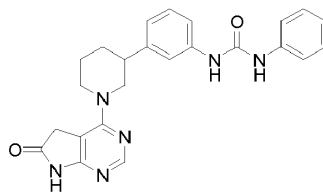


35

Cmpd 95 (1-(3-(1-(6-(metilamino)pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{23}H_{26}N_6O$ ($M^+ + 1$) 403,22, encontró 403,45; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 8,71 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,43~7,48 (m, 3H), 7,24~7,29 (m, 4H), 6,93~6,97 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,09~3,11 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 3,9$ Hz, 3H), 1,92~2,03 (m, 2H), 1,72~1,87 (m, 2H) ppm.

40

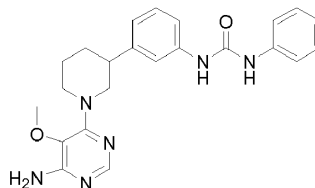
45



50

Cmpd 96 (1-(3-(1-(6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{24}H_{24}N_6O_2$ ($M^+ + 1$) 429,20, encontró 429,40; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 10,98 (s, 1H), 8,65 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,21~7,31 (m, 4H), 6,92~6,97 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 1,94~1,96 (m, 1H), 1,73~1,82 (m, 2H), 1,54~1,59 (m, 1H) ppm.

55

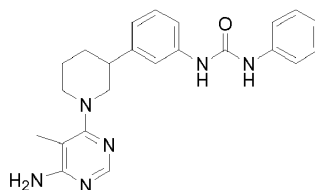


60

Cmpd 97 (1-(3-(1-(6-Amino-5-metoxipirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{26}H_{26}N_6O_2$ ($M^+ + 1$) 419,21, encontró 419,15; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 8,72 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,22~7,29 (m, 4H), 6,91~6,97 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 1,95~1,98 (m, 1H), 1,74~1,87 (m, 2H), 1,62~1,68 (m, 1H) ppm.

65

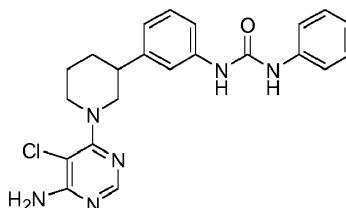
5



10

Cmpd 98 (1-(3-(1-(6-Amino-5-metilpirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{23}H_{26}N_6O$ (M^++1) 403,22, encontró 403,20; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 8,73 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22~7,28 (m, 4H), 6,91~6,97 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,09 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,79 (m, 1H), 1,97 (s, 4H), 1,93~1,86 (m, 1H), 1,64~1,76 (m, 2H) ppm.

15

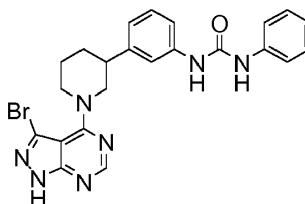


20

Cmpd 99 (1-(3-(1-(6-Amino-5-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{22}H_{23}ClN_6O$ (M^++1) 423,16, encontró 423,45; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 8,68 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,43~7,44 (m, 3H), 7,20~7,28 (m, 6H), 6,90~6,97 (m, 2H), 4,19 (t, J = 12,7 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,65~1,73 (m, 2H) ppm.

25

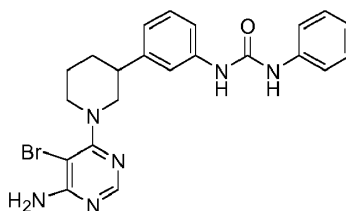
30



35

Cmpd 100 (1-(3-(1-(3-Bromo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): 493 (M^++1); 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,92 (m, 2 H) 2,02 (m, 1 H) 2,14 (m, 1 H) 3,02 (m, 1 H) 3,39 (m, 2 H) 4,73 (d, J = 12,72 Hz, 2 H) 7,01 (d, J = 4,40 Hz, 2 H) 7,26 (m, 4 H) 7,42 (d, J = 7,83 Hz, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) ppm.

40

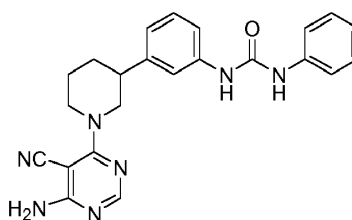


45

Cmpd 101 (1-(3-(1-(6-Amino-5-bromopirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{22}H_{23}BrN_6O$ (M^++1) 467,11, encontró 467,10; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 8,68 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,43~7,45 (m, 3H), 7,30~7,28 (m, 6H), 6,91~6,97 (m, 2H), 4,12 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,69~1,71 (m, 1H) ppm.

50

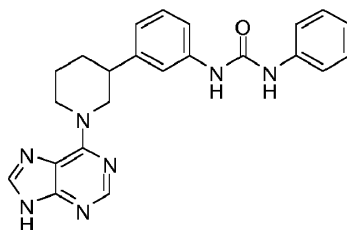
55



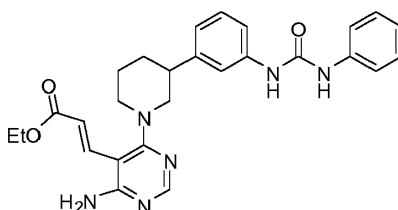
60

Cmpd 102 (1-(3-(1-(6-Amino-5-cianopirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) EIMS (m/z): calcd. para $C_{23}H_{23}N_7O$ (M^++1) 414,20, encontró 414,25; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 8,67 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,40~7,45 (m, 2H), 7,21~7,31 (m, 5H), 6,92~6,97 (m, 2H), 4,64 (m, 2H), 3,10 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,95~1,98 (m, 1H), 1,77~1,83 (m, 2H), 1,55~1,66 (m, 1H) ppm.

65



Cmpd 103 (1-(3-(1-(9H-Purin-6-il)piperidin-3-il)fenil)-3-fenilurea) ^1H NMR ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 300 MHz): δ 8,72 (d, J = 2,27 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,42–7,50 (m, 3H), 7,21–7,36 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 6,91–7,00 (m, 3H), 3,15 (br. s., 2H), 2,69–2,82 (m, 1H), 1,98 (br. s., 1H), 1,76–1,93 (m, 2H), 1,57–1,72 (m, 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}$ ($M+1\text{H}$) 414, encontró 414.

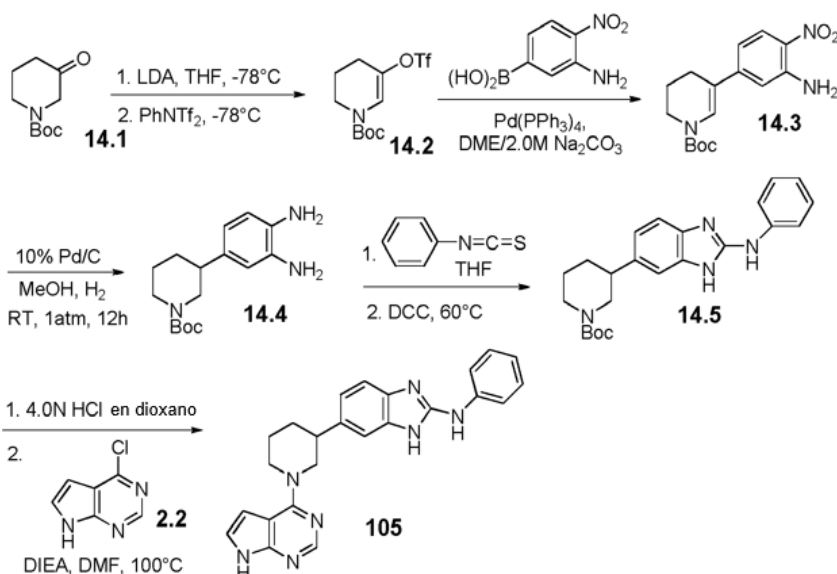


Cmpd 104 ((E)-Metil 3-(4-amino-6-(3-(3-(3-fenilureido)fenil)piperidin-1-il)pirimidin-5-il)acrilato) A una solución de 1-fenil-3-(3-piperidin-3-il-fenil)-urea (0,10 g, 0,34 mmol) se añadió éster de etilo de ácido 3-(4-amino-6-cloro-pirimidin-5-il)-acrílico (0,10 g, 0,44 mmol) y DIEA (0,13 g, 1,0 mmol) en DMF (2 mL, 30 mmol). La solución se calentó a 60 °C por 12 h. La reacción se enfrió hasta RT y se lavó con agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se concentró *al vacío* para producir un aceite que se purificó luego por columna de C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para producir el llamado compuesto. ^1H NMR ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 300 MHz): δ 8,68 (d, J = 9,06 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,50 (d, J = 16,24 Hz, 2H), 7,35–7,42 (m, 3H), 7,12–7,24 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,79–6,94 (m, 2H), 6,12 (d, J = 16,24 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 7,05 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 8,69 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 12,09 Hz, 2H), 2,64–2,79 (m, 1H), 1,89 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 1,52–1,81 (m, 2H), 1,16 (t, J = 7,18 Hz, 2H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$ ($M+1\text{H}$) 487, encontró 487.

Ejemplo 14 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 14 muestra una síntesis ilustrativa de compuestos que contiene una porción benzoimidazol en la cadena lateral colgante.

Esquema 14



Cmpd 14.2 A una solución de cetona 14.1 (25 mmol) en THF seco (40 mL) se añadió LDA (2,0 M en heptano/THF/etilbenceno, 35 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C por 30 min, se añadió una solución de *N*-feniltriflimida (30 mmol) en THF seco (20 mL). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta RT donde esta se agitó durante toda la noche. La reacción se apagó después de la adición de NH_4Cl ac. sat. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo se diluyó con EtOAc (200 mL). La mezcla se lavó con NH_4Cl ac. sat. y salmuera, respectivamente.

La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto 14.2 con 45% de rendimiento.

Cmpd 14.3 Una mezcla de éter triflico 14.2 (2 mmol), ácido 3-amino-4-nitrofenil borónico (2,2 mmol) en 2,0 M Na_2CO_3 (2,5 mL) ac., y DME (10 mL) se enjuagó con N_2 por varios min. Posteriormente, se añadió Pd (PPh_3)₄ (0,04 mmol). Después de agitar a 100 °C durante toda la noche, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto 14.3 con 25% de rendimiento.

Cmpd 14.4 Una mezcla del compuesto 14.3 (0,5 mmol) y 10% Pd/C (100 mg) en MeOH (10 mL) se agitó bajo una atmósfera de H_2 a RT durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®545. El filtrado se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar amina 14.4 con 90% de rendimiento.

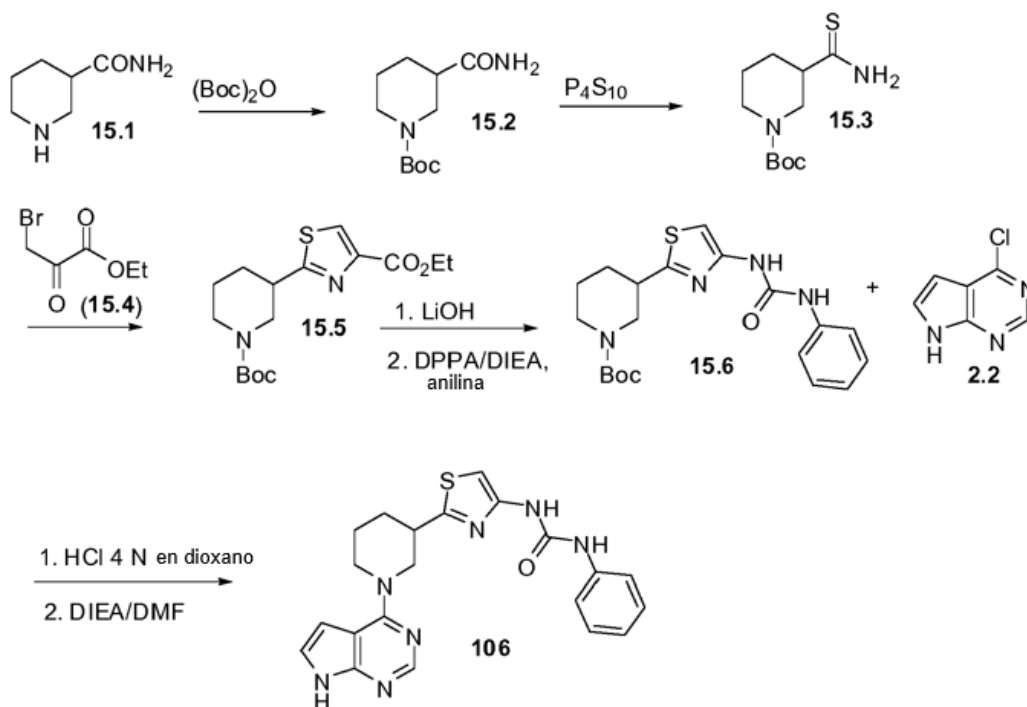
Cmpd 14.5 A una solución del compuesto 14.4 (0,25 mmol) en Et_3N (0,5 mmol) y THF (1,5 mL) se añadió fenil tioisocianato (0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT por varias horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se trató con DCC (0,25 mmol) y agitó a 60 °C por 2 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar el compuesto 14.5 con 92% de rendimiento.

Cmpd 105 (6-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-N-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina). Una mezcla del compuesto 14.5 (0,2 mmol) en 4,0 N HCl en 1,4-dioxano (4 mL) se agitó a RT por varias horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se trató con compuesto 2,2 (0,2 mmol) y DIEA (1,5 mmol) en DMF (1 mL). Después de agitar a 100 °C por 4 h, el solvente se redujo *al vacío*, y el residuo se purificó por columna C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para dar el compuesto 105. ¹H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 13,00 (s, 1H), 12,30 (s, 1H), 11,03 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,45~7,53 (m, 4H), 7,25~7,40 (m, 5H), 6,68 (s, 1H), 4,68 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 1H) ppm. EIMS (*m/z*): calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_7$ (M^++1) 410,20, encontró 410,20.

Ejemplo 15 (Ejemplo de referencia)

Los Esquemas 15-18 muestran síntesis ilustrativas de compuestos que contiene porciones de tiazol diferentes en la cadena lateral colgante.

Esquema 15



Cmpd 15.2 A una solución de amina 15.1 (10,7 g, 83,6 mmol) en CHCl_3 (150 mL) se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (19 g, 87 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para dar un sólido blanco, que se recrystaliza con hexano para proporcionar el compuesto 15.2 (17g, 95% de rendimiento).

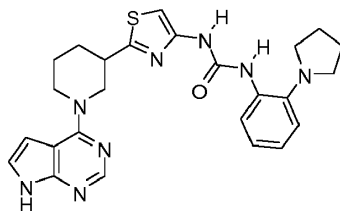
Cmpd 15.3 A un frasco bajo nitrógeno se añadió P_4S_{10} (4,4 g, 1 mmol), THF (100 mL) y Na_2CO_3 (1,06 g, 1 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente por 15 min después del se añadió cual una solución del compuesto 15.2 (2,28 g, 1

mmol) en THF (200 mL). La mezcla resultante se agitó a RT por 1,5 h y luego se diluyó con 10% Na₃PO₄ (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el compuesto 15.3 como un sólido blanco (1,90 g, 80%).

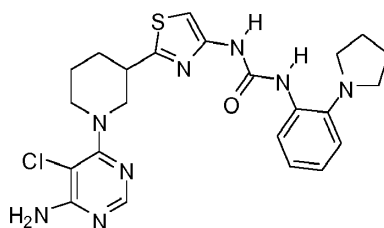
Cmpd 15.6 A una solución de tioamida 15.3 (1,22 g 0,005 mmol) en acetona (20 mL) se añadió bromuro 15.4 (980 mg, 0,005 mmol) y NaI (750 mg, 0,005 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C por 2 h, se concentró *al vacío* para producir un aceite que se purificó por cromatografía de columna para proporcionar el compuesto 15.5 como un sólido blanco (850 mg, 50%). El éster de etilo se agitó en una mezcla de MeOH (3 mL) y LiOH (1,0 M, 3 mL) por 3 h. La mezcla se neutralizó con 10% ácido cítrico y se extrajo con éster de dietilo (2 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para dar el ácido (760 mg, 90%). Una mezcla del ácido tiazol carboxilo (0,5 mmol), DPPA (0,50 mmol), amina (1,0 mmol) y DIEA (2,0 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 100 °C por 12 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el crudo se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (50% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto 15.6.

Cmpd 106 (1-(2-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)tiazol-4-il)-3-fenilurea). El compuesto 15.6 (0,25 mmol) se trató con HCl (4,0 M in doxano) a RT por 2 h. La mezcla resultante se concentró *al vacío* para dar la amina desprotonada, que se disolvió en DMF (2,0 mL) y se trató con una solución de DIEA (0,5 mmol) y 4-cloro-7-(tolueno-4-sulfonyl)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (compuesto 2,2, 0,5 mmol). La solución resultante se calentó a 85 °C por 12 h, se concentró *al vacío*, y el residuo resultante se purificó por columna C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetónitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para dar el compuesto 106. EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₁H₂₁N₇OS (M⁺)+1, 420,54; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,89–1,75(m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 2,21 (m, 4 H), 2,37 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 4,52 (d, 1 H), 4,80(d, 1H), 6,73(s, 1H), 6,93 (m, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 7,39 (d, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,72 (s, 1H), 9,40(s, 1H) ppm.

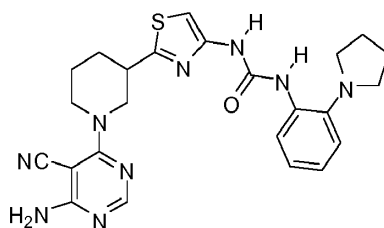
Mediante el uso de la ruta sintética descrita en el Esquema 15, se sintetizaron los siguientes compuestos mediante la selección del reactivo apropiado. Ver además Tabla 1.



Cmpd 107 (1-(2-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)tiazol-4-il)-3-(2-(pirrolidin-1-il)fenil)urea). EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₅H₂₈N₈OS (M⁺)+1, 489,60; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,89 (m, 1 H), 2,10 (m, 2 H), 2,21 (m, 4 H), 2,37 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 3,68 (m, 4 H), 3,83 (m, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H) ppm.

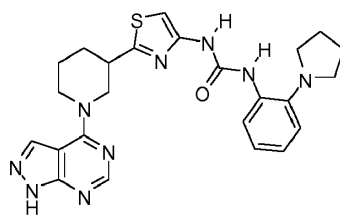


Cmpd 108 (1-(2-(1-(6-amino-5-cloropirimidin-4-il)piperidin-3-il)tiazol-4-il)-3-(2-(pirrolidin-1-il)fenil)urea). EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₃H₂₇ClN₈OS (M⁺)+1, 500,17; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,89 (m, 1 H), 2,10 (m, 2 H), 2,21 (m, 4 H), 2,37 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 3,68 (m, 4 H), 3,83 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,60(d, 1H), 7,05 (s, 1 H) 7,36 (ancho, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H) ppm



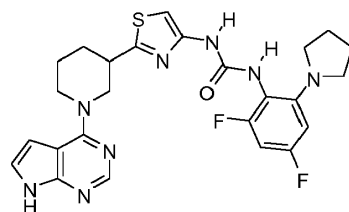
Cmpd 109 (1-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-il)piperidin-3-il)tiazol-4-il)-3-(2-(pirrolidin-1-il)fenil)urea). EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₄H₂₇N₉OS (M⁺)+1, 490,60; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,89 (m, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 2,25 (m, 4 H), 2,34–3,45 (m, 2 H), 3,60 (m, 1 H), 3,76 (m, 4 H), 4,69 (d, 1 H), 4,97(d, 1H), 7,14 (s, 1 H), 7,46 (ancho, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H) ppm.

5



10 Cmpd 110 (1-(2-(1-(1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)thiazol-4-yl)-3-(2-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)urea). EIMS (m/z): calcd. para $C_{24}H_{27}N_9OS$ (M^+)+1, 490,60; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,90 (m, 1 H), 2,12 (m, 2 H), 2,19 (m, 4 H), 2,38 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H) 3,64 (m, 4 H), 3,78 (m, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,37 (ancho, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,56 (d, 1H), 8,43 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H) ppm

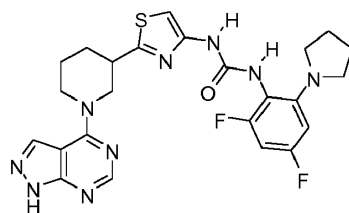
15



20

25 Cmpd 111 (1-(2-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)thiazol-4-yl)-3-(2,4-difluoro-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)urea). EIMS (m/z): calcd. para $C_{25}H_{26}F_2N_8OS$ (M^+)+1, 525,19; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,89 (m, 5 H), 2,10 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 3,37 (m, 4 H), 3,93(m, 1H), 4,45 (d, 1 H), 4,75 (d, 1 H), 6,30 (m, 2 H), 6,92 (s, 1 H),7,03 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H) ppm

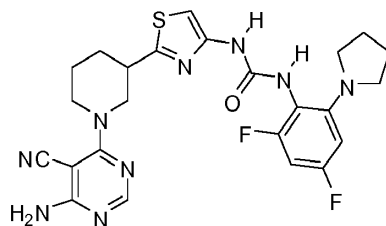
30



35

40 Cmpd 112 (1-(2-(1-(1H-pirazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-3-yl)thiazol-4-yl)-3-(2,4-difluoro-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)urea). EIMS (m/z): calcd. para $C_{24}H_{25}F_2 N_9OS$ (M^+)+1, 526,19; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,95 (m, 5 H), 2,12 (m, 2 H), 2,35 (m, 1 H), 3,37 (m, 4 H), 3,93 (m, 1H), 4,45 (d, 1 H), 4,75 (d, 1 H), 6,30 (m, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H) ppm

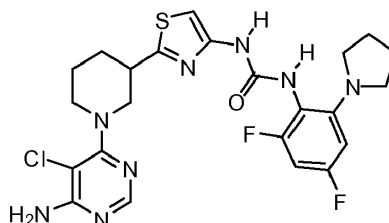
45



50

55 Cmpd 113 (1-(2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-yl)piperidin-3-yl)thiazol-4-yl)-3-(2,4-difluoro-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)urea). EIMS (m/z): calcd. para $C_{24}H_{25}F_2N_9OS$ (M^+)+1, 526,19; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,83 (m, 1H), 1,93 (m, 4 H), 2,03 (m, 2H), 2,32 (m, 1 H), 3,40 (m, 4 H), 3,53 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 4,66 (d, 1 H), 4,75 (d, 1 H), 6,35-6,30 (m, 3 H), 7,03 (s, 1 H), 8,14(s, 1 H) ppm

60



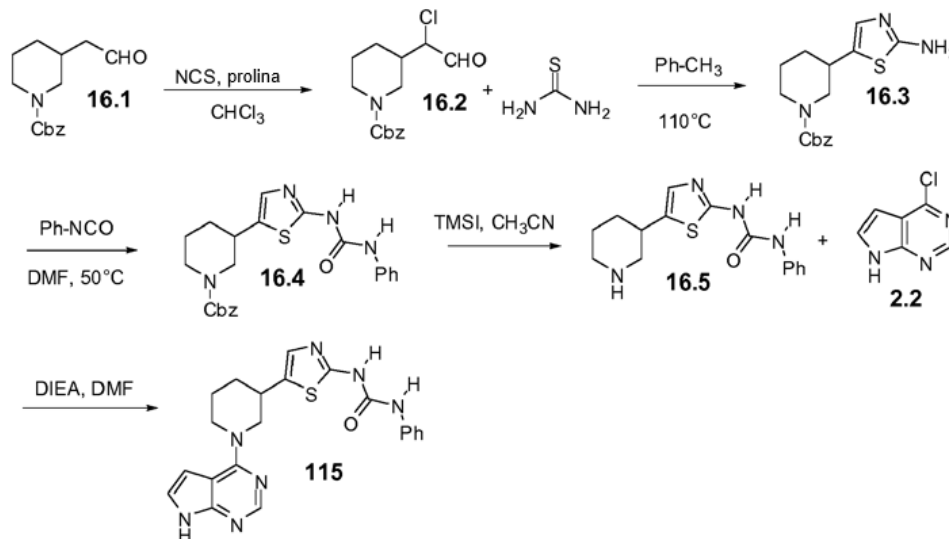
65

Cmpd 114 (1-(2-(1-(6-amino-5-cloropirimidin-4-yl)piperidin-3-yl)thiazol-4-yl)-3-(2,4-difluoro-6-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)urea). EIMS (m/z): calcd. para $C_{23}H_{25}ClF_2N_8OS$ (M^+)+1, 534,15; 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,81(m, 1H), 1,93 (m, 4 H), 1,99 (m, 2H), 2,30(m, 1 H), 3,39 (m, 4 H), 3,44 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,39 (d, 1 H), 4,65 (d, 1 H), 6,35-6,30 (m, 3 H), 7,03 (s, 1 H), 8,12(s, 1 H) ppm

Ejemplo 16 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 16 muestra una síntesis ilustrativa de compuestos que contiene una porción de tiazol diferente en la cadena lateral colgante.

Esquema 16



Cmpd 16.3. A una solución de aldehído 16.1 (2,55 g) en CHCl_3 (50 mL) se añadió NCS (1.6 g) y L-proline (58 mg). La solución se agitó a 4°C por 12 h. La mezcla se concentró *al vacío*, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (gradiente 50% EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto 16.2. Haluro de alquilo 16.2 se trató con tiourea (1,1 eq) in $\text{Ph}-\text{CH}_3$ a 110°C . El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna rápida (100% EtOAc) para proporcionar el compuesto 16.3.

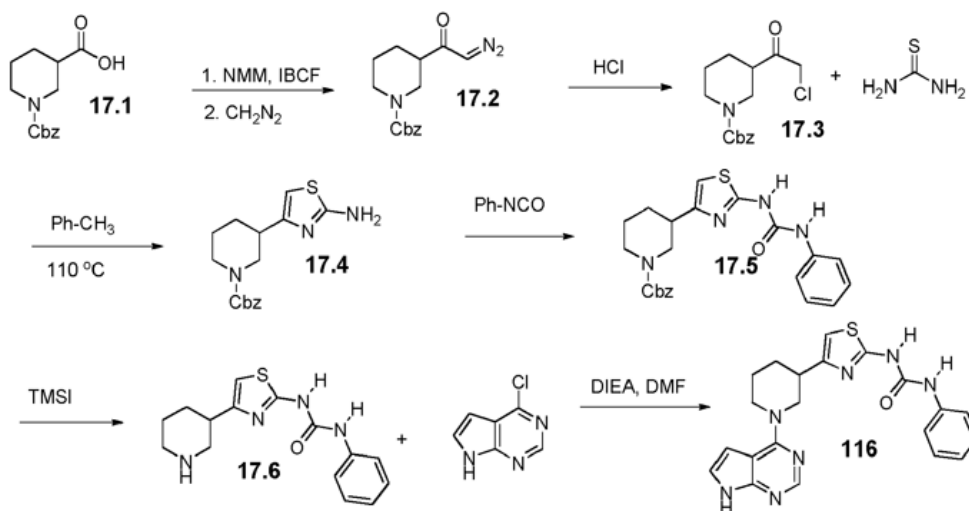
Cmpd 16.4. A una solución de amina 16.3 (1 mmol) en DMF (10mL) se añadió isocianato de fenilo (1 eq.), y la mezcla se agitó a RT por 12 h. La solución se concentró *al vacío*, y el residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (100% EtOAc) para producir la urea 16.4.

Cmpd 115 (1-(5-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)thiazol-2-il)-3-fenilurea). El compuesto protegido con Cbz 16.4 (1,0 mmol) se disolvió en acetonitrilo a 0°C seguido por la adición en forma de gotas de TMSI (2,0 eq.) y se agitó a 0°C por 3 h. El solvente se concentró *al vacío*, y el residuo que se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con EtOAc . La fase acuosa se concentró *al vacío* para dar la amina 16.5. A una solución de la amina en DMF (2,0 mL) se añadió DIEA (2 eq.) y 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (compuesto 2.2), y la mezcla se calentó a 85°C por 12 h. La solución se concentró *al vacío* para producir un residuo que se purificó por columna C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para producir compuesto 115. EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{OS}$ (M^+)+1, 420,54; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,89–1,75(m, 2 H), 2,25 (m, 1 H), 2,21 (m, 4 H), 2,37 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 4,52 (d, 1 H), 6,91 (s, 1H), 6,93 (m, 1 H), 7,32 (m,3H), 7,23 (m, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 8,32(s, 1H) ppm

Ejemplo 17 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 17 muestra una síntesis ilustrativa de compuestos que contiene una porción de tiazol diferente en la cadena lateral colgante.

Esquema 17



Cmpd 17.3. A una solución de ácido 17.1 (6,1g) en THF (30 mL) enfriado hasta -20°C se añadió NMM (2,55 mL) seguido por la adición en forma de gotas de IBCF (3,04 mL). La mezcla resultante se dejó calentar hasta 0°C y se agitó por 1hr. La suspensión resultante se filtró, y el filtrado se recogió, se enfrió hasta 0°C , y se trató con una solución de CH_2N_2 en éter (50 mL). La solución anterior de CH_2N_2 en éter se preparó a partir de 13,7 g de 1-metil-3-nitro-nitrosoguanidina y 12,3 g de KOH in mezcla de 100 mL de H_2O y éter (1:1). La mezcla se agitó a RT por 12 h y se apagó por la adición en forma de gotas de 4,0 N HCl en dioxano (20 mL) a 0°C . La mezcla se agitó además por 1 h. La fase orgánica se lavó con H_2O , salmuera y se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (gradiente 30 % EtOAc en hexano) para dar el compuesto 17.3 (4,5 g).

Cmpd 17.4. Una mezcla de haluro 17.3 (1 mmol) y tiourea (1,1 eq.) en Ph-CH_3 se calentó hasta 110°C por 12 h. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (100% EtOAc) para dar el amino tiazol 17.4.

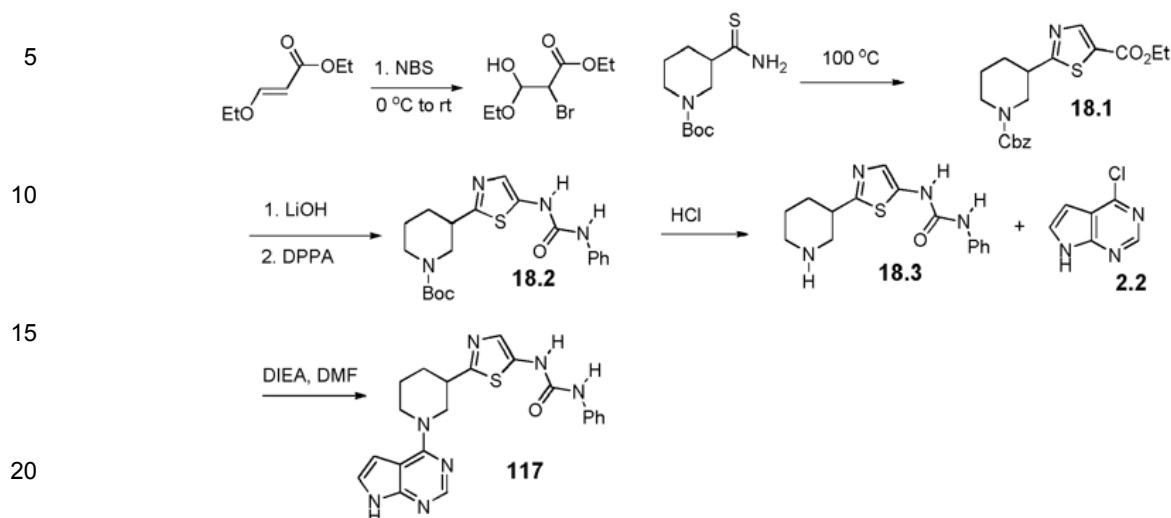
Cmpd 17.5. A una solución de amino tiazol 17.4 (1 mmol) en DMF (10 mL) se añadió isocianato de fenilo (1,1 mmol), y la mezcla se agitó a RT durante toda la noche. La reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (100% EtOAc) para producir la urea 17.5.

Cmpd 116 (1-(4-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)tiazol-2-il)-3-fenilurea (188). A una solución de amina desprotonada Cbz 17.5 (1,0 mmol) en acetonitrilo enfriado hasta 0°C se añadió TMSI (2 eq.) en forma de gotas. La mezcla se agitó adicionalmente a 0°C por 3 h. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo disuelto en agua (10 mL). La fase acuosa se lavó con EtOAc. La fase acuosa se concentró bajo presión reducida para dar la amina 17.6. La amina 17.6 se disolvió en DMF (2 mL) y se trató con DIEA (2 eq.) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. La mezcla se calentó a 85°C por 12 h. La solución se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se purificó por columna C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para producir el compuesto 116. EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{OS}$ (M^+)+1, 420,54; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,89–1,75 (m, 2 H), 2,00–2,10 (m, 1H), 2,28 (d, 1H) 3,11 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 4,59 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,07(m, 3H), 7,31 (m, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 8,28 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 18 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 18 muestra una síntesis ilustrativa de compuestos que contiene una porción de tiazol diferente en la cadena lateral colgante.

Esquema 18



Cmpd 18.1. A una solución del éster insaturado (1,44 g) en agua y dioxano (1:1, 10 mL) se añadió NBS (1,95 g) a 0 °C. Después de agitar a RT por 1 h, la tioamida (1,22 g) se añadió, y la mezcla se calentó a 100 °C por 1 h. La solución se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por cromatografía de columna de fase inversa (50% EtOAc) para dar tiazol 18.1.

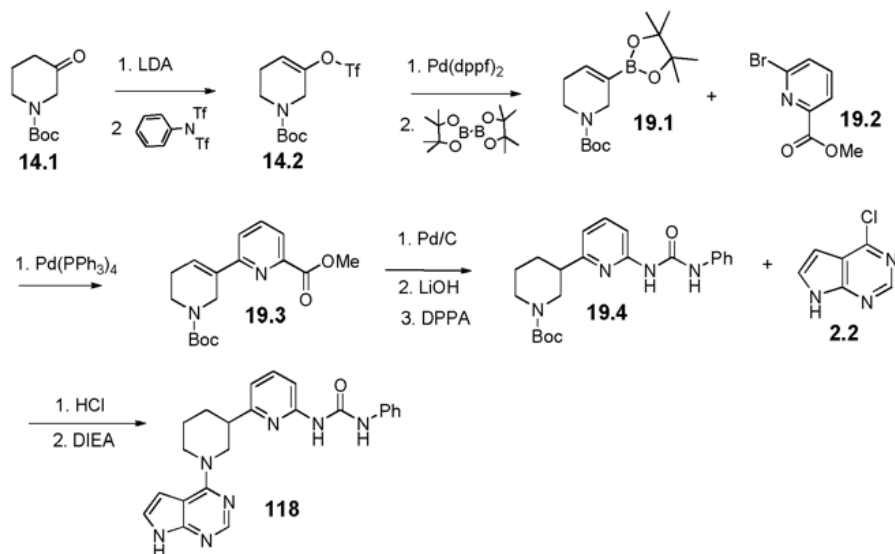
Cmpd 18.2. El éster etil de tiazol 18.1 (341 mg, 1,0 mmol) se disolvió en CH₃OH (3 mL), y ac. LiOH (1,0 M, 3 mL) se añadió. La mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se neutralizó con 10% ácido cítrico y se extrajo con éster de dietilo (2 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para dar el ácido (760 mg, 90%). Una solución del ácido (0,5 mmol), DPPA (0,50 mmol), anilina (1,0 mmol) y DIEA (2,0 mmol) en DMF (3 mL) se calentó hasta 100 °C por 12 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir un compuesto crudo. El crudo compuesto se purificó por cromatografía (gradiente 50% EtOAc en hexano) para producir urea 18.2,

Cmpd 117 (1-(2-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)tiazol-5-il)-3-fenilurea). La urea 18.2 (0,25 mmol) se agitó in 4 N HCl en doxano (2,5 mmol) a RT por 2 h. El solvente se removió bajo presión reducida y la amina cruda resultante 18.3 que se disolvió en DMF (2 mL) y se trató con DIEA (2 eq.) y 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. La mezcla se calentó a 85 °C por 12 h, y la solución se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se purificó por columna C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para producir compuesto 117. EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₁H₂₁N₇OS (M⁺)+1, 420,54; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,89–1,75 (m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 2,35 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 4,52 (d, 1 H), 4,80 (d, 1H), 6,90(s, 1H), 7,05 (m, 1 H), 7,29 (m, 3 H), 7,40 (m, 3H), 8,30 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo 19 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 19 muestra una síntesis ilustrativa de compuestos que tiene una porción de piridina en la cadena lateral colgante.

Esquema 19

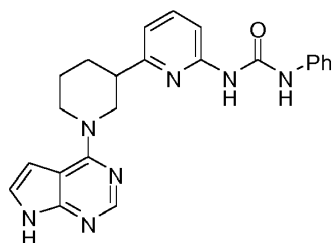


Cmpd 14.1 (*tert*-Butil 3-oxopiperidina-1-carboxilato). Una solución de LDA (7,0 mmol) se preparó a partir de *N,N*-diisopropilamina (0,71 g, 7,0 mmol), 2,5 M de *n*-butilitio en hexano (3,1 mL, 7,7 mmol) en THF (13 g, 170 mmol). La solución se enfrió a -78°C , y se añadió ácido 3-oxo-piperidina-1-carboxílico *tert*-butil éster (1 g, 7 mmol). Después de 15 min, una solución de *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (2,8 g, 7,7 mmol) en THF (5 mL) se añadió, y la solución se calentó lentamente hasta RT durante toda la noche. La solución se apagó con la adición de 1 N NaHCO₃ y éter. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró *al vacío* para producir un aceite, que se purificó por cromatografía de columna (hexano en gradiente-EtOAc) para producir el llamado compuesto (0,4 g, 20% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,17 (dt, J = 2,22, 4,25 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 2,27 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 5,67 Hz, 2H), 2,24 (d, J = 4,15 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

Cmpd 14.2 (*tert*-Butil 3-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato). A un recipiente de alta presión se añadió *tert*-butil éster ácido 5-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (1,0 g, 3,0 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) aducto de acetona (0,2 g, 0,3 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,2 g, 0,3 mmol), bis(pinacolato)diboron (0,84 g, 3,3 mmol) y K₂OAc (0,89 g, 9,0 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL, 90 mmol). La reacción se calentó por 12 h a 80°C . Después de enfriar hasta RT, la mezcla se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por cromatografía de columna para producir el llamado compuesto (42%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,57 (br. s., 1H), 3,91 (br. s., 2H), 3,39 (t, J = 5,81 Hz, 2H), 2,13 (br. s., 2H), 1,39–1,41 (m, 9H), 1,19 (s, 12H).

Cmpd 19.3 (Metil 6-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)picolinato). A un recipiente de alta presión se añadió ácido 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico *tert*-butil éster (1,0 g, 3,2 mmol), metil 6-bromopicolinato (0,77 g, 3,6 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,4 g, 0,3 mmol), 1 M de carbonato de sodio en agua (9,7 mL, 9,7 mmol) y DME (10,1 mL, 97,0 mmol). La reacción se calentó por 12 h a 80°C , luego se enfrió hasta RT y se diluyó con agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El material crudo se purificó por cromatografía de columna (hexano en gradiente-EtOAc) para producir el llamado compuesto (0,71 g, 70% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,79 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 7,93 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,31 Hz, 1H), 4,32–4,41 (m, 1H), 3,90–3,96 (s, 3H), 3,55–3,64 (m, 2H), 2,50 (br. s., 2H), 1,84–1,95 (m, 2H), 1,48 (s, 12H). EIMS (m/z): calcd. para C₁₇H₂₂O₄N₂ (M–C₄H₉, +1H) 263, encontró 263.

Cmpd 19.4 (*tert*-Butil 3-(6-(3-fenilureido)piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato). A una solución de ácido 5',6'-dihidro-2'H-[2,3']bipiridinil-6,1'-dicarboxílico 1'-*tert*-butil éster 6-metil de etilo (0,3 g, 0,9 mmol) en ácido acético (5 mL, 80 mmol) se añadió paladio (0,02 g, 0,2 mmol), y la mezcla se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (275790 Pa (40 psi)). La solución se agitó durante 12 h a RT, se filtró y se concentró *al vacío* para producir el compuesto hidrogenado. El material crudo que se disolvió en MeOH (20 mL, 0,6 mol) y se trató con una solución acuosa de LiOH (0,11 g, 4,7 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo por 2 h. La solución se concentró *al vacío* para producir un sólido amarillo, que se purificó por cromatografía de fase inversa para producir el ácido (85 mg). El ácido (85 mg, 0,27 mmol) se disolvió en Ph–CH₃ (2,41 mL, 31,1 mmol) y se trató con DIEA (0,11 mL, 0,66 mmol), anilina (0,060 mL, 0,66 mmol), y acida difenilfosfónica (0,14 mL, 0,66 mmol). La solución se calentó hasta 100°C por 1 h y luego se concentró *al vacío* para producir un aceite, que se purificó por cromatografía de fase inversa (hexano en gradiente-EtOAc) para producir el llamado compuesto (0,06 g, 17% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,09 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,70–7,83 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,55 Hz, 1H), 7,21–7,39 (m, 3H), 6,99–7,18 (m, 3H), 4,00–4,28 (m, 2H), 2,72–2,99 (m, 3H), 2,01–2,14 (m, 1H), 1,75 (d, J = 11,33 Hz, 2H), 1,50–1,65 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). EIMS (m/z): calcd. para C₂₂H₂₈O₄N₃ (M+1H) 397, encontró 397.

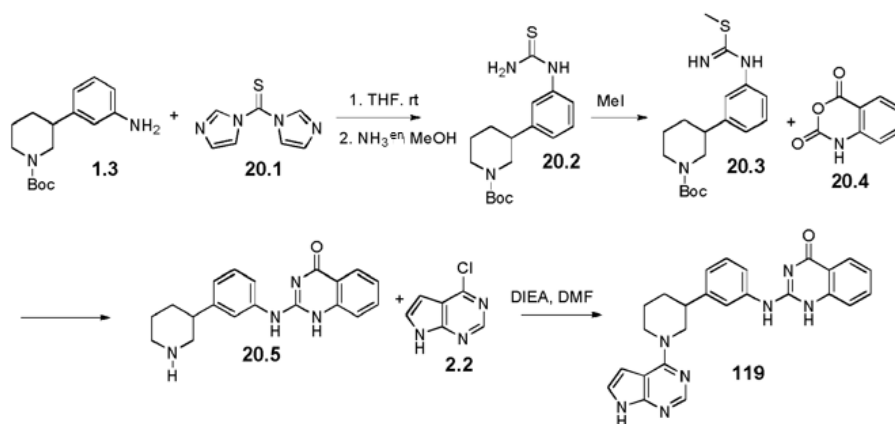


Cmpd 118 (1-(6-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)piperidin-3-yl)piridin-2-yl)-3-fenilurea). A una solución de ácido 6-(3-fenil-ureido)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,3']bipiridinil-1'-carboxílico tert-butil éster (0,08 g, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL, 40 mol) se añadió 4 N HCl en dioxano (0,2 g, 2 mmol). La solución se agitó por 2 h, se apagó con la adición de NaHCO₃, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró *al vacío* para producir un aceite. El aceite que se disolvió en DMF (2 mL, 20 mol) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,60 mmol) y 4-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,034 g, 0,22 mmol), y se calentó hasta 70 °C por 12 h. La solución se enfrió hasta RT se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para producir un aceite, que se purificó por columna de C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para producir el llamado compuesto. ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz): δ 9,41 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,62–7,79 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,53 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,78 Hz, 2H), 7,17–7,26 (m, 2H), 6,91–7,02 (m, 2H), 6,81 (br. s., 1H), 4,74 (br. s., 1H), 4,60 (br. s., 1H), 3,43 (br. s., 1H), 3,32 (br. s., 1H), 3,00 (br. s., 1H), 2,06 (br. s., 1H), 1,91 (t, *J* = 10,92 Hz, 2H), 1,72 (br. s., 1H). EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₃H₂₃ON₇ (M+1H) 414, encontró 414.

Ejemplo 20 (Ejemplo de referencia)

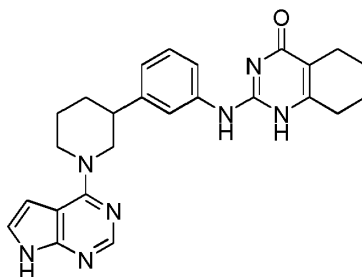
El Esquema 20 muestra una síntesis ilustrativa de compuestos que incluye una porción de quinazolinona en la cadena lateral colgante.

Esquema 20



Cmpd 119 (2-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)piperidin-3-yl)fenilamino)quinazolin-4(1H)-one). Una solución de amina 1,3 (0,27 g, 1 mmol) y di-(1H-imidazol-1-yl)metanotona (0,18 g, 1 mmol, Cmpd 20.1) en THF (5 mL) se agitó a RT por 30 min. El exceso de amoníaco en MeOH se añadió, y la mezcla se agitó adicionalmente a RT por 12 h. La reacción se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (50% EtOAc/hexano) (66% de rendimiento). A una solución de tiourea 20.2 (0,2 g, 0,6 mmol) en THF (3 mL) se añadió MeI (0,8 g, 0,6 mmol), y la mezcla se agitó por 3 h a RT. El solvente se concentró *al vacío* para producir un aceite, que se disolvió en 1,4-dioxano (3 mL) y se trató con 1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona (97 mg, 1 mmol) y Na₂CO₃ (424 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C por 12 h, se dejó enfriar hasta RT, y se concentró *al vacío* para producir un residuo. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂CO₃. El solvente se redujo, y el residuo se trató con 4 N HCl (2 mL). La solución resultante se agitó a RT por 1 h, la fase orgánica se separó, y el solvente se removió *al vacío* para producir un aceite, que se usó en las etapas anteriores sin purificación adicional. A una solución de amina 20.5 en DMF (2 mL) se añadió 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1 eq.) y DIEA (2 eq.). La solución se calentó hasta 100 °C por 12 h, se enfrió hasta RT y se concentró *al vacío* para producir un residuo que se purificó por cromatografía de columna (3% de 7 N NH₃ en MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto 119 (50% de rendimiento). EIMS (*m/z*): 4438 (M+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,88 (d, *J* = 6,85 Hz, 1 H), 1,96 (d, *J* = 11,74 Hz, 2 H), 2,16 (m, 1 H), 3,22 (dd, *J* = 13,21, 6,36 Hz, 2 H), 3,71 (m, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 8,05 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) ppm.

Al emplear el reactivo apropiado, pueden sintetizarse los siguientes compuestos útiles en los métodos y composiciones descritas en la presente descripción. Ver además Tabla 1,

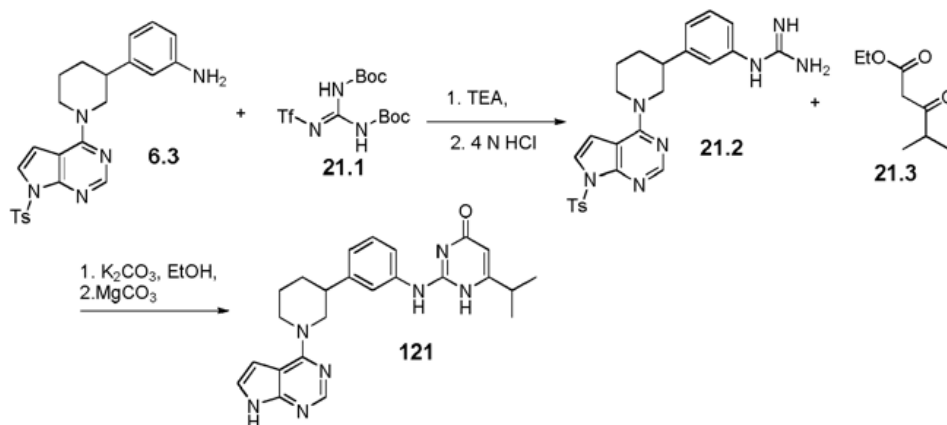


Cmpd 120 (2-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenilamino)-5,6,7,8-tetrahidroquinazolin-4(1H)-ona). EIMS (m/z): 442 ($M+1$); 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,83 (m, 4 H), 2,10 (m, 4 H), 2,43 (m, 2 H), 2,65 (d, J = 4,89 Hz, 2 H), 3,04 (m, 1 H), 3,53 (m, J =12,72 Hz, 2 H), 4,76 (d, J = 13,21 Hz, 2 H), 6,88 (d, J =2,93 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 7,34 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 3,42 Hz, 1 H), 7,48 (m, 3 H), 8,30 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo 21 (Ejemplo de referencia)

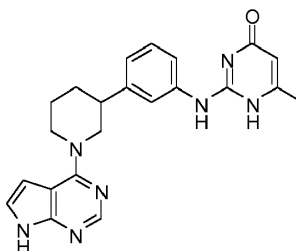
El Esquema 21 muestra una síntesis ilustrativa de compuestos que incluye una porción pirimidona en la cadena lateral colgante.

Esquema 21



Cmpd 121 (2-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenilamino)-6-isopropilpirimidin-4(1H)-ona). A una solución de amina 6,3 (0,5 mmol) en THF (3 mL) a RT se añadió 1,3-di-boc-2-(trifluorometilsulfonyl)guanidina (0,5 mmol) y Et_3N (1 eq.), con la mezcla agitada a RT por 12 h. El solvente se redujo *al vacío*, y el residuo se purificó por cromatografía de columna (gradiente 50% EtOAc/hexano). El material purificado se trató con 4 N HCl en 1,4-dioxano (3 mL) a RT por 1 h. La solución se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se purificó por cromatografía de columna para producir el compuesto indicado (66% de rendimiento). El material protegido de tosilo que se disolvió en MeOH (0,3 mL) y agua (0,038 mL) y se trató con K_2CO_3 (0,08 g, 0,8 mmol) a 60 °C por 4 h. La solución se concentró *al vacío* para producir un sólido, que se purificó por columna C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 121. EIMS (m/z): 430 ($M+1$); 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,27 (m, 6 H), 1,90 (t, J = 12,47 Hz, 1 H), 2,08 (m, 3 H), 2,83 (m, 1 H), 3,02 (t, J = 11,49 Hz, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 4,75 (d, J = 13,21 Hz, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 7,34 Hz, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H) ppm.

Al emplear los reactivos apropiados, pueden sintetizarse los siguientes compuestos útiles en los métodos y composiciones descritas en la presente descripción. Ver además Tabla 1.

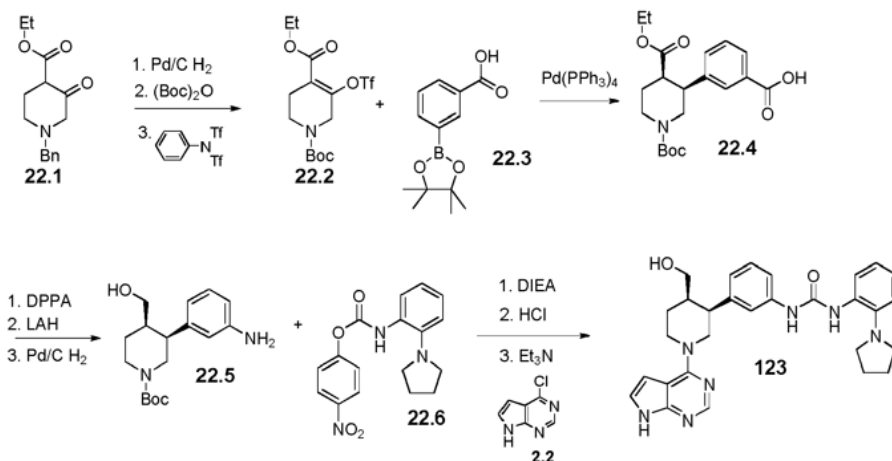


Cmpd 122 (2-(3-(1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenilamino)-6-metilpirimidin-4(1H)-ona). EIMS (m/z): 402 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,02 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 3,03 (t, $J = 11,49$ Hz, 1 H), 3,53 (q, $J = 12,06$ Hz, 2 H), 4,75 (d, $J = 12,72$ Hz, 2 H), 6,06 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 7,27 (d, $J = 7,34$ Hz, 1 H), 7,42 (m, 2 H) 7,54 (m, 2 H), 8,30 (m, 1 H) ppm.

Ejemplo 22 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 22 muestra una síntesis ilustrativa de compuestos que tienen una porción piperidina sustituida.

Esquema 22



Cmpd 22.2 (1-*tert*-Butil 4-etil 3-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridina-1,4(2H)-dicarboxilato). A una solución de éster de etilo de ácido 1-bencil-3-oxo-piperidina-4-carboxílico (5,0 g, 0,019 mol) en EtOH (20 mL, 0,4 mol) y agua (20 mL, 1 mol) se añadió paladio/carbon 5% en peso (0,2 g, 0,002 mol), Na₂CO₃ (1,6 g, 0,019 mol), y di-*tert*-butildicarbonato (4,6 g, 0,021 mol). La suspensión se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno en 1,034* 10⁶ Pa (150 psi) por 48 h. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se suspendió en agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* para producir el material protegido de Boc, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Una solución de amina protegida con Boc y DIEA (2,6 mL, 0,015 mol) en CH₂Cl₂ (80 mL, 1 mol) se enfrió hasta -78 °C y se trató en forma de gotas con una solución de *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (5,0 g, 0,014 mol) en CH₂Cl₂ (10 mL, 0,2 mol). La solución se agitó a -78 °C, se calentó lentamente hasta RT durante toda la noche, se concentró *al vacío*, y el material crudo se purificó por cromatografía de columna (hexano en gradiente-EtOAc) para producir un aceite (4,1 g, 53%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 4,16 (q, $J = 7,18$ Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 5,67$ Hz, 2H), 2,25 (t, $J = 5,67$ Hz, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (t, $J = 6,99$ Hz, 3H).

Cmpd 22.4 (ácido (+/-) ent-3-((3S/R,4R/S)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(etoxicarbonil)piperidin-3-il)benzónico). A una solución ácido 5-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1,4-dicarboxílico 1-*tert*-butil éster 4-éster de etilo (0,3 g, 0,7 mmol) y ácido 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzónico (0,22 g, 0,89 mmol) en DME (2 mL, 20 mmol) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,08 g, 0,07 mmol) y 1 M Na₂CO₃ en agua (2 mL, 2 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C por 1 h. La solución se enfrió hasta RT y se apagó con EtOAc y 1 N HCl. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para producir un aceite. El aceite se disolvió en EtOH (5 mL) y se trató con Pd/C 5% en peso (0,07 mmol) bajo una atmósfera de hidrógeno a 413685 Pa (60 psi) por 12 h. La solución se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite, que se purificó por cromatografía de columna (71% de rendimiento). ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,00 (t, $J = 7,93$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,37-7,53 (m, 2H), 4,87 (br. s., 1H), 4,16 (t, $J = 2,46$ Hz, 2H), 3,88 (q, $J = 7,18$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 5,67$ Hz, 2H), 3,31 (t, $J = 1,70$ Hz, 1H), 2,53 (t, $J = 2,64$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9 H), 0,84 (t, $J = 6,99$ Hz, 3H). EIMS (m/z): calcd. para C₂₀H₂₇O₆N (M-C₄H₉, +1H) 322, encontró 322.

Cmpd 22.5 ((+/-) ent (3S/R,4R/S)-*tert*-butil 3-(3-aminofenil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato). A una solución de ácido (3S/R,4R/S)-3-(3-carboxi-fenil)-piperidina-1,4-dicarboxílico ácido 1-*tert*-butil éster 4-éster de etilo (0,07 g, 0,2 mmol) en PhCH₃ (2 mL, 0,02 mol) se añadió DIEA (0,065 mL, 0,37 mmol), bencil alcohol (0,038 mL, 0,37 mol), y acida difenilfosfónica (0,080 mL, 0,37 mmol). La solución se calentó hasta 90 °C por 24 h y se concentró *al vacío* para producir un aceite. El material crudo se purificó por cromatografía de columna. El material protegida con Cbz se disolvió en EtOH (5 mL) y se trató con paladio (0,002 g, 0,02 mol) e hidrógeno por 12 h a RT. El paladio se removió por filtración, y el solvente se eliminó *al vacío* para producir un aceite, que se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional. A una solución a 0 °C del éster en THF (10 mL) se añadió LAH (200 μL , 1N solución de THF, 0,20 mmol). La solución se agitó a RT por 2 h, y se apagó con la adición de agua (45 μL), 10% NaOH (90 μL), y agua (135 μL) respectivamente. La suspensión se dejó calentar hasta RT y se filtró sobre Celite®. El solvente se concentró *al vacío* para producir un aceite (32 mg, 52%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,95-7,03 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 7,53$ Hz,

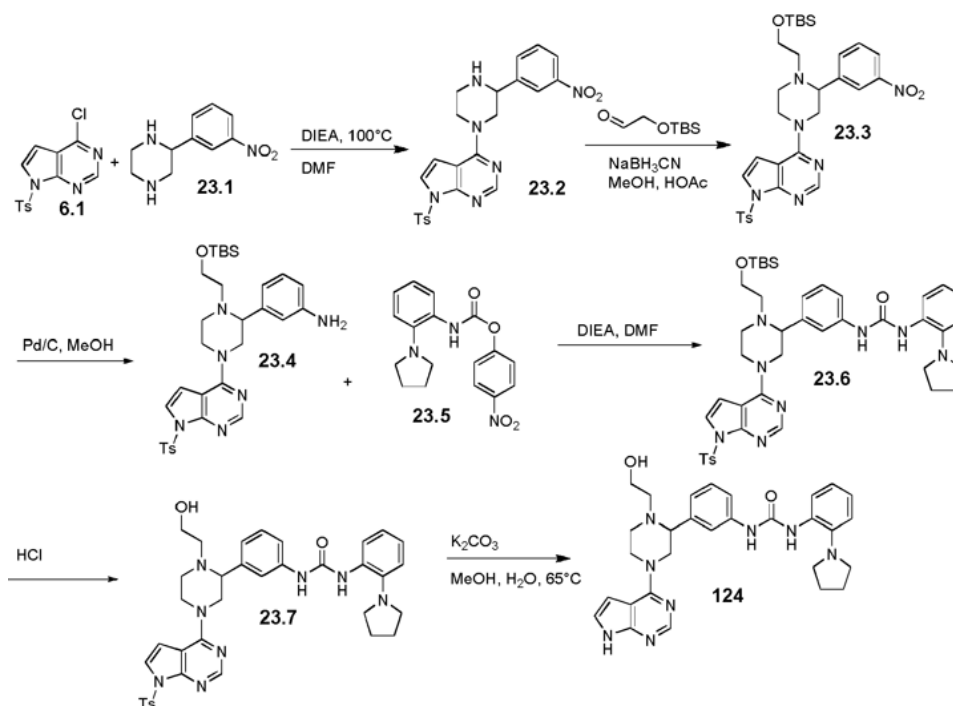
1H), 6,52 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H), 3,50–3,57 (m, 2H), 3,33 (br. s., 3H), 2,87 (d, $J = 4,27$ Hz, 1H), 1,98–2,06 (m, 1H), 1,59–1,65 (m, 1H), 1,49–1,58 (m, 2H), 1,36 (br. s., 9H). EIMS (m/z): calcd. para $C_{17}H_{27}O_3N_2$ ($M-C_4H_9$, +1H) 251, encontró 251.

5 Cmpd 123 (1-(3-((3S/R)-4-(hidroximetil)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(2-(pirrolidin-1-il)fenil)urea). A una solución de ácido 3-(3-aminofenil)-4-hidroximetil-piperidina-1-carboxílico tert-butil éster (0,03 g, 0,1 mmol) en THF se añadió (2-pirrolidin-1-il-fenil)-carbámico ácido 4-nitro-fenil éster (35 mg, 0,11 mmol), y la reacción se calentó a reflujo por 4 h. La solución se concentró *al vacío* para producir un aceite, que se purificó por cromatografía de columna (hexano en gradiente-EtOAc) para producir un sólido blancuzco. La piperidina protegida con Boc intermedia se trató con 4 N HCl en dioxano (30 μ L, 0,24 mmol) a RT hasta que la reacción se completó como se indica por LC/MS. La reacción se concentró *al vacío* para producir un sólido, que se lavó con 1 N $NaHCO_3$ y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró *al vacío* para producir un aceite. La piperidina resultante se trató con 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina (15 mg, 0,098 mmol), DIEA (25 mg, 0,20 mmol) y DMF (0,4 mL, 5 mmol) y se calentó hasta 80 °C por 12 h. La reacción se enfrió hasta RT y se lavó con agua y EtOAc. La fase orgánica se separó y se concentró *al vacío* para producir un aceite, que se purificó luego por columna C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 123. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 1,89, 7,55$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 7,93$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,93$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 3,40$ Hz, 2H), 6,88–7,02 (m, 3H), 6,43 (d, $J = 3,78$ Hz, 1H), 4,51 (td, $J = 6,80, 13,03$ Hz, 1H), 3,94 (dd, $J = 3,97, 13,41$ Hz, 1H), 3,62–3,77 (m, 2H), 3,37 (t, $J = 7,74$ Hz, 1H), 3,22–3,28 (m, 1H), 3,10–3,16 (m, 1H), 3,06 (t, $J = 6,61$ Hz, 4H), 2,26 (d, $J = 3,78$ Hz, 1H), 1,84–2,00 (m, 6H). EIMS (m/z): calcd. para $C_{29}H_{33}O_2N_7$ ($M+1H$) 512, encontró 512.

Ejemplo 23 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 23 muestra una síntesis ilustrativa de compuestos que tiene una porción de piperizina opcionalmente sustituida.

Esquema 23



55 Cmpd 23.2. A solución del compuesto 6.1 (1 mmol), compuesto 23.1 (1 mmol), y DIEA (1,3 mmol) en DMF (5 mL) se calentó hasta 100 °C por 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida (50% EtOAc/hexano hasta 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto 23.2 (81% de rendimiento) como una espuma amarilla.

60 Cmpd 23.3. El pH de una solución del compuesto 23.2 (0,8 mmol) y aldehído (0,8 mmol) en MeOH (5 mL) se ajustó hasta pH 6 por la adición en forma de gotas de HOAc. Se añadió cianoborohidruro de sodio (1,3 eq.), y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante la agitación. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se apagó con agua, y se concentró *al vacío* para producir un residuo que se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$, salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite, que se purificó posteriormente por TLC preparativa (1:1 EtOAc/hexano) para proporcionar 23,3 (100% de rendimiento).

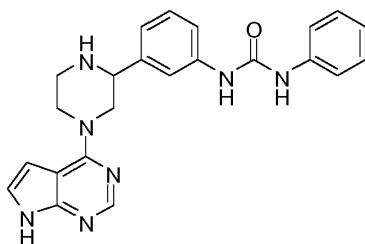
Cmpd 23.4. Una solución del compuesto 23.3 (0,8 mmol) y 10% Pd/C en MeOH (5 mL) se trató con una atmósfera de hidrógeno por 3h. La reacción solución se filtró a través de una columna de Celite®, y el solvente se removió para proporcionar el compuesto 23.4 como un aceite amarillo. Este material se usó sin purificación adicional.

Cmpd 23.6. A una solución del compuesto 23.4 (1 eq.) en THF (5 mL) se añadió fenil cloroformato (1,5 eq.) y DIEA (1,5 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a RT durante 1 h. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía rápida (30% EtOAc/hexanos) para dar (100% de rendimiento) una espuma amarilla, que se mezcló con anilina (1,2 eq.) y DIEA (1,2 eq.) en DMF (3 mL). La solución se calentó hasta 80 °C por 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, y el solvente se removió *al vacío* para producir un residuo, que se purificó por TLC preparativa (30% EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto 23.6 (60% de rendimiento) como un aceite amarillo.

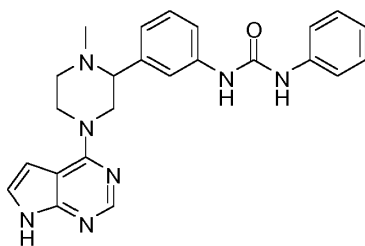
Cmpd 23.7. Una mezcla del compuesto 23.6 y 4 N HCl en dioxano (2 mL) se agitó a RT por 1h. El solvente se removió *al vacío* para proporcionar compuesto 23.8 como un sólido canela. Este material se usó sin purificación adicional.

Cmpd 124 (1-(3-(1-(2-hidroxiethyl)-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-yl)piperazin-2-yl)fenil)-3-(2-(pirrolidin-1-yl)fenil)urea). A una solución del compuesto 23.7 en MeOH (2 mL) y agua (1 mL) se añadió K₂CO₃ (6 eq.). La mezcla resultante se agitó a 70 °C por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se filtró y se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se purificó luego por columna C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetónitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 124. EIMS (*m/z*): 527 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 2,14 (*m*, 2 H), 2,44 (*t*, *J* = 11,49 Hz, 1 H), 2,74 (*m*, 1 H), 3,19 (*m*, 2 H), 3,39 (*m*, 4 H), 3,59 (*m*, 3 H), 4,62 (*m*, 1 H), 4,75 (*d*, *J* = 12,72 Hz, 1 H), 6,54 (*d*, *J* = 2,45 Hz, 1 H), 7,11 (*d*, *J* = 2,45 Hz, 1 H), 7,16 (*d*, *J* = 7,34 Hz, 1 H), 7,29 (*m*, 3 H), 7,44 (*m*, 3 H), 7,57 (*s*, 1 H), 8,12 (*s*, 1 H) ppm.

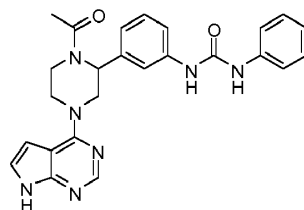
Mediante la elección apropiada del reactivo en la ruta sintética descrita en el Esquema 23, se sintetizaron los siguientes compuestos.



Cmpd 125 (1-(3-(4-(7H-pirrol[2,3-N]pirimidin-4-yl)piperazin-2-yl)fenil)-3-fenilurea). EIMS (*m/z*): 414 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 3,03 (*m*, 1 H), 3,19 (*m*, 2 H), 3,35 (*s*, 1 H), 3,88 (*dd*, *J* = 10,76, 2,45 Hz, 1 H), 4,78 (*dd*, *J* = 26,66, 12,96 Hz, 2 H), 6,60 (*d*, *J* = 3,42 Hz, 1 H), 7,02 (*t*, *J* = 7,34 Hz, 1 H), 7,16 (*m*, 2 H), 7,31 (*m*, 4 H), 7,44 (*d*, *J* = 8,31 Hz, 2 H), 7,56 (*s*, 1 H), 8,17 (*s*, 1 H) ppm.

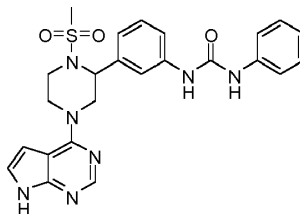


Cmpd 126 (1-(3-(1-Metil-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-yl)piperazin-2-yl)fenil)-3-fenilurea). EIMS (*m/z*): 428 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 2,13 (*s*, 3 H), 2,41 (*m*, 1 H), 3,10 (*d*, *J* = 10,76 Hz, 1 H), 3,20 (*m*, 1 H), 3,36 (*s*, 1 H), 3,44 (*m*, 1 H), 4,66 (*d*, *J* = 13,21 Hz, 1 H), 4,79 (*d*, *J* = 13,21 Hz, 1 H), 6,55 (*d*, *J* = 3,42 Hz, 1 H), 7,02 (*t*, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,13 (*d*, *J* = 4,40 Hz, 2 H), 7,31 (*m*, 3 H), 7,44 (*d*, *J* = 7,34 Hz, 3 H), 7,54 (*s*, 1 H), 8,15 (*s*, 1 H) ppm.

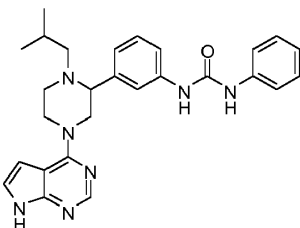


Cmpd 127 (1-(3-(1-acetil-4-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-yl)piperazin-2-yl)fenil)-3-fenilurea). EIMS (*m/z*): 456 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 2,18 (*m*, 3 H), 4,11 (*m*, 2 H), 4,30 (*m*, 2 H), 4,61 (*m*, 2 H), 5,53 (*d*, *J* = 117,38

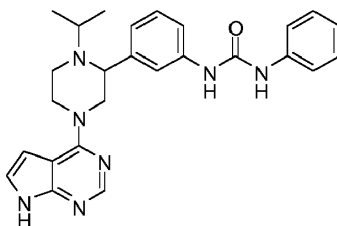
Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,02 (m, 2 H), 7,20 (t, $J = 7,58$ Hz, 1 H), 7,28 (m, 4 H), 7,39 (m, 2 H), 7,66 (d, $J = 28,86$ Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H) ppm.



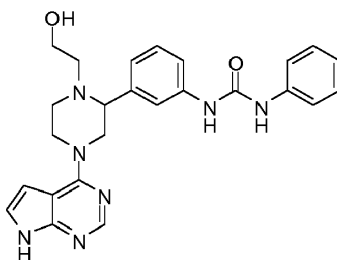
Cmpd 128 (1-(3-(1-(metilsulfonil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)fenil)-3-fenilurea). EIMS (m/z): 492 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,91 (m, 3 H), 3,86 (m, 1 H), 4,03 (m, 2 H), 4,33 (dd, $J = 14,18, 4,40$ Hz, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,83 (d, $J = 4,40$ Hz, 1 H), 5,28 (t, $J = 4,40$ Hz, 1 H), 6,90 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,02 (t, $J = 7,09$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 7,83$ Hz, 2 H), 7,31 (m, 6 H), 7,83 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H) ppm.



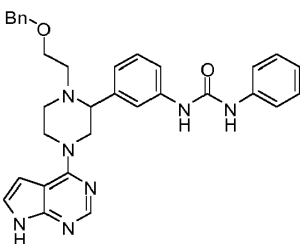
Cmpd 129 (1-(3-(1-isobutil-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)fenil)-3-fenilurea). EIMS (m/z): 470 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,82 (t, $J = 7,34$ Hz, 3 H), 0,90 (m, 3 H), 1,05 (m, $J = 6,85$ Hz, 1 H), 1,22 (d, $J = 7,34$ Hz, 2 H), 2,01 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 2,35 (m, $J = 6,36$ Hz, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 3,83 (d, $J = 9,29$ Hz, 2 H), 3,96 (d, $J = 3,91$ Hz, 1 H), 7,02 (m, 2 H), 7,28 (m, 5 H), 7,42 (m, 3 H), 7,58 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H) ppm.



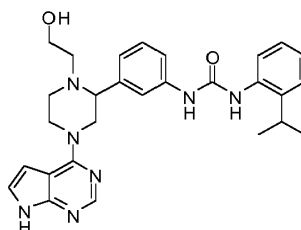
Cmpd 130 (1-(3-(1-isopropil-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)fenil)-3-fenilurea). EIMS (m/z): 456 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,25 (d, $J = 6,36$ Hz, 3 H), 1,37 (d, $J = 6,36$ Hz, 3 H), 3,47 (m, 2 H), 3,77 (d, $J = 12,72$ Hz, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 4,70 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 5,06 (d, $J = 15,16$ Hz, 1 H), 5,15 (d, $J = 14,18$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,02 (t, $J = 7,34$ Hz, 1 H), 7,28 (m, 4 H), 7,44 (m, 4 H), 7,99 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H) ppm.



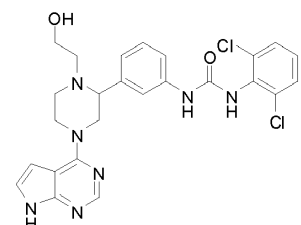
Cmpd 131 (1-(3-(1-(2-hidroxietil)-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)fenil)-3-fenilurea). EIMS (m/z): 458 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,66 (s, 4 H), 3,50 (m, 1 H), 3,73 (d, $J = 12,72$ Hz, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 3,98 (m, 2 H), 4,10 (d, $J = 13,21$ Hz, 1 H), 4,59 (d, $J = 10,76$ Hz, 1 H), 5,08 (m, 1 H), 6,82 (d, $J = 2,93$ Hz, 1 H), 7,04 (t, $J = 7,34$ Hz, 1 H), 7,29 (m, 3 H), 7,36 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H), 7,46 (m, 4 H), 7,95 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H) ppm.



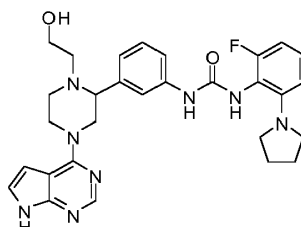
Cmpd 132 1-((R)-1-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-3-(fenilamino)pirrolidin-2-ona. EIMS (*m/z*): 548 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 3,17 (m, 1 H), 3,33 (m, 4 H), 3,46 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,77 (m, 1 H), 3,95 (m, 2 H), 4,50 (m, 3 H), 5,03 (m, 2 H), 7,03 (t, *J* = 7,09 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H), 7,29 (m, 6 H), 7,35 (s, 1 H), 7,44 (m, 3 H), 8,40 (s, 1 H) ppm.



Cmpd 133 (1-(3-(1-(2-hidroxietyl)-4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)fenil)-3-(2-isopropilfenil)urea). EIMS (*m/z*): 500 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,22 (d, *J* = 6,85 Hz, 6 H), 2,21 (m, 1 H), 2,97 (t, *J* = 11,98 Hz, 1 H), 3,15 (m, 4 H), 3,37 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,81 (d, *J* = 10,27 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J* = 13,21 Hz, 1 H), 4,72 (m, 2 H), 6,52 (m, 1 H), 7,10 (m, 5 H), 7,27 (t, *J* = 6,85 Hz, 2 H), 7,38 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 4,40 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J* = 11,74 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 9,29 Hz, 1 H) ppm.



Cmpd 134 (1-(2,6-Diclorofenil)-3-(3-(1-(2-hidroxietyl)-4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)fenil)urea). EIMS (*m/z*): 527 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 2,24 (m, 1 H), 3,00 (dd, *J* = 23,23, 11,00 Hz, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 3,30 (m, 4 H), 3,57 (m, 1 H), 3,88 (d, *J* = 10,76 Hz, 1 H), 4,62 (m, 1 H), 4,76 (dd, *J* = 26,17, 13,45 Hz, 1 H), 6,55 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,16 (d, *J* = 7,34 Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,42 (m, 3 H), 7,56 (s, 1 H), 8,13 (d, *J* = 11,74 Hz, 1 H) ppm.

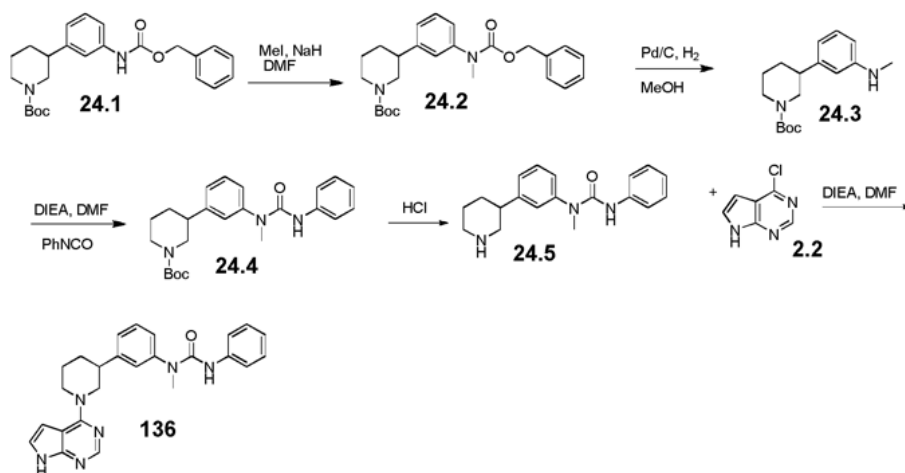


Cmpd 135 (1-(2-Fluoro-6-(pirrolidin-1-il)fenil)-3-(3-(1-(2-hidroxietyl)-4-(7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)fenil)urea). EIMS (*m/z*): 545 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 2,05 (s, 4 H), 3,07 (d, *J* = 13,69 Hz, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 3,48 (d, *J* = 11,25 Hz, 1 H), 3,54 (s, 4 H), 3,81 (m, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 4,35 (dd, *J* = 20,75, 11,49 Hz, 1 H), 5,08 (t, *J* = 16,63 Hz, 1 H), 6,80 (m, 2 H), 6,92 (d, *J* = 8,31 Hz, 1 H), 7,26 (dd, *J* = 16,87, 7,09 Hz, 2 H), 7,37 (d, *J* = 2,93 Hz, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H) ppm.

Ejemplo 24 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 24 muestra una síntesis ilustrativa de los compuestos que tienen un nitrógeno disustituido en la cadena lateral colgante. Ver también el compuesto 24 bajo el Esquema 8.

Esquema 24



Cmpd 24.2. A una solución de *tert*-butil 3-(3-(benciloxycarbonilamino) fenil)piperidina-1-carboxilato 24.1 (0,25 mmol) y MeI (1,1 eq.) en DMF (2 mL) se añadió NaH (1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a RT por 2 h. El solvente se removió *al vacío*, y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar compuesto 24.2. Este material se usó sin purificación adicional.

Cmpd 24.3. A una solución del compuesto 24.2 en MeOH (5 mL) se añadió 10% Pd/C. La mezcla resultante se agitó a RT por 3 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de a almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto 24.3 (100% de rendimiento). Este material se usó sin purificación adicional.

Cmpd 24.4. A una solución del compuesto 24.3 en DMF (2 mL) se añadió DIEA (1 eq.) y PhNCO (1 eq.). La mezcla resultante se agitó a RT por 1h. El solvente se removió *al vacío* y el residuo se purificó por TLC preparativa (30% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto 24.4 (85% de rendimiento).

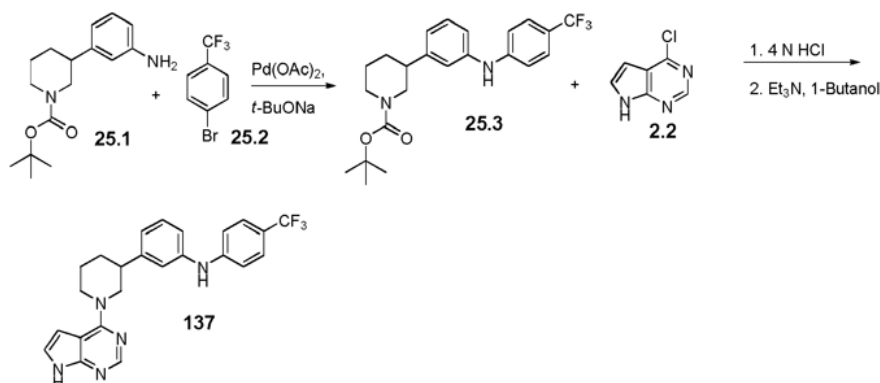
Cmpd 24.5. El compuesto 24.4 se trató con 4 N HCl (2 mL) y se agitó a RT durante 1h. El solvente se removió bajo presión reducida para producir compuesto 24.5, que se usó sin purificación adicional.

Cmpd 136 (1-(3-(1-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-1-metil-3-fenilurea). A una solución del compuesto 24.5 en DMF (2 mL) se añadió DIEA (3 eq.) y el compuesto 2.2 (1 eq.). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se purificó luego por columna C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 136. EIMS (*m/z*): 427 (*M*+1); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,89 (*m*, 1 H), 2,05 (*m*, 1 H), 2,18 (*d*, *J* = 11,74 Hz, 1 H), 3,05 (*m*, 1 H), 3,36 (*s*, 3 H), 3,56 (*m*, 2 H), 3,73 (*s*, 1 H), 4,73 (*d*, *J* = 12,23 Hz, 2 H), 6,86 (*d*, *J* = 3,42 Hz, 1 H), 7,03 (*t*, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,32 (*m*, 8 H), 7,49 (*m*, 1 H), 8,28 (*s*, 1 H) ppm.

Ejemplo 25 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 25 muestra una síntesis ilustrativa de los compuestos que tienen un nitrógeno disustituido con aril sustituido opcionalmente y/o heteroaril en la cadena lateral colgante.

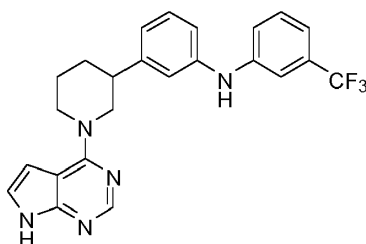
Esquema 25



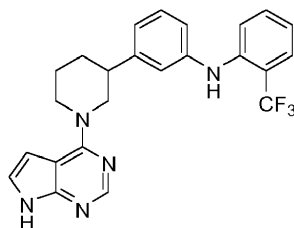
Cmpd 25.3 (*tert*-Butil 3-(3-(4-(trifluorometil)fenilamino)fenil)piperidina-1-carboxilato). Un frasco Schlenk secado en un horno se purgó con argón, se cargó con (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (0,02 g, 0,02 mmol), y se tapó con un septo de caucho. El frasco se purgó con argón y tolueno (1,7 mL, 16 mmol). La suspensión se calentó hasta 80 °C hasta que se disolvió todo el BINAP, se enfrió nuevamente hasta RT, y se trató con acetato de paladio (0,004 g, 0,02 mmol). La suspensión se agitó a RT (1 min) y se trató con ácido 3-(3-amino-fenil)-piperidina-1-carboxílico *tert*-butil éster (0,1 g, 0,4 mmol), 1-bromo-4-trifluorometilbenceno (0,081 g, 0,36 mmol), y *tert*-butóxido de sodio (0,052 g, 0,54 mmol) y se calentó en un baño de aceite a 80 °C por 24 h. La reacción se apagó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para producir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de columna (hexano en gradiente-EtOAc) para proporcionar el compuesto 25.2 como un sólido naranja (0,09 g, 59% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,40 (d, *J* = 8,69 Hz, 2H), 7,12–7,25 (m, 1H), 6,91–6,99 (m, 4H), 6,85 (d, *J* = 7,93 Hz, 1H), 2,49–2,73 (m, 3H), 1,88–2,02 (m, 1H), 1,69 (td, *J* = 2,64, 6,04 Hz, 1H), 1,45–1,60 (m, 3H), 1,34–1,44 (m, 9H). EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₃H₂₇N₂O₂ (M⁺1H) 421, encontró (M⁺-C₅H₉O₂) 321.

Cmpd 137 (3-(1-(7-*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-*N*-(4-(trifluorometil) fenil)anilina). A una solución de *tert*-butil 3-(3-(4-(trifluorometil) fenilamino) fenil)piperidina-1-carboxilato (0,09 g) en 1,4-dioxano (2 mL, 20 mmol) se añadió 4 N HCl en dioxano (0,2 mL, 1 mmol). La solución se agitó a RT por 24 h y se concentró *al vacío* para producir un sólido, que se trató posteriormente con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró *al vacío* para producir un aceite, que se usó en las etapas siguientes sin purificación adicional. El aceite que se disolvió en DMF (3 mL, 40 mmol) y se trató con 4-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidina (0,061 g, 0,40 mmol) y DIEA (0,2 mL, 1 mmol) y se calentó hasta 80 °C por 6 h. La reacción se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (2 × 5 mL), separó, secó Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El material crudo se purificó por columna de C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 137. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,31 Hz, 2H), 7,21–7,30 (m, 1H), 7,11 (br. s., 1H), 7,02 (d, *J* = 8,69 Hz, 4H), 6,87 (d, *J* = 7,55 Hz, 1H), 6,49 (br. s., 1H), 3,02–3,40 (m, 2H), 2,80 (t, *J* = 11,52 Hz, 1H), 2,10 (br. s., 1H), 2,00 (d, *J* = 12,84 Hz, 1H), 1,64–1,92 (m, 3H). EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₄H₂₃F₃N₅ (M+1H) 438, encontró 438.

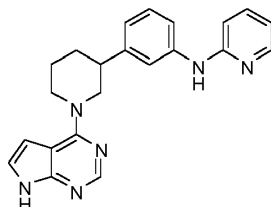
Al variar los reactivos según sea apropiado en la ruta sintética descrita en el Esquema 25, se sintetizaron los siguientes compuestos.



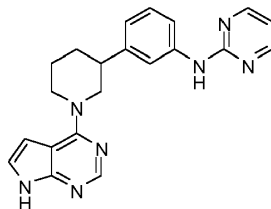
Cmpd 138 (3-(1-(7-*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)anilina). ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400 MHz): δ 8,56 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,38–7,47 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,25–7,30 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 3,76 Hz, 1H), 7,05–7,10 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,53 Hz, 1H), 4,76 (br. s., 2H), 3,07–3,18 (m, 2H), 2,69–2,78 (m, 1H), 1,99 (br. s., 1H), 1,79–1,89 (m, 3H), 1,56–1,68 (m, 1H). EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₄H₂₃F₃N₅ (M+1H) 438, encontró 438.



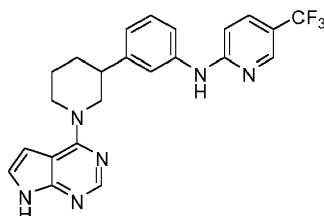
Cmpd 139 (*N*-(3-(1-(7-*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)anilina). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,18 Hz, 1H), 7,39–7,47 (m, 1H), 7,26–7,35 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 4,15 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,01–7,05 (m, 1H), 6,92–7,01 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 3,78 Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,34–3,43 (m, 2H), 2,80–2,95 (m, 1H), 2,08–2,17 (m, 1H), 1,90–2,05 (m, 2H), 1,74–1,90 (m, 1H). EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₄H₂₃F₃N₅ (M+1H) 438, encontró 438.



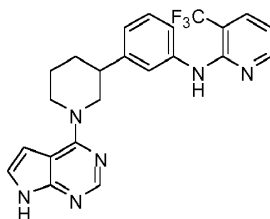
Cmpd 140 (N-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)piridin-2-amina). ^1H NMR ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 300 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,95–8,11 (m, 1H), 7,59–7,74 (m, 1H), 7,35–7,53 (m, 3H), 7,27 (t, $J = 7,74$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 7,55$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,31$ Hz, 1H), 6,73–6,83 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 12,46$ Hz, 2H), 3,25–3,51 (m, 2H), 2,72–2,96 (m, 1H), 1,77–2,09 (m, 3H), 1,67 (d, $J = 12,09$ Hz, 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6$ ($M+1\text{H}$) 371, encontró 371.



Cmpd 141 (N-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)pirimidin-2-amina). ^1H NMR ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ 8,48 (d, $J = 4,77$ Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,72–7,75 (m, 1H), 7,65–7,71 (m, 1H), 7,43–7,49 (m, 1H), 7,28 (t, $J = 7,91$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 4,77$ Hz, 1H), 4,65 (br. s., 2H), 3,43 (d, $J = 2,26$ Hz, 2H), 2,87 (br. s., 1H), 1,94–2,07 (m, 2H), 1,84–1,92 (m, 1H), 1,77 (br. s., 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_7$ ($M+1\text{H}$) 371, encontró 371.



Cmpd 142 (N-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina). ^1H NMR ($\text{d}^6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ 9,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,51–7,70 (m, 2H), 7,16–7,38 (m, 3H), 6,88–7,08 (m, 3H), 6,59 (d, $J = 1,76$ Hz, 1H), 4,76 (br. s., 2H), 3,19 (t, $J = 12,17$ Hz, 2H), 2,78 (br. s., 1H), 1,95–2,09 (m, 1H), 1,78–1,94 (m, 2H), 1,65 (d, $J = 12,55$ Hz, 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_6$ ($M+1\text{H}$) 439, encontró 439.

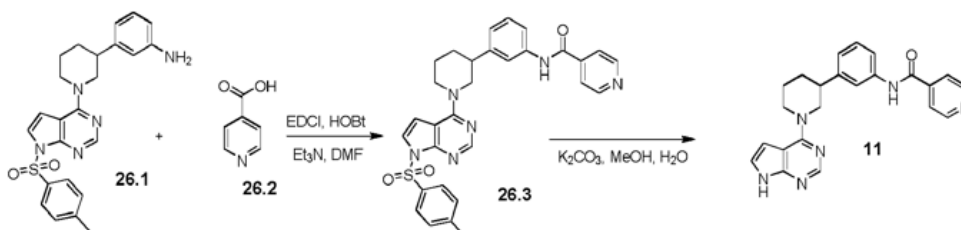


Cmpd 143 (N-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 5,67$ Hz, 2H), 7,24–7,32 (m, 1H), 7,15 (br. s., 1H), 7,09 (br. s., 1H), 7,04 (d, $J = 7,18$ Hz, 1H), 6,88–6,97 (m, 2H), 6,49 (br. s., 1H), 4,84 (br. s., 2H), 3,51–3,73 (m, 2H), 2,86 (br. s., 1H), 2,14 (d, $J = 12,09$ Hz, 1H), 1,98 (br. s., 1H), 1,68–1,93 (m, 2H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_6$ ($M+1\text{H}$) 439, encontró 439.

Ejemplo 26 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 26 muestra una síntesis ilustrativa de los compuestos que tienen una funcionalidad carboxamida en la cadena lateral colgante.

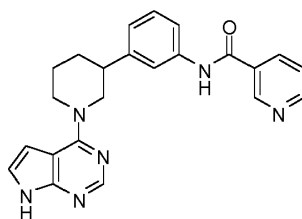
Esquema 26



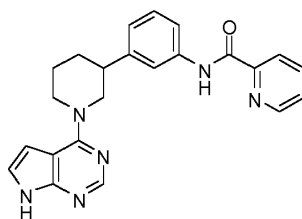
Cmpd 11 (N-(3-(1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)isonicotinamida). A una mezcla de ácido isonicotínico (13,8 mg, 0,112 mmol), DMF (1 mL, 0,01 mol), y 1-hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,11 mmol) se añadió N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto (32 mg, 0,17 mmol), 3-{1-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il}-fenilamina (50,0 mg, 0,112 mmol), y DIEA (39 μL , 0,22 mmol). La mezcla se agitó a RT durante 12 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, ac. NaHCO_3 , y ac. HCl conc. ac. Las fases

orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron *al vacío* para obtener un aceite, que se usó sin purificación adicional en la etapa subsecuente de desprotección. Una mezcla de *N*-(3-{1-[7-(tolueno-4-sulfonyl)-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il}-fenil)-isonicotinamida (61 mg, 0,11 mmol), K_2CO_3 (76 mg, 0,55 mmol), MeOH (2,0 mL, 0,049 mol), y agua (0,5 mL, 0,03 mol) se agitó a 65 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir un residuo. El residuo se introdujo en EtOAc, se lavó con agua, y se separó, y la fase orgánica se concentró *al vacío*. El material crudo se purificó por columna C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 11. ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,71 (br. s., 1H), 10,57 (s, 1H), 8,83 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 6,06$ Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,43–7,55 (m, 1H), 7,39 (t, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 6,86 (br. s., 1H), 4,66 (d, $J = 11,12$ Hz, 2H), 3,45 (t, $J = 12,63$ Hz, 2H), 2,82–3,05 (m, 1H), 1,64–2,13 (m, 4H).

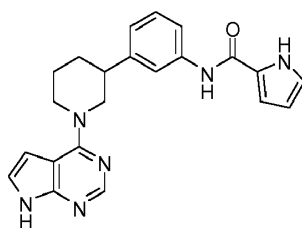
Al variar los reactivos según sea apropiado en la ruta sintética descrita en el Esquema 26, se sintetizaron los siguientes compuestos.



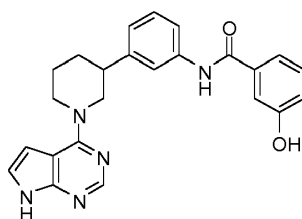
Cmpd 12 (*N*-(3-(1-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)nicotinamida). ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,74 (br. s., 1H), 10,51 (s, 1H), 9,14 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J = 4,55$ Hz, 1H), 8,29–8,47 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,57–7,74 (m, 2H), 7,48 (br. s., 1H), 7,38 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 6,87 (br. s., 1H), 4,66 (d, $J = 10,61$ Hz, 2H), 3,46 (t, $J = 12,38$ Hz, 2H), 2,84–3,06 (m, 1H), 1,65–2,14 (m, 5H).



Cmpd 13 (*N*-(3-(1-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)picolinamida). ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,63 (br. s., 1H), 10,62 (s, 1H), 8,75 (d, $J = 5,56$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 8,04–8,13 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 9,10$ Hz, 1H), 7,65–7,74 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 6,84 (br. s., 1H), 4,59–4,74 (m, 2H), 3,34–3,50 (m, 2H), 2,85–2,98 (m, 1H), 1,84–2,10 (m, 3H), 1,65–1,84 (m, 1H).



Cmpd 14 (*N*-(3-(1-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-1H-pirrol-2-carboxamida). ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,56 (br. s., 1H), 10,73 (s, 1H), 9,05 (d, $J = 5,05$ Hz, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70–7,85 (m, 2H), 7,29–7,53 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 6,82 (br. s., 1H), 4,56–4,82 (m, 2H), 3,42 (t, $J = 12,13$ Hz, 2H), 2,79–3,01 (m, 1H), 1,62–2,14 (m, 4H).

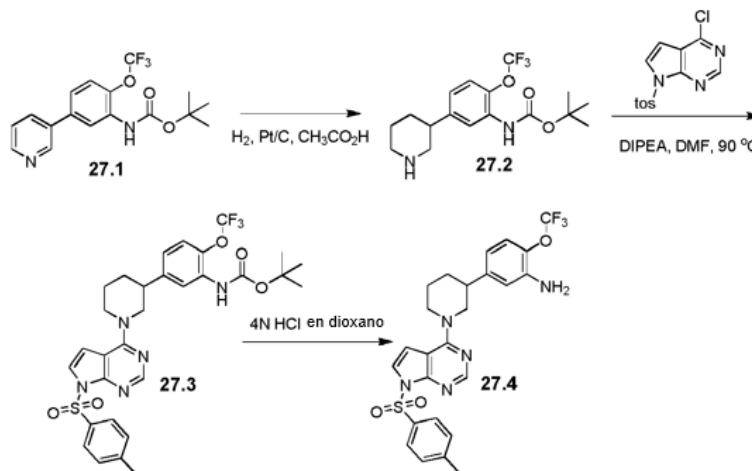


Cmpd 15 (*N*-(3-(1-(7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)fenil)-3-hidroxibenzamida). ^1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 12,54 (br. s., 1H), 10,51 (s, 1H), 8,15–8,49 (m, 4H), 7,98 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H), 7,75–7,86 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 9,10$ Hz, 1H), 7,26–7,52 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 7,58$ Hz, 1H), 6,81 (br. s., 1H), 4,69 (d, $J = 13,14$ Hz, 2H), 3,40 (t, $J = 12,13$ Hz, 2H), 2,80–3,05 (m, 1H), 1,81–2,14 (m, 3H), 1,61–1,82 (m, 1H).

Ejemplo 27 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 27 muestra una síntesis ilustrativa de los reactivos útiles para preparar los compuestos que tienen una funcionalidad carboxamida en la cadena lateral colgante.

Esquema 27



Una botella Parr se cargó con ácido (5-piridin-3-il-2-trifluorometoxi-fenil)-carbámico tert-butil éster (425 mg, 0,00120 mol) y AcOH (15 mL, 0,26 mol). El nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla por varios minutos con agitación antes de que se añadió 5 % Pt/C (425 mg, 0,0336 mol), y la botella se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (413685 Pa (60 psi)) por 24 h. La mezcla se filtró, y el solvente se concentró *al vacío* para obtener un residuo, que se trituró con sat. NaHCO₃ sat. El compuesto resultante se extrajo en EtOAc y se lavó con ac. NaHCO₃ ac., se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite, que se usó sin purificación adicional.

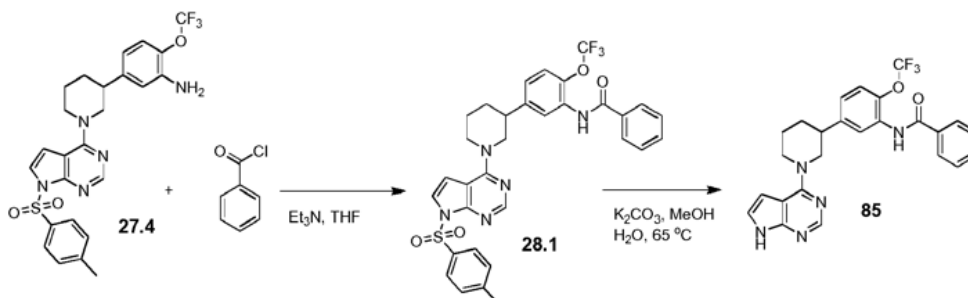
Una solución de ácido (5-piperidin-3-il-2-trifluorometoxi-fenil)-carbámico tert-butil éster (316,0 mg, 0,877 mmol), 4-cloro-7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (270 mg, 0,88 mmol), y DIEA (305 µL, 1,75 mmol) en DMF (3,0 mL, 0,039 mol) se calentó a 90 °C por 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, dil. ácido cítrico, y NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se purificó por cromatografía rápida para producir el compuesto indicado, que se usó sin purificación adicional.

Una mezcla de ácido (5-{1-[7-(tolueno-4-sulfonil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-piperidin-3-il}-2-trifluorometoxi-fenil)-carbámico tert-butil éster (456 mg, 0,722 mmol) y 4 N de HCl en 1,4-dioxano (4 mL, 0,02 mol) se agitó a RT por 4 h. La mezcla de reacción se concentró hasta volumen reducido y se trituró con NaHCO₃ sat. El compuesto resultante se extrajo en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. y agua. Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar el compuesto 27.4, que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 28 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 28 muestra una síntesis ilustrativa de los compuestos que tienen una funcionalidad carboxamida en la cadena lateral colgante. Mediante el uso de reactivos tales como aquellos preparados mediante el Esquema 27, la aducción con, por ejemplo, el haluro de ácido, y la desprotección pueden obtenerse fácilmente los compuestos descritos en la presente descripción.

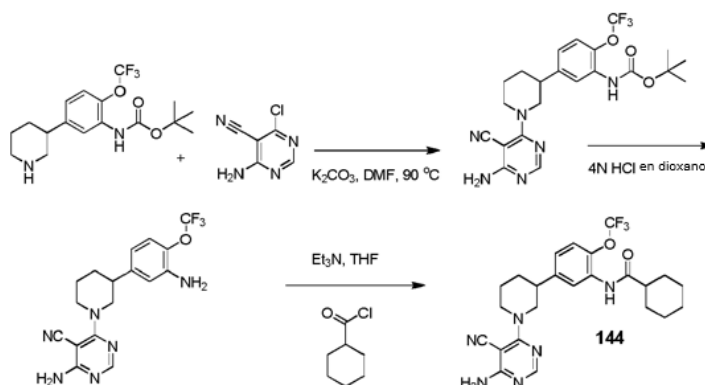
Esquema 28



Ejemplo 29 (Ejemplo de referencia)

El Esquema 29 muestra unas rutas sintéticas alternativas para una funcionalidad carboxamida en la cadena lateral colgante.

Esquema 29

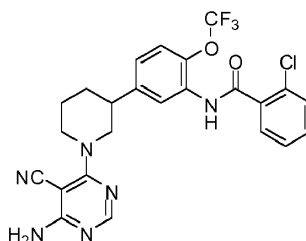


Cmpd 144 (*N*-(5-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexanocarboxamida). Una solución de ácido (5-piperidin-3-il-2-trifluorometoxi-fenil)-carbámico tert-butil éster (240 mg, 0,65 mmol), 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (101 mg, 0,653 mmol), y K_2CO_3 (180 mg, 1,3 mmol) en DMF (5 mL, 0,06 mol) se calentó hasta 90 °C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera, $NaHCO_3$ ac., y ácido cítrico diluido. La solución orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un residuo, que se purificó por cromatografía rápida (EtOAc/gradiente de hexanos).

Una mezcla de ácido {5-[1-(6-amino-5-ciano-pirimidin-4-il)-piperidin-3-il]-2-trifluorometoxi-fenil}-carbámico tert-butil éster (120,0 mg, 0,251 mmol) y 4 N HCl en 1,4-dioxano (4 mL, 0,02 mol) se agitó por 2 h. La solución se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con $NaHCO_3$ sat. La mezcla se extrajo en EtOAc, y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ ac., salmuera, se secó (Na_2SO_4) se filtró y se concentró bajo presión reducida. Este material se usó sin purificación adicional.

A una mezcla de 4-amino-6-[3-(3-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-piperidin-1-il]-pirimidina-5-carbonitrilo (40,1 mg, 0,106 mmol), DIEA (37 μ L, 0,21 mmol), y THF (3 mL, 0,04 mol) a RT se añadió cloruro de ciclohexanocarbonilo (14 μ L, 0,10 mmol). Después de 4 h, la mezcla de reacción se concentró *al vacío*. El residuo se introdujo en EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ ac., ácido cítrico diluido, y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró *al vacío*. El material crudo se purificó por columna de C_{18} de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 144. 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 9,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,41–7,66 (m, 1H), 7,27–7,41 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 2,26, 8,53 Hz, 1H), 4,51–4,74 (m, 2H), 3,13 (t, J = 12,17 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 3,51 Hz, 1H), 1,52–2,04 (m, 10H), 1,07–1,50 (m, 5H).

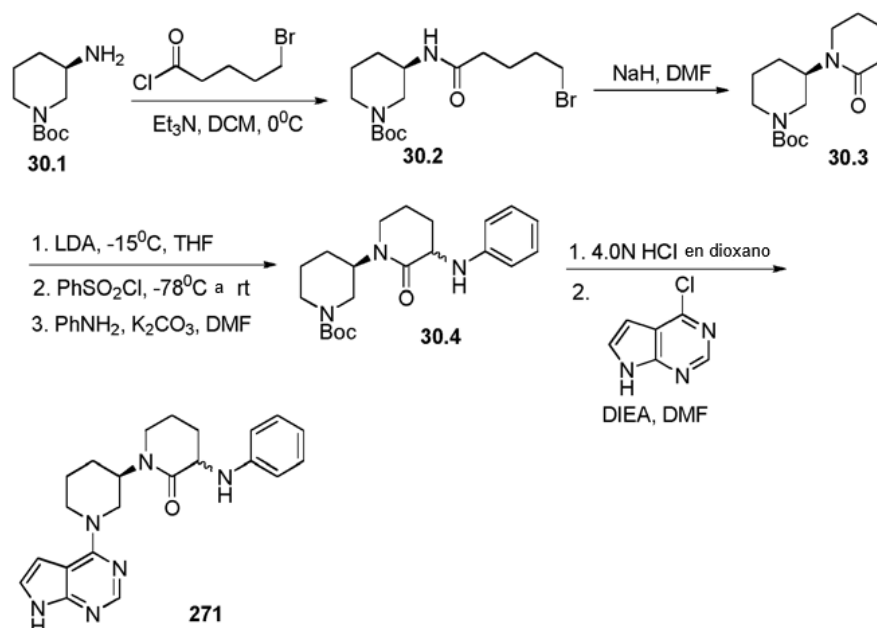
Al variar los reactivos según sea apropiado en la ruta sintética descrita en el Esquema 29, se sintetizaron los siguientes compuestos.



N-(5-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-il)piperidin-3-il)-2-(trifluorometoxi)fenil)-2-clorobenzamida. 1H NMR (d^6 -DMSO, 400 MHz): δ 10,37 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,36–7,64 (m, 6H), 7,32 (dd, J = 2,01, 8,53 Hz, 1H), 4,63 (br. s., 2H), 3,02–3,29 (m, 2H), 2,88 (br. s., 1H), 2,00 (br. s., 1H), 1,84 (br. s., 2H), 1,65 (br. s., 1H).

Ejemplo 30

Esquema 30



(R)-tert-butyl 3-(5-bromopentanamido)piperidine-1-carboxilato. A una solución de 30.1 (10 mmol) y Et₃N (12 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) fue el 5-bromovaleril cloruro (11 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C por 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL), se lavó con NaHCO₃, ac. sat. NH₄Cl, y salmuera respectivamente. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un residuo que se purificó por cromatografía de columna (gradiente Hexano-EtOAc) para dar el compuesto 30.2.

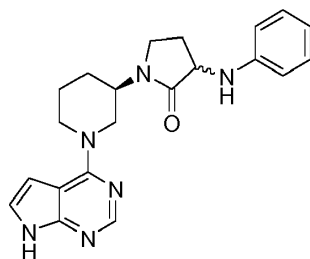
(R)-tert-butyl 2-oxo-1,3'-bipiperidine-1'-carboxilato. Una solución de 30.2 (5 mmol) en DMF (25 mL) se trató con NaH (60% en aceite mineral, 5,5 mmol) a RT. Después de agitar a RT por 24 h, la mezcla de reacción se apagó después de la adición de NH₄Cl (300 µL) ac. sat. El solvente se removió *al vacío* para producir un residuo que se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc varias veces. Los extractos se combinaron y se lavaron con NaHCO₃, ac. sat. NH₄Cl ac. sat., y salmuera, respectivamente. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para dar un residuo que se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, gradiente EtOAc en hexano) para dar el compuesto 30.3.

(3'R)-tert-butyl 2-oxo-3-(fenilamino)-1,3'-bipiperidine-1'-carboxilato. A una solución de 30.3 (3 mmol) en THF (12 mL) se añadió LDA (2,0 M en heptano/THF/etilbenceno, 4,5 mmol) a -15 °C. Después de agitar a -15 °C por 1 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y posteriormente, se añadió una solución de fenil sulfonil cloruro (4,5 mmol) en THF (3 mL). La mezcla resultante se calentó lentamente hasta RT. Después de la agitación a RT toda la noche, la reacción se apagó al adicionar varios mililitros de sat. ac. NaHCO₃ ac. sat. y luego se concentró *al vacío* para producir un residuo. El residuo se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL × 4). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con NaHCO₃, ac. sat. NH₄Cl, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío*. El residuo que se disolvió en DMF (10 mL) y se trató con anilina (3 mmol), K₂CO₃ (6 mmol), LiBr (6 mmol) a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir un residuo que se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc varias veces. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *al vacío* para producir un aceite que se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice gradiente EtOAc en hexano) para dar el compuesto 30.4.

(3'R)-3-(fenilamino)-1'-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. A una solución de 30.4 en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió 4 N HCl en dioxano (10 mmol). La solución se agitó por 2 h, se apagó con la adición de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró *al vacío* para producir un aceite. El aceite que se disolvió en DMF (4 mL) se trató con DIEA (6 mmol) y 4-cloropirroló[2,3-d]pirimidina (1 mmol) y se calentó hasta 100 °C por 4 h. La solución se enfrió hasta RT se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para producir un aceite que se purificó por columna C 18 de cromatografía de fase inversa y 10% acetronitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 271. EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₂H₂₆N₆O (*M*⁺+1) 391,48, encontró 391,30; ¹H NMR (d⁶-DMSO, 400MHz) δ 12,54 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,59 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,41 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,81 ~1,95 (m, 6H), 1,66 (m, 2H) ppm.

5

10

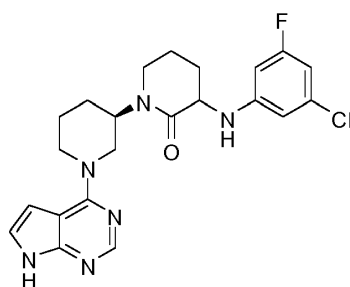


15

1-((R)-1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-3-(fenilamino)pirrolidin-2-ona. El compuesto 270 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 271 usando cloruro de 4-bromobutirilo en lugar de cloruro de 5-bromovalerilo. EIMS (m/z): calcd. para $C_{21}H_{24}N_6O$ (M^++1) 377,20, encontró 377,35; 1H NMR (d^6 -DMSO, 400MHz) δ 12,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,23–3,51 (m, 5H), 1,67–1,91 (m, 6H) ppm.

20

25

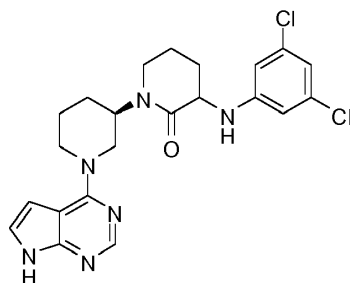


30

(3'R)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1'-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 275 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 271 usando 3-cloro-5-fluoroanilina en lugar de anilina. EIMS (m/z): calcd. para $C_{22}H_{24}ClFNaO$ (M^++1) 443,9, encontró 443,9; 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,01 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,27 – 6,42 (m, 1H), 4,64 – 4,78 (m, 2H), 4,40 (br. s., 1H), 3,42 – 3,62 (m, 2H), 2,99 – 3,14 (m, 1H), 2,76 – 2,88 (m, 1H), 2,33 (br. s., 1H), 2,07 – 2,21 (m, 2H), 1,87 – 2,03 (m, 4H), 1,66 – 1,79 (m, 2H).

35

40



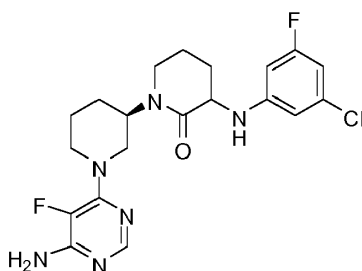
45

50

(3'R)-3-(3,5-Dicloro-fenilamino)-1'-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 276 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 271 usando 3,5-dicloroanilina en lugar de anilina. EIMS (m/z): calcd. para $C_{22}H_{24}Cl_2NaO$ (M^++1) 459,2, encontró 459,3; 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,30 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 4,66 (br. s., 1H), 4,49 (br. s., 1H), 4,11 (s, 1H), 3,50 (br. s., 2H), 2,28 (br. s., 1H), 2,04 – 2,14 (m, 1H), 1,89 – 2,04 (m, 2H), 1,66 – 1,86 (m, 2H).

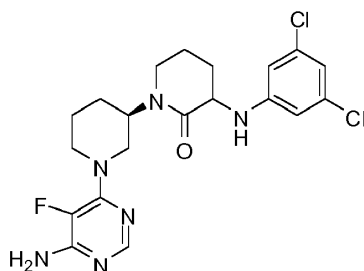
55

60



65

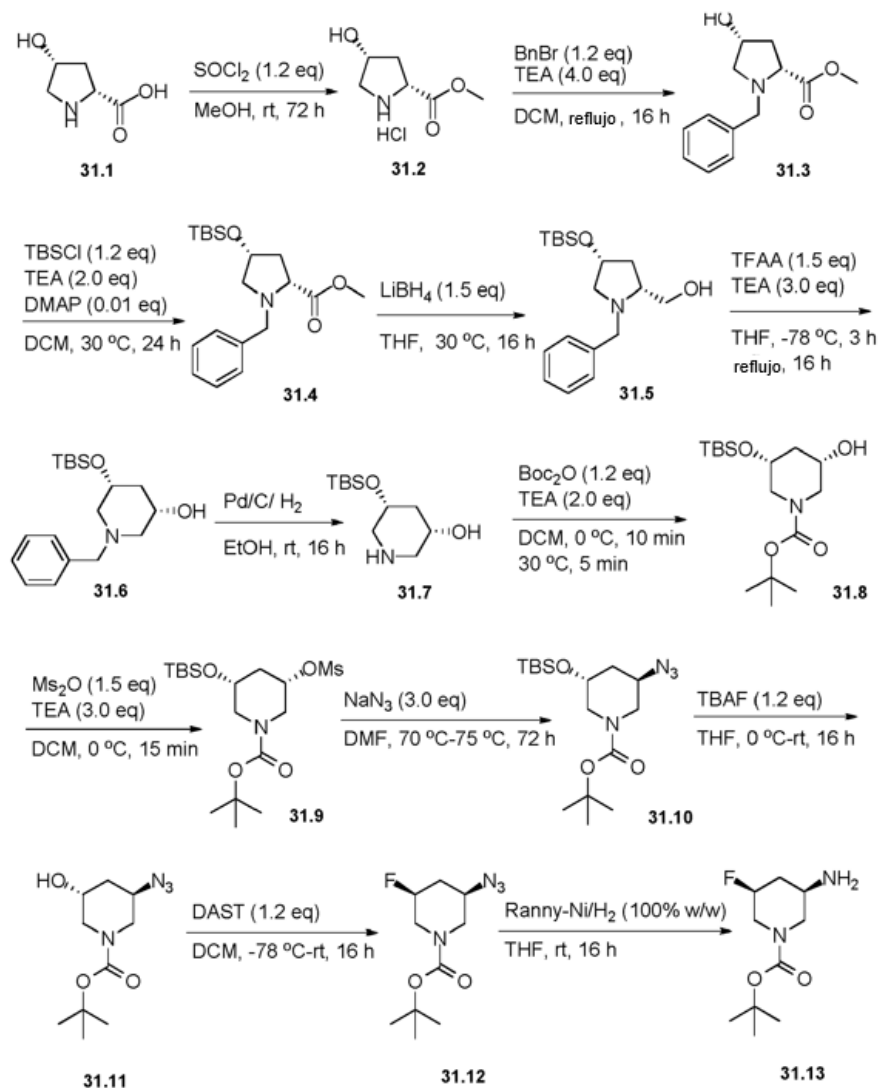
(3'R)-1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 277 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 275 usando 6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina en lugar de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina. EIMS (m/z): calcd. para $C_{22}H_{24}F_2ClNaO$ (M^++1) 437,1, encontró 437,1; 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,24 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 4,26 (br. s., 3H), 3,88 – 4,02 (m, 1H), 3,25 – 3,41 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,12 (br. s., 1H), 1,84 (br. s., 5H), 1,60 (br. s., 2H).



(3'R)-1'-(6-amino-5-fluoropyrimidin-4-yl)-3-(3,5-dichlorophenylamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 278 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 276 usando 6-cloro-5-fluoropyrimidin-4-amina en lugar de 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina. EIMS (m/z): calcd. para $C_{22}H_{24}FCl_2N_6O$ ($M^+ + 1$) 454,1, encontró 454,1; 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,89 – 7,91 (m, 1H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 6,49 – 6,52 (m, 2H), 6,46 – 6,49 (m, 1H), 4,37 – 4,46 (m, 2H), 4,20 – 4,32 (m, 1H), 3,93 – 4,00 (m, 1H), 3,25 – 3,42 (m, 3H), 3,10 – 3,18 (m, 2H), 2,89 – 2,99 (m, 1H), 2,09 – 2,19 (m, 1H), 1,76 – 1,92 (m, 7H), 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 31

Esquema 31



(2R,4R)-Metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato hidrocloreto. A una solución de ácido (2R,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico 31.1 (1,0 eq) en MeOH (31 eq) a 0 °C se añadió $SOCl_2$ (1,2 eq) en forma de gotas. La solución de reacción se agitó a RT durante 72 horas. La mezcla resultante se concentró *al vacío* para producir el compuesto 31.2 (90% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS (m/z): 146,0 [$M+H$] $^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,44 (d, J

= 6,8 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,03–3,00 (m, 1H), 2,30–2,23 (m, 1H), 2,14–2,09 (m, 1H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H).

(2R,4R)–metil 1–bencil–4–hidroxipirrolidina–2–carboxilato. A una solución de (2R,4R)–metil 4–hidroxipirrolidina–2–carboxilato 31.2 (1,0 eq.) y TEA (4,0 eq.) en DCM (25 eq.) a RT se añadió BnBr (1,2 eq.). Después de que se completó la adición, la reacción solución se calentó hasta reflujo por 16 h. Después de enfriar hasta RT, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 (10 mL x 2) ac. sat. y agua (10 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó *al vacío* para producir un residuo que se purificó a través de una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc, 2:1) para obtener el compuesto deseado 31.3, (81% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z 236,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(2R,4R)–Metil 1–bencil–4–(tert–butildimetilsililoxi)pirrolidina–2–carboxilato. A una solución de (2R,4R)–metil 1–bencil–4–hidroxipirrolidina–2–carboxilato 31.3 (1,0 eq.) y TEA (2,0 eq.) en DCM (15 eq.) a RT se añadió TBSCl (1,2 eq.) en pequeñas porciones seguido por la adición de DMAP (0,01 eq.). La mezcla de reacción se calentó hasta 30 °C por 24 h, se enfrió hasta RT, se lavó con NaHCO_3 (2 x 10 mL) ac. sat. y agua (2 x 10 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío para producir un residuo que se purificó a través de una columna de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc, 40:1) para producir 31.4 (78% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS m/z 350,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,31–7,22 (m, 5H), 4,35–4,32 (bs, 1H), 3,95 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,62 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,95–2,92 (m, 1H), 2,71–2,67 (m, 1H), 2,42–2,35 (m, 1H), 2,01–1,95 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), –0,01 (s, 6H).

((2R,4R)–1–bencil–4–(tert–butildimetilsililoxi)pirrolidin–2–il)metanol. A una solución de (2R,4R) metil 1–bencil–4–(tert–butildimetilsililoxi) pirrolidina–2–carboxilato 31.4 (1,0 eq.) en THF seco (25 eq.) a 0 °C se añadió LiBH_4 (1,5 eq.) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30 min y se calentó hasta 30 °C por 16 h. La reacción se apagó después de la adición de solución de NaHCO_3 (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL * 3). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de NaHCO_3 ac. y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (gradiente éter de petróleo/EtOAc, 10:1, y DCM/MeOH, 20:1) para obtener el compuesto deseado 31.5 (73% de rendimiento), como un aceite amarillo. LCMS m/z 322,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,35–7,25 (m, 5H), 4,26 (bs, 1H), 4,03 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,48–3,40 (m, 2H), 2,90–2,85 (m, 2H), 2,45–2,42 (m, 1H), 2,25–2,17 (m, 1H), 1,90–1,84 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), –0,01 (s, 6H).

(3S,5R)–1–bencil–5–(tert–butildimetilsililoxi)piperidin–3–ol. A una solución de ((2R,4R)–1–bencil–4–(tert–butildimetilsililoxi) pirrolidin–2–il) metanol 31.5 (1,0 eq.) en THF seco (135 eq.) a –78 °C se añadió TFAA (1,5 eq.) lentamente. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura por otras 3 h. A la mezcla de reacción se añadió TEA (3,0 eq.) en forma de gotas y se agitó por otros 15 min a –78 °C. La solución de reacción se calentó luego hasta reflujo por 16 h. Después de enfriar hasta RT, 4 M NaOH (10 mL) se añadió y agitó a RT por 1 h, se extrajo con EtOAc (10 mL * 3), se lavó con NaOH ac. y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (gradiente éter de petróleo/EtOAc = 20:1, y DCM/MeOH = 40:1, 30:1, y 20:1) para producir 31.6 (100% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z 322,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,32–7,17 (m, 5H), 3,91 (bs, 1H), 3,80 (bs, 1H), 3,63 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,62–2,45 (m, 2H), 2,42–2,39 (m, 1H), 2,28–2,24 (m, 1H), 1,72 (bs, 2H), 0,84 (s, 9H), –0,001 (s, 3H), –0,06 (s, 3H).

(3S,5R)–5–(tert–Butildimetilsililoxi)piperidin–3–ol. A una solución de (3S,5R)–1–bencil–5–(tert–butildimetilsililoxi)piperidin–3–ol 31.6 (1,0 eq.) en EtOH (50 eq.) se añadió Pd/C (20% w/w) y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se agitó a RT por 16 h, se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto 31.7 (90% de rendimiento) como una goma amarilla. LCMS m/z 232,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,78 (bs, 1H), 3,60 (bs, 1H), 2,84–2,80 (m, 1H), 2,72–2,66 (m, 3H), 1,85–1,80 (m, 1H), 1,75–1,70 (m, 1H), 0,81 (s, 9H), –0,02 (s, 3H), –0,06 (s, 3H).

(3R,5 S)–tert–butil 3–(tert–butildimetilsililoxi)–5–hidroxipiperidina–1–carboxilato. A una solución de (3S,5R)–5–(tert–butildimetilsililoxi)piperidin–3–ol 31.7 (1,0 eq.) y TEA (2,0 eq.) en DCM (27 eq.) a 0 °C se añadió una solución de Boc_2O (1,2 eq.) en DCM (4 eq.). Después de agitar por 15 min a 0 °C, la solución se calentó hasta 30 °C por otros 5 min, se enfrió hasta RT, se lavó con agua (10 mL x 3) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto 31.8 (100% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z 332,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,90–3,65 (m, 4H), 3,15–2,85 (m, 2H), 1,82–1,62 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,79 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), –0,001 (s, 3H).

(3R,5S)–tert–Butil 3–(tert–butildimetilsililoxi)–5–(metilsulfoniloxi) piperidina–1–carboxilato. A una solución de (3R,5S)–tert–butil 3–(tert–butildimetilsililoxi)–5–hidroxipiperidina–1–carboxilato 31.8 (1,0 eq.) y TEA (3,0 eq.) en DCM (80 eq.) a 0 °C se añadió Ms_2O (1,5 eq.) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a 0 °C por 15 min, se lavó con agua (30 mL x 3) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *al vacío* para producir el compuesto deseado 31.9 (100% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z 410,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,48–4,42 (m, 1H), 4,21–4,18 (m, 1H), 4,15–3,82 (m, 1H), 3,60–3,55 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,51–2,32 (m, 2H), 1,61–1,52 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,83 (s, 9H), –0,001 (s, 6H).

(3R,5R)-*tert*-Butil 3-azido-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato. A una solución de (3R,5S)-*tert*-butil 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(metilsulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato 31.9 (1,0 eq.) en DMF seco (63 eq.) a RT se añadió NaN_3 (3,0 eq.) en pequeñas porciones. La mezcla se calentó hasta 70 °C por 72 h. Después de enfriar hasta RT, la reacción se diluyó con solución NaHCO_3 ac. sat. (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con sat. ac. solución NaHCO_3 y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (gradiente éter de petróleo/EtOAc = 40:1, 30:1, y 20:1) para proporcionar el compuesto 31.10 (69% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z 257,0 $[\text{M}-\text{BOC}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,85 (bs, 1H), 3,72 (bs, 1H), 3,47–3,32 (m, 2H), 3,20–3,06 (m, 2H), 1,80–1,60 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,80 (s, 9H), –0,01 (s, 6H).

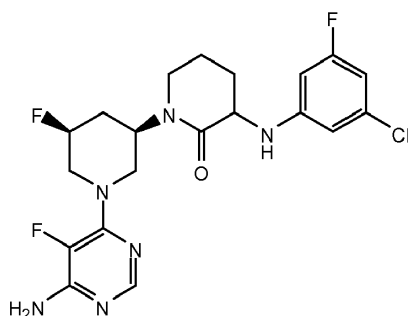
(3R,5R)-*tert*-butil 3-azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato. A una solución de (3R,5R)-*tert*-butil 3-azido-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)piperidina-1-carboxilato 31.10 (1,0 eq.) en THF (100 eq.) a 0 °C se añadió una solución de TBAF (1,2 eq.) en THF (10 mL). La solución de reacción se agitó a RT por 16 h y se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (gradiente éter de petróleo/EtOAc = 20:1, 10:1, 3:1, y 2:1) para proporcionar el compuesto 31.11 (92% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS m/z 265,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,06–4,02 (m, 1H), 3,87–3,82 (m, 1H), 3,63–3,20 (m, 4H), 2,42 (bs, 1H, –OH), 1,97–1,93 (m, 1H), 1,83–1,77 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

(3R,5S)-*tert*-butil 3-azido-5-fluoropiperidina-1-carboxilato. A una solución de (3R,5R)-*tert*-butil 3-azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato 31.11 (1,0 eq.) en DCM seco (85 eq.) a –78 °C se añadió DAST (1,2 eq.) lentamente. La solución de reacción se agitó a –78 °C por 2,0 h y a RT por 16 h solución NaHCO_3 ac. sat. (20 mL) se añadió a esta solución; la capa orgánica se lavó con solución de NaHCO_3 ac. y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó a través de una columna de gel de sílice (gradiente Petroleum/EtOAc = 50:1, 40:1 y 30:1) para producir el compuesto deseado 31.12 (40% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS m/z 189,0 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,81 (d, J = 46,8 Hz, 1H), 4,21–3,86 (m, 2H), 3,84–3,77 (m, 1H), 3,40–2,70 (m, 2H), 2,33–2,25 (m, 1H), 1,82–1,60 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

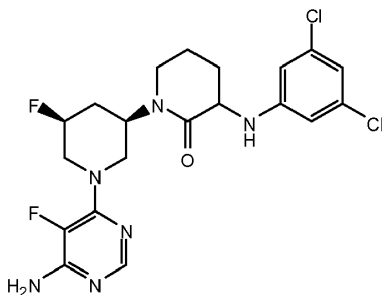
(3R,5S)-*tert*-Butil 3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato. A una solución de (3R,5S)-*tert*-butil 3-azido-5-fluoropiperidina-1-carboxilato 31.12 (1,0 eq.) en THF (20 eq.) a RT se añadió Raney-Ni (100% p/p). La mezcla se enjuagó con H_2 por 2 veces, se agitó a RT por 16 h, y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para obtener el producto crudo, que se trituró con éter de petróleo para producir el compuesto deseado 31.13, (76% de rendimiento), como un sólido blanco. LCMS m/z 163,1 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$, y 219,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,83 (d, J = 37,6 Hz, 1H), 4,03–3,97 (m, 1H), 3,96–3,86 (m, 1H), 2,96–2,88 (m, 1H), 2,80 (bs, 1H), 2,46–2,29 (m, 1H), 2,07–2,01 (bs, 1H), 1,51 (s, 2H, –NH₂), 1,39 (s, 9H), 1,36–1,23 (m, 1H).

(3'R,5'S)-*tert*-Butil 5'-fluoro-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A una solución de (3R,5S)-*tert*-butil 3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato 31.13 (1 eq.) y trietilamina (2 eq.) en DCM (235 eq.) se añadió 5-bromo-pentanoil cloruro (1,2 eq.) durante 10 min a 0 °C. La solución se dejó calentar hasta RT y se agitó por 2 h. La reacción se apagó después de la adición de agua, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 mL), se secó y se concentró *al vacío* para producir un aceite claro. El crudo amida se disolvió en THF (110 eq.) y se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 5 eq.) a 0 °C. La solución se dejó calentar hasta RT y se calentó hasta reflujo por 3 h, se enfrió hasta RT y se diluyó con MeOH (5 mL) y agua/EtOAc (50 eq.). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró *al vacío* para producir un aceite que se purificó por cromatografía de columna (hexano en gradiente:EtOAc) para producir el compuesto deseado 31.14 (60% de rendimiento).

(3'R,5'S)-*tert*-butil 3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-5'-fluoro-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A una solución de (3'R,5'S)-*tert*-butil 5'-fluoro-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato 31.14 (1 eq.) en PhCH_3 (35 eq.) a 0 °C se añadió TMSCl (2 eq.) y TMEDA (3 eq.). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min y se trató con I_2 (1 eq.). La reacción se dejó calentar hasta RT durante agitación por 2 h, se apagó después de la adición de solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ sat. (5 mL) y EtOAc (20 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío* para producir un aceite amarillo. El material crudo que se disolvió THF (6 mL) se añadió en forma de gotas a una solución de 3-cloro-5-fluorofenilamina (1,2 eq.) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral 2 eq.) en THF (30 eq.) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó por 2 h, se apagó después de la adición de agua y EtOAc (1:1, 40 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró *al vacío* para producir un aceite que se purificó por cromatografía de columna (hexano en gradiente-EtOAc) para proporcionar el compuesto 31.15. LCMS m/z 388 $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]$. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 6,40 – 6,47 (m, 1 H), 6,34 – 6,40 (m, 1 H), 6,15 – 6,24 (m, 1 H), 5,08 – 5,17 (m, 1 H), 4,74 – 4,82 (m, 2 H), 3,70 – 3,82 (m, 1 H), 3,16 – 3,44 (m, 5 H), 2,30 – 2,58 (m, 3 H), 2,09 – 2,24 (m, 2 H), 1,91 – 2,02 (m, 2 H), 1,71 – 1,86 (m, 4 H), 1,55 (s, 9 H).



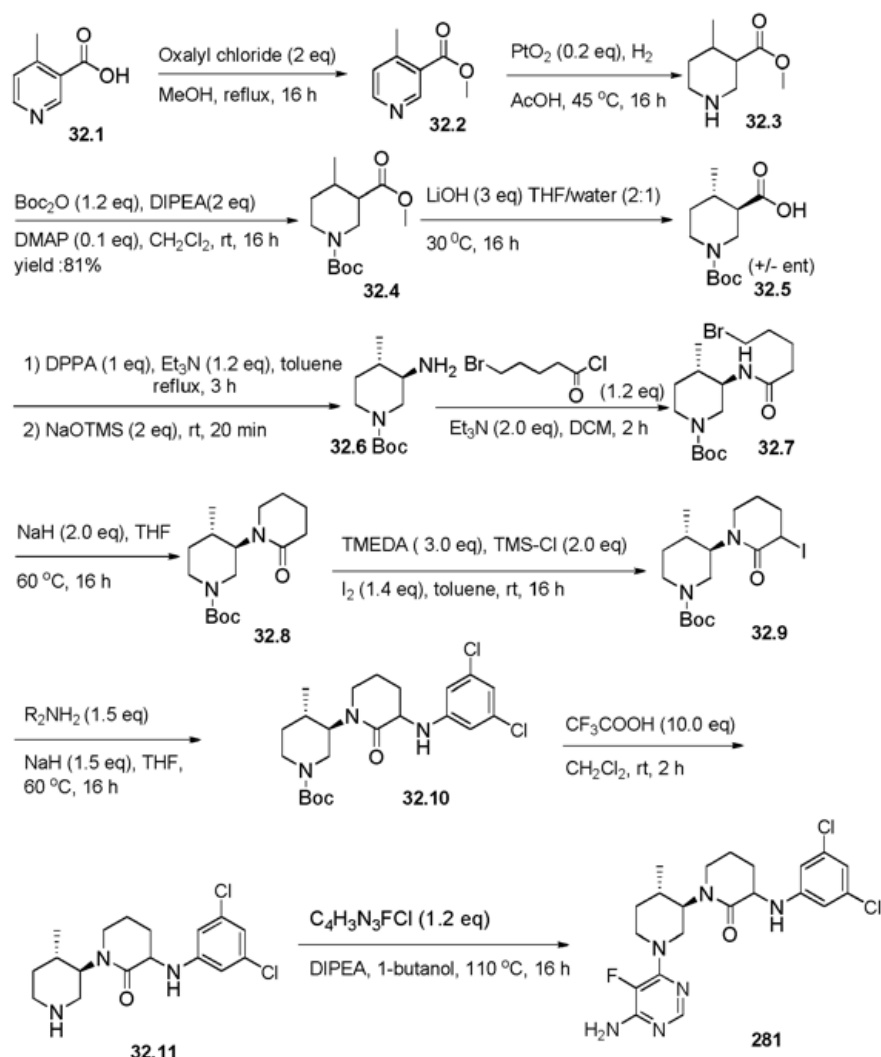
(3'R,5'S)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-5'-fluoro-1,3'-bipiperidin-2-ona. A una solución la amina protegida con Boc 31.15 (1 eq.) en 1,4-dioxano (50 eq.) se añadió HCl (4 N en 1,4 dioxano 15 eq.) y la solución se calentó hasta 60 °C por 60 min. El solvente se removió *al vacío* y la amina cruda (1,0 eq.) se disolvió en 1-butanol (100 eq.) y se trató con 6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina (1,5 eq.) y DIPEA (10,0 eq.). La solución de reacción se agitó a 110 °C por 16 h, se enfrió hasta RT y se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con H₂O (10 mL), salmuera saturada (10 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc 1/1) para dar el compuesto deseado 279 como un sólido amarillo claro (63% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (br. s., 1H), 6,44 (br. s., 1H), 6,39 (br. s., 1H), 6,23 (br. s., 1H), 4,71 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,40 (br. s., 1H), 3,17 – 3,23 (m, 1), 2,47 (br. s., 1H), 2,35 (s, 2H), 2,03 (br. s., 2H), 1,60 (br. s., 1H). EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₀H₂₂ClF₃N₆O (M⁺) 454,8, encontró 454,8.



(3'R,5'S)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5'-fluoro-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 280 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 279 excepto porque 3-cloro-5-fluoroanilina se sustituyó por 3,5-dicloroanilina. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (dd, *J* = 1,51, 4,27 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,77 (br. s., 2H), 4,60 – 4,73 (m, 1H), 4,48 – 4,58 (m, 1H), 4,16 – 4,28 (m, 1H), 3,79 (br. s., 1H), 3,41 (br. s., 3H), 3,05 – 3,25 (m, 1H), 2,46 (br. s., 2H), 2,27 (br. s., 1H), 2,05 (s, 2H), 1,56 (br. s., 1H). EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₀H₂₂Cl₂F₂N₆O (M⁺) 471, encontró 471.

Ejemplo 32

Esquema 32



Metil 4-metilnicotinato. A una solución de 32,1 (1,0 eq.) en MeOH (30 eq.), Oxalil cloruro (2,0 eq.) se añadió a rt. Luego la mezcla se agitó bajo condiciones de reflujo por 16 h. Después de que se completó la reacción, la solución orgánica se concentró mediante un evaporador giratorio. El producto crudo 32,2 como un sólido blanco (100% de rendimiento) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS ($M+H^+$): 152,2, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,92 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

Metil 4-metilpiperidina-3-carboxilato. A una solución de 32,2(1,0 eq.) en AcOH (25 eq.), PtO_2 (0,2 eq.) se añadió cuidadosamente a RT bajo N_2 . Luego N_2 se cambió por H_2 y la reacción se agitó a 45 $^\circ\text{C}$ por 16 h. Después de que se completó la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto diana (60% de rendimiento). El producto crudo 32,3 se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS ($M+H^+$): 158.2. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,61 (s, 3H), 3,10–3,05 (m, 1H), 2,96–2,92 (m, 1H), 2,79–2,74 (m, 1H), 2,60–2,51 (m, 1H), 2,48–2,44 (m, 1H), 2,19–2,13 (m, 1H), 1,96–1,93 (m, 1H), 1,47–1,44 (m, 1H), 0,89 (d, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 3H).

1-*tert*-Butil 3-metil 4-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato. A una solución de amina 32,3 (1,0 eq.) en DCM (41 eq.), se añadieron DIPEA (2,0 eq.) y DMAP (0,1 eq.). Luego Boc_2O (1,2 eq.) se añadió a esta solución en pequeñas porciones y la reacción se agitó a RT por 16 h. Después de que se completó la reacción, la solución se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró mediante un evaporador giratorio. El producto crudo 32,4 (81% de rendimiento) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS ($M+H^+$ –55): 202,1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,68–3,64 (m, 3H), 3,61–3,59 (m, 1H), 3,59–3,53 (m, 1H), 3,46–3,42 (m, 1H), 3,42–3,39 (m, 1H), 2,58–2,56 (m, 1H), 2,16–2,13 (m, 1H), 1,69–1,62 (m, 1H), 1,61–1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,97 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H).

trans ácido 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-3-carboxílico. A una solución de 32,4 (1,0 eq.) en THF/ H_2O (2:1, 30 eq.), LiOH (3 eq.) se añadió y la reacción se agitó a 30 $^\circ\text{C}$ por 16 h. Después de que se completó la reacción, la

solución se removió. El residuo se diluyó con agua y se acidificó hasta pH 6 con HCl y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica se recogió, se concentró *al vacío* para dar el producto 32,5 como un sólido blanco (61% de rendimiento). ESI-MS ($M+H^+$ -55): 188,1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,69–3,63 (m, 1H), 3,58–3,53 (m, 1H), 3,46–3,42 (m, 1H), 3,38–3,32 (m, 1H), 2,62–2,58 (m, 1H), 2,19–2,15 (m, 1H), 1,69–1,62 (m, 1H), 1,61–1,53 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

trans tert-Butil 3-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato. A una solución de amina 32,5 (1,0 eq.) en tolueno (120 eq.), se añadieron Et_3N (1,2 eq.) y DPPA (1,0 eq.). Luego la reacción se calentó hasta reflujo por 3 h. Después de enfriar a 0 °C, a 1 M TMSO_{Na} en CH_2Cl_2 (2 eq.) se añadió y la mezcla se agitó por 20 min a rt. Después del apagado con 5% ácido cítrico (72 mL), la mezcla se concentró hasta la mitad del volumen. El residuo se lavó con Et_2O (10 mL x 2), la solución acuosa restante se basificó con NaOH y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 mL x 3). La capa orgánica se recogió, se concentró *al vacío* para producir el producto crudo 32,6 (77% de rendimiento) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS ($M+H^+$): 215,1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3,89–3,88 (m, 2H), 3,04–3,01 (m, 1H), 2,89–2,85 (m, 2H), 1,45–1,43 (m, 12H), 0,97 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

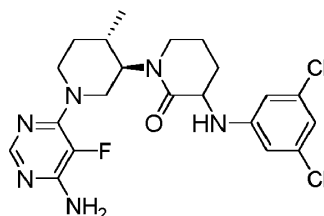
trans tert-Butil 3-(5-bromopentanamido)-4-metilpiperidina-1-carboxilato. A una solución de amina 32,6 (1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (23 eq.), se añadió Et_3N (2,0 eq.) a rt. Después de que la solución de reacción se agitó a RT por 10 min, se añadió cloruro de 5-bromovalerilo (1,2 eq.). La solución de reacción se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla se apagó con H_2O (5 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La capa orgánica se recogió, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (PE/EA, 8/1) para dar un aceite amarillo 32,7 (51% de rendimiento). ESI-MS ($M+H^+$ -55): 321,0. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 5,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,13–4,02 (m, 3H), 3,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,89–2,85 (m, 1H), 2,76–2,69 (m, 1H), 2,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,95–1,76 (m, 7H), 1,45 (s, 9H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

trans tert-Butil 4'-metil-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A una solución de amida 32,7 (1,0 eq.) en THF seco (80 eq.), NaH (2,0 eq.) se añadió en porciones a 0 °C bajo N_2 . La solución de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se apagó con H_2O (8 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL x 3). La capa orgánica se recogió, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (PE/EA, 6/1) para dar 32,8 como un aceite amarillo (370 mg, rendimiento: 62%). ESI-MS ($M+H^+$): 297,1. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,73–4,70 (m, 1H), 3,85–3,78 (m, 2H), 3,41–3,28 (m, 4H), 2,44–2,39 (m, 2H), 2,19–2,10 (m, 1H), 1,69–1,61 (m, 4H), 1,47–1,43 (m, 11H), 0,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

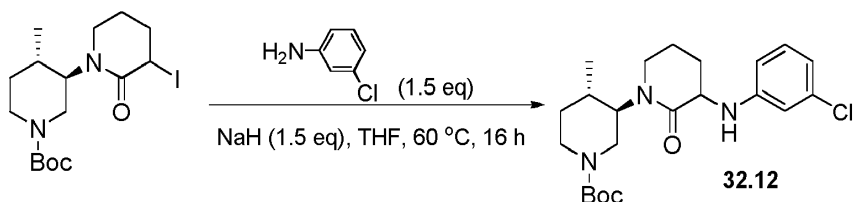
trans tert-Butil 3-iodo-4'-metil-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A la solución de 32,8 (1,0 eq.) en tolueno seco (70 eq.), TMEDA (3,0 eq.) y TMSCl (2,0 eq.) se añadieron sucesivamente a 0 °C bajo N_2 . Después se añadió 0,5 h, I_2 (1,4 eq.) cuidadosamente en pequeñas porciones y luego la reacción se agitó a RT por 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con $Na_2S_2O_3$ (10 mL x 2) saturado y salmuera (10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró mediante un evaporador giratorio. El producto crudo 32,9 se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS ($M+H^+$): 423,0. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,87–4,86 (m, 1H), 4,70–4,66 (m, 1H), 3,85–3,80 (m, 1H), 3,44–3,42 (m, 2H), 2,23–2,21 (m, 2H), 1,82–1,76 (m, 2H), 1,69–1,64 (m, 3H), 1,46–1,42 (m, 11H), 1,08–0,97 (m, 3H).

trans tert-Butil 3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-metil-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A una solución de 3,5-diclorobenzenamina (1,5 eq.) en THF (70 eq.), se añadió NaH (1,5 eq.) cuidadosamente en pequeñas porciones a rt. La solución de reacción se agitó a RT durante 1 hora. Luego yodo crudo intermedio 32,9 (1,0 eq.) se añadió y la mezcla se agitó a 60 °C por 16 h. La reacción se apagó con NH_4Cl saturado acuoso (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La capa orgánica se recogió, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo /EtOAc 3/1) para dar 32,10 como un sólido amarillo claro (57% de rendimiento). ESI-MS ($M+Na^+$): 478,0. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6,67 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,68–4,58 (m, 1H), 3,97–3,76 (m, 4H), 3,44–3,34 (m, 2H), 2,47–2,41 (m, 1H), 1,96–1,91 (m, 2H), 1,80–1,76 (m, 1H), 1,68–1,60 (m, 1H), 1,47–1,42 (m, 12H), 1,01–0,93 (m, 3H).

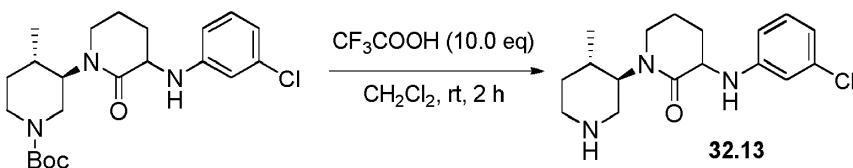
trans 3-(3,5-Diclorofenilamino)-4'-metil-1,3'-bipiperidin-2-ona. A una solución de piperidina protegida con Boc 32,10 (1 eq.) en CH_2Cl_2 (100 eq.), CF_3COOH (10 eq.) se añadió cuidadosamente a rt. La solución de reacción se agitó a RT durante 2 horas. El solvente se removió para dar el producto crudo 32,11 (96% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS ($M+H^+$): 356,2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6,66 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,35–5,32 (m, 1H), 4,51–4,49 (m, 1H), 3,85–3,80 (m, 2H), 3,52–3,46 (m, 1H), 3,39–3,32 (m, 1H), 3,29–3,18 (m, 1H), 3,08–2,99 (m, 2H), 2,84–2,78 (m, 1H), 2,48–2,41 (m, 1H), 2,15–2,12 (m, 1H), 1,91–1,88 (m, 2H), 1,72–1,69 (m, 1H), 1,57–1,42 (m, 2H), 1,03–0,96 (m, 3H).



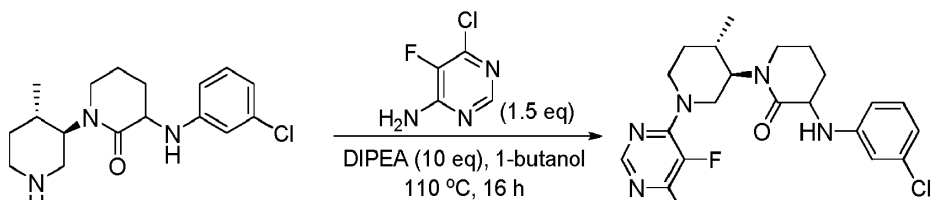
trans-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-metil-1,3'-bipiperidin-2-ona. A una solución de amina 32,11 (1,0 eq.) en 1-butanol (100 eq.), 6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina (1,5 eq.) y DIPEA (10,0 eq.) se añadieron bajo N₂. La solución de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con H₂O (10 mL), salmuera saturada (10 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por gel de sílice cromatografía de columna (éter de petróleo/EtOAc 1/1) para dar el compuesto deseado 281 como un sólido amarillo claro (63% de rendimiento). ESI-MS (M+H⁺): 467,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,94 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,30 (br s, 1H), 5,16 (br s, 2H), 4,76–4,67 (m, 1H), 4,24–4,16 (m, 1H), 3,86–3,81 (m, 1H), 3,77–3,63 (m, 2H), 3,46–3,38 (m, 2H), 2,50–2,46 (m, 1H), 2,24–2,18 (m, 1H), 1,89–1,79 (m, 4H), 1,68–1,66 (m, 1H), 1,53–1,43 (m, 1H), 1,08–1,00 (m, 3H).



trans-*tert*-Butil 3-(3-clorofenilamino)-4'-metil-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. El compuesto 32,12 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 32,10 excepto porque 3-cloro-anilina se sustituyó por 3,5-dicloroanilina. ESI-MS (M+H⁺): 422,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,70–6,68 (m, 1H), 6,63–6,61 (m, 1H), 6,59–6,56 (m, 1H), 4,70–4,59 (m, 1H), 3,91–3,82 (m, 2H), 3,61–3,56 (m, 2H), 3,45–3,34 (m, 4H), 2,51–2,48 (m, 1H), 2,13–2,05 (m, 1H), 1,92–1,89 (m, 2H), 1,81–1,77 (m, 1H), 1,67–1,63 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,08–0,93 (m, 3H).



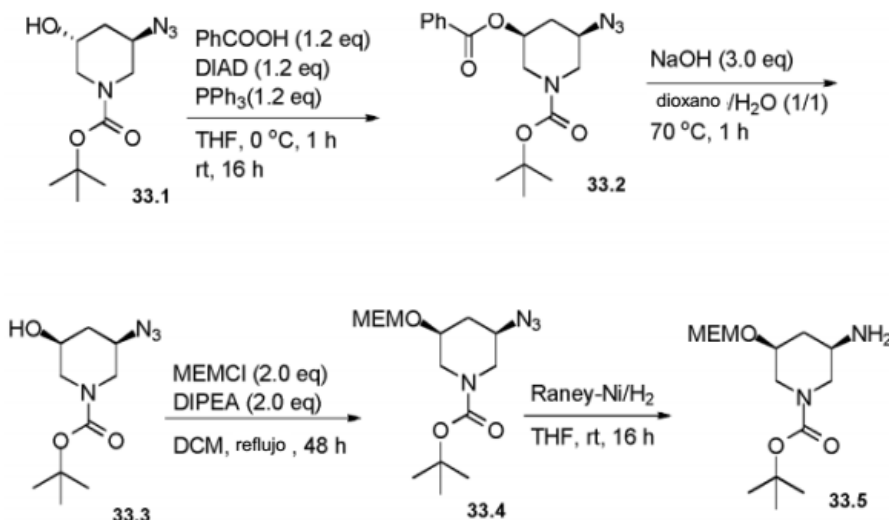
trans-3-(3-clorofenilamino)-4'-metil-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 32,13 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 32,11. ESI-MS (M+H⁺): 322,1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,70–6,67 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,54–6,51 (m, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,19–4,18 (m, 1H), 3,88–3,86 (m, 1H), 3,55–3,46 (m, 6H), 3,02–2,94 (m, 1H), 2,46–2,41 (m, 1H), 2,24–2,20 (m, 1H), 2,01–1,96 (m, 2H), 1,79–1,74 (m, 1H), 1,63–1,47 (m, 2H), 1,08–0,86 (m, 3H).



trans-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-clorofenilamino)-4'-metil-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 282 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 281. ESI-MS (M+H⁺): 433,0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,94 (s, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,53 (dd, *J* = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,19 (br s, 1H), 4,82 (br s, 2H), 4,78–4,69 (m, 1H), 4,23–4,05 (m, 2H), 3,88–3,81 (m, 1H), 3,76–3,58 (m, 1H), 3,48–3,32 (m, 2H), 2,51–2,49 (m, 1H), 2,24–2,17 (m, 1H), 1,90–1,78 (m, 3H), 1,59–1,46 (m, 3H), 1,07–0,99 (m, 3H).

Ejemplo 33

Esquema 33

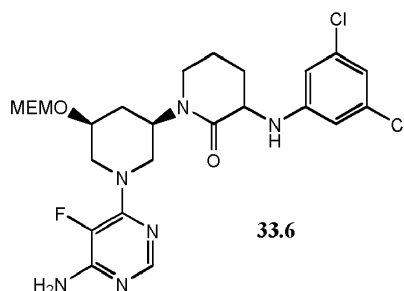


(3R,5S)-*tert*-Butil 3-azido-5-(benzoiloxi)piperidina-1-carboxilato. A una solución de (3R,SR)-*tert*-butil 3-azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato 33,1 (1,0 eq.) en THF (27 eq.) se añadió benzoico ácido (1,2 eq.) y trifenilfosfina (1,2 eq.), y la mezcla se enfrió hasta 0°C . DIAD (1,2 eq.) se añadió en porciones durante 30 minutos, y la mezcla se calentó hasta RT y se agitó por aproximadamente 20 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 mL), se añadió y agua (50 mL). La mezcla se lavó con salmuera (30 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL * 3). Las capas orgánicas se secaron con MgSO_4 y se filtraron. El solvente se removió *al vacío* para producir el residuo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc, 20/1) para dar el producto 33.2 (65% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z 347,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,07–8,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,03–5,01 (m, 1H), 3,91 (bs, 2H), 3,66 (bs, 1H), 3,36–3,30 (m, 1H), 3,19–3,14 (m, 1H), 2,45–2,40 (m, 1H), 1,89–1,82 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

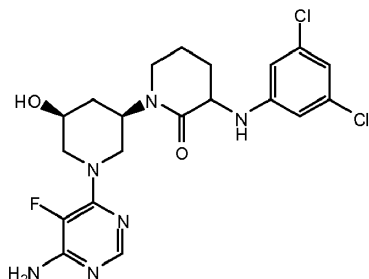
(3R,5S)-*tert*-Butil 3-azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato. A una solución de (3R,5S)-*tert*-butil 3-azido-5-(benzoiloxi)piperidina-1-carboxilato 33,2 (1,0 eq.) en dioxano (15 eq.) y H_2O (70 eq.) a 0°C se añadió NaOH (3,0 eq.). La solución de reacción se calentó hasta 70°C por 1 h. Después de enfriar hasta RT, a esta solución de reacción, se añadieron agua (20 mL) y EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *al vacío* para producir el compuesto deseado 33.3 (90% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z 265,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,78–3,71 (m, 3H), 3,57 (bs, 1H), 3,17–3,07 (m, 2H), 2,22–2,17 (m, 2H), 1,68–1,61 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

(3R,5S)-*tert*-Butil-3-azido-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piperidina-1-carboxilato. A una solución de (3R,5S)-*tert*-butil 3-azido-5-hidroxipiperidina-1-carboxilato 33,3 (1,0 eq.) y DIPEA (3,0 eq.) en DCM (25 eq.) a 0°C se añadió MEMCl (3,0 eq.). La solución de reacción se calentó hasta 70°C por 48 h. Después de enfriar hasta RT, a esta solución, se añadieron agua (20 mL) y DCM (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL * 2) y salmuera (20 mL * 2), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró *al vacío* para producir el residuo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (PE/EtOAc, 20/1) para dar (60% de rendimiento) del compuesto deseado 33.4 como un aceite amarillo. LCMS m/z 331,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,78–4,76 (m, 2H), 4,18 (bs, 2H), 3,74–3,71 (m, 2H), 3,62–3,61 (m, 1H), 3,58–3,56 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,39–3,38 (m, 1H), 2,61–2,55 (m, 2H), 2,46–2,43 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

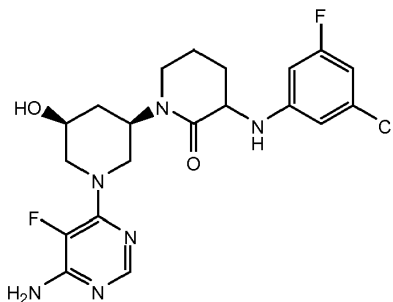
(3R,5S)-*tert*-Butil 3-amino-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piperidina-1-carboxilato. Una solución de (3R,5S)-*tert*-butil-3-azido-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piperidina-1-carboxilato 33,4 (1,0 eq.) en THF (36 eq.) se enjuagó con N_2 por 3 veces. Se añadió Raney Ni (10% p/p), y la mezcla se enjuagó con H_2 por 3 veces. La mezcla resultante se agitó a RT por 32 h, y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* para producir el residuo, que se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (éter de petróleo /EtOAc, 2/1) para dar 33,5 (62% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS m/z 305,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4,67 (AB, 2H), 4,04 (bs, 1H), 3,84 (bs, 1H), 3,60–3,56 (m, 2H), 3,47–3,45 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,57–2,53 (m, 1H), 2,26 (bs, 2H), 2,12–2,10 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,06 (q, 1H).



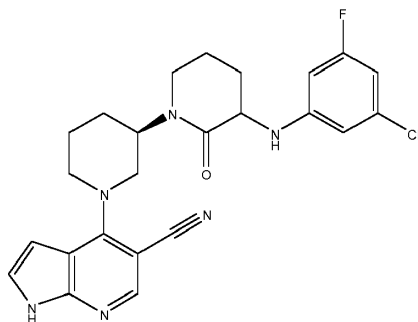
(3'R,5'S)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5'-((2-metoxietoxi)metoxi)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 33.6 se preparó de manera similar a como se describió en el Ejemplo 281 excepto porque (3R,5S)-*tert*-butil 3-amino-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piperidina-1-carboxilato se sustituyó por *trans-tert*-butil 3-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,80 (br. s., 1H), 5,16 (br. s., 1H), 4,61 (br. s., 4H), 4,48 (br. s., 1H), 4,36 (br. s., 1H), 3,79 (br. s., 2H), 3,71 (br. s., 2H), 3,57 (br. s., 2H), 3,39 (s, 5H), 2,97 (br. s., 1H), 2,70 (s, 1H), 2,63 – 2,75 (m, 1H), 2,69 (q, $J = 1,00$ Hz, 1H), 2,46 (br. s., 1H), 2,25 (br. s., 1H), 1,97 (br. s., 2H), 1,82 (br. s., 1H), 1,55 (br. s., 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_4$ (M^+) 557, encontró 577.



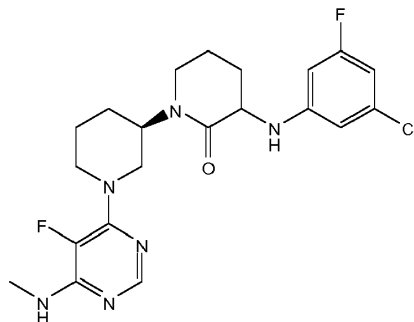
(3'R,5'S)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-5'-hidroxi-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 283 se preparó de manera similar a como se describió en 280 excepto porque (3R,5S)-*tert*-butil 3-amino-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piperidina-1-carboxilato se sustituyó por (3R,5S)-*tert*-butil 3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,06 (d, $J = 3,76$ Hz, 1H), 6,52 – 6,74 (m, 3H), 4,62 – 4,75 (m, 1H), 4,48 – 4,59 (m, 1H), 4,33 – 4,47 (m, 1H), 4,02 – 4,15 (m, 1H), 3,71 – 3,79 (m, 2H), 3,62 – 3,70 (m, 2H), 3,54 – 3,62 (m, 1H), 3,38 – 3,52 (m, 2H), 2,80 – 2,91 (m, 1H), 2,10 – 2,28 (m, 2H), 1,82 – 2,02 (m, 3H), 1,64 – 1,78 (m, 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_2$ (M^+) 469, encontró 469.



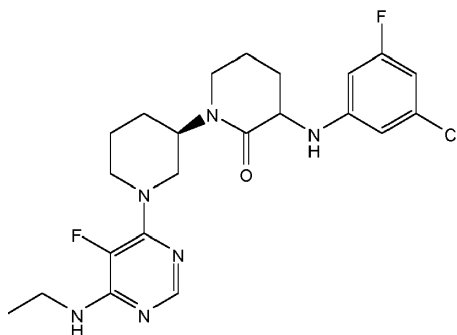
(3'R,5'S)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-5'-hidroxi-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 284 se preparó de manera similar a como se describió en 279 excepto porque (3R,5S)-*tert*-butil 3-amino-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piperidina-1-carboxilato se sustituyó por (3R,5S)-*tert*-butil 3-amino-5-fluoropiperidina-1-carboxilato. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H), 6,41 – 6,47 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,18 – 6,25 (m, 1H), 4,79 (br. s., 2H), 4,42 – 4,58 (m, 2H), 4,28 – 4,38 (m, 1H), 3,88 – 3,98 (m, 1H), 3,76 – 3,84 (m, 1H), 3,30 – 3,47 (m, 2H), 2,91 – 3,02 (m, 1H), 2,64 – 2,73 (m, 1H), 2,42 – 2,52 (m, 1H), 2,15 – 2,26 (m, 1H), 1,97 (br. s., 2H), 1,71 – 1,84 (m, 1H), 1,56 (br. s., 2H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_2$ (M^+) 469, encontró 469.



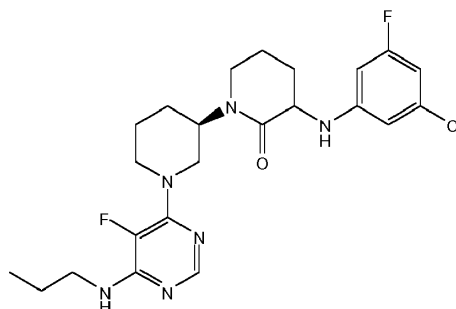
4-((3'R)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-2-oxo-1,3'-bipiperidin-1'-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo. El compuesto 285 se preparó de manera similar a como se describió en 277 excepto porque 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-carbonitrilo se sustituyó por 4-6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,03 (d, $J = 14,56$ Hz, 1H), 8,20 – 8,33 (m, 1H), 7,22 (br. s., 1H), 6,71 (dd, $J = 1,63, 14,68$ Hz, 1H), 6,34 – 6,48 (m, 2H), 6,22 (d, $J = 11,04$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 3,76, 10,54$ Hz, 1H), 4,08 – 4,18 (m, 2H), 3,84 (d, $J = 4,77$ Hz, 1H), 3,26 – 3,56 (m, 3H), 2,39 – 2,54 (m, 1H), 1,88 – 2,04 (m, 5H), 1,52 – 1,73 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,15$ Hz, 1H). EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}$ (M^+) 467, encontró 467.



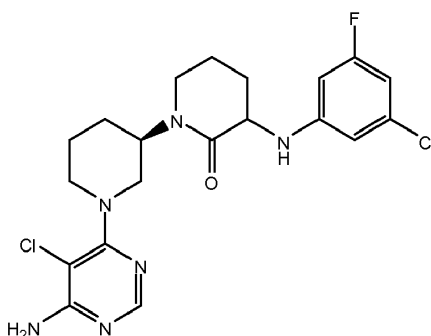
(3'R)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1'-(5-fluoro-6-(metilamino)pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 286 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque 6-cloro-5-fluoro-N-metil pirimidin-4-amina se sustituyó por 6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina. EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}$ (M^+) 451, encontró 451. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,90 (s, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 6,49 – 6,34 (m, 2 H), 4,25 (m, 1 H), 4,12 (m, 3 H), 3,41 – 3,23 (m, 2 H), 3,11 – 2,94 (m, 1 H), 2,82 (m, 4 H), 2,09 (m, 1 H), 1,93 – 1,63 (m, 5 H), 1,64 – 1,43 (m, 2 H).



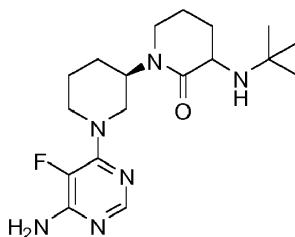
(3'R)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1'-(6-(etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 287 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque 6-cloro-5-fluoro-N-etil pirimidin-4-amina se sustituyó por 6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina. EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}$ (M^+) 465, encontró 465. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,92 (m, 1 H), 7,36 – 7,14 (m, 1 H), 6,61 – 6,50 (m, 1 H), 6,40 (m, 2 H), 4,35 – 3,98 (m, 4 H), 3,33 (m, 4 H), 3,12 – 2,95 (m, 1 H), 2,93 – 2,78 (m, 1 H), 2,21 – 2,00 (m, 1 H), 1,80 (m, 7 H), 1,11 (t, 3 H).



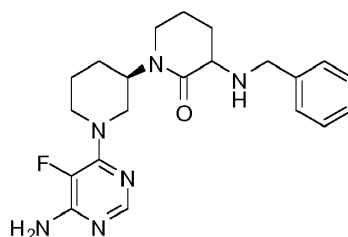
(3'R)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1'-(5-fluoro-6-(propilamino)pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 288 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque 6-cloro-5-fluoro-N-propil pirimidin-4-amina se sustituyó por 6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina. EIMS (m/z): calcd. para $C_{23}H_{29}ClF_2N_6O$ (M^+) 479, encontró 479. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7,91 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,36 – 7,15 (m, 1 H), 6,60 – 6,49 (m, 1 H), 6,50 – 6,34 (m, 2 H), 4,39 – 3,98 (m, 4 H), 3,46 – 3,19 (m, 4 H), 3,13 – 2,96 (m, 1 H), 2,94 – 2,75 (m, 1 H), 2,19 – 1,99 (m, 1 H), 1,95 – 1,63 (m, 5 H), 1,63 – 1,41 (m, 4 H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3 H).



(3'R)-1'-(6-Amino-5-cloropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 289 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque 5,6-dicloropirimidin-4-amina se sustituyó por 6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina. EIMS (m/z): calcd. para $C_{20}H_{23}Cl_2FN_6O$ (M^+) 454, encontró 454. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 6,49 – 6,29 (m, 2 H), 4,43 – 4,23 (m, 1 H), 4,15 – 3,98 (m, 2 H), 3,91 (m, 1 H), 3,34 (m, 2 H), 3,47 – 3,24 (m, 2 H), 3,01 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 1,85 – 1,76 (m, 3 H), 1,94 – 1,39 (m, 7 H).

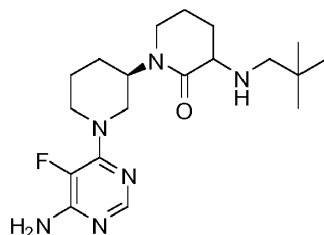


(3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(tert-butilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 290 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque 2-metilpropan-2-amina se sustituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS [$M+1$]: 365. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,73 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,23–4,12 (m, 3H), 3,45–3,29 (m, 3H), 2,99 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 1,77–1,55 (m, 8H), 1,16 (s, 9H).

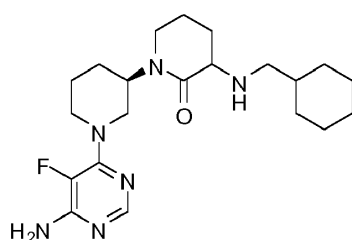


(3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(bencilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 291 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque fenilmetanamina se sustituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS [$M+1$]: 399. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,746 y 7,741 (2s, 1H), 7,32–7,28 (m, 4H), 7,24–

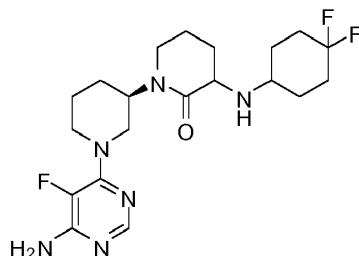
7,21 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,26–4,04 (m, 3H), 3,78–3,68 (m, 2H), 3,33–3,21 (m, 2H), 3,10–3,00 (m, 1H), 2,97 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,04–2,00 (m, 1H), 1,90–1,43 (m, 8H).



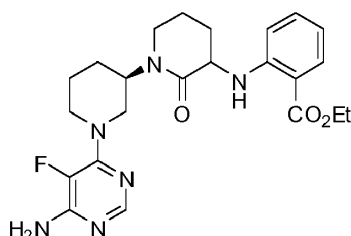
(3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropyrimidin-4-il)-3-(neopentilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 292 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque 2,2-dimetilpropan-1-amina se substituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS $[M+1]$: 379 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,76 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,39–4,26 (m, 3H), 3,43–3,35 (m, 2H), 3,15–3,07 (m, 1H), 2,88 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,46–2,41 (m, 2H), 2,22–2,19 (m, 1H), 2,02–1,84 (m, 6H), 1,74–1,59 (m, 2H), 0,99 y 0,98 (2s, 9H).



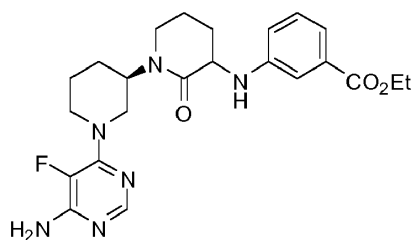
(3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropyrimidin-4-il)-3-(ciclohexilmetilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 293 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque ciclohexilmetanamina se substituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS $[M+1]$: 405. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,74 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,23–4,05 (m, 3H), 3,27–3,22 (m, 2H), 3,06–2,96 (m, 2H), 2,78 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,41–2,33 (m, 2H), 1,99–1,95 (m, 1H), 1,78–1,52 (m, 10H), 1,39–1,29 (m, 2H), 1,23–1,10 (m, 4H), 0,89–0,85 (m, 2H).



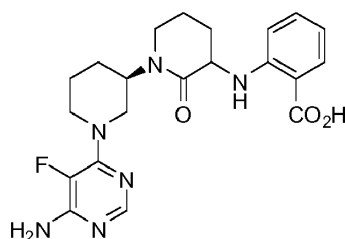
(3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropyrimidin-4-il)-3-(4,4-difluorociclohexilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 294 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque 4,4-difluorociclohexanamina se substituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS $[M+1]$: 427. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,02 y 8,00 (2s, 1H), 4,63–4,53 (m, 2H), 4,40–4,29 (m, 1H), 4,16–4,10 (m, 1H), 3,54–3,31 (m, 3H), 3,32 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,42–2,38 (m, 1H), 2,20–1,70 (m, 15H).



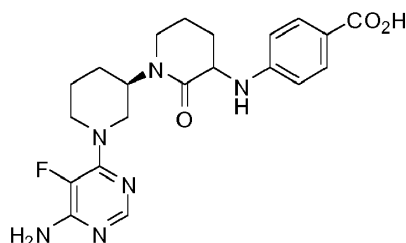
etil-2-((3'R)-1'-(6-amino-5-fluoropyrimidin-4-il)-2-oxo-1,3'-bipiperidin-3-ilamino) benzoato. El compuesto 295 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque etil 2-aminobenzoato se substituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS $[M+1]$: 457. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,66 y 6,61 (2d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,54 (s, 3H), 4,26–4,14 (m, 6H), 3,41–3,35 (m, 2H), 3,01 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,80 (t, 11,6 Hz, 1H), 2,15–2,10 (m, 1H), 1,83–1,69 (m, 7H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



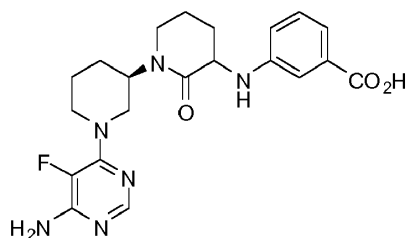
etil 3-((3'R)-1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-2-oxo-1,3'-bipiperidin-3-ilamino) benzoato. El compuesto 296 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque etil 3-aminobenzoato se sustituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS [M+1]: 457. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,74 (s, 1H), 7,22–7,10 (m, 3H), 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,07 y 6,04 (2d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,26 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,18–4,02 (m, 4H), 3,41–3,30 (m, 4H), 3,01 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,14–2,09 (m, 1H), 1,83–1,69 (m, 5H), 1,61–1,52 (m, 2H), 1,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H).



ácido 2-((3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-2-oxo-1,3'-bipiperidin-3-ilamino)benzóico. El compuesto 297 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque ácido 2-aminobenzóico se sustituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS [M+1]: 429. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,75 (s, 1H), 7,68 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39–7,25 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,40–5,34 (m, 1H), 4,24–4,12 (m, 3H), 3,39–3,25 (m, 3H), 3,04–2,98 (m, 1H), 2,80 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,19–2,12 (m, 1H), 1,95–1,86 (m, 3H), 1,83–1,72 (m, 3H), 1,56–1,53 (m, 2H).



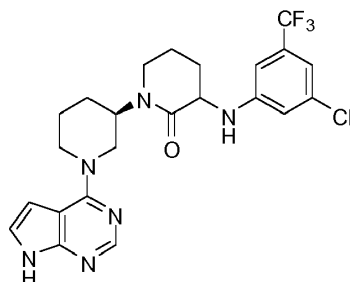
ácido 4-((3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-2-oxo-1,3'-bipiperidin-3-ilamino)benzóico. El compuesto 298 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque ácido 4-aminobenzóico se sustituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS [M+1]: 429. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,79–7,75 (m, 3H), 6,65–6,62 (m, 2H), 5,41–5,36 (m, 1H), 4,36–4,30 (m, 3H), 3,50–3,37 (m, 2H), 3,14 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,22–2,16 (m, 1H), 2,04–1,84 (m, 7H), 1,79–1,68 (m, 1H).



ácido 3-((3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-2-oxo-1,3'-bipiperidin-3-ilamino)benzóico. El compuesto 299 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque ácido 3-aminobenzóico se sustituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS [M+1]: 429. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,70 (bs, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,20–7,08 (m, 3H), 6,81–6,79 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,40–5,32 (m, 2H), 4,24–4,11 (m, 3H), 3,10–2,99 (m, 6H), 2,80 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,19–2,11 (m, 1H), 1,92–1,83 (m, 3H), 1,75–1,63 (m, 3H), 1,61–1,52 (m, 2H).

5

10



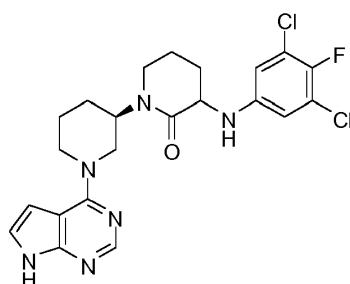
15

20

(3'R)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenilamino)-1'-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 300 se preparó de manera similar a como se describió para 276 excepto porque 3-cloro-5-(trifluorometil)anilina se substituyó por 3,5-dicloroanilina. LCMS [M+1]: 493. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,74 y 10,64 (2s, 1H), 8,33 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,09 y 7,03 (2s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,42 y 5,38 (2s, 1H), 4,79-4,64 (m, 2H), 4,51-4,48 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,20 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,48-2,45 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 7H), 1,61-1,52 (m, 1H).

25

30

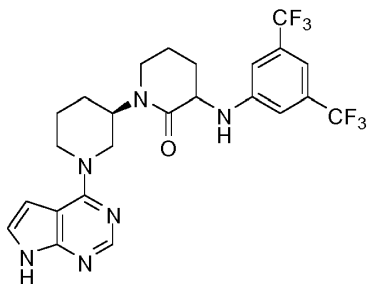


35

(3'R)-3-(3,5-Dicloro-4-fluorofenilamino)-1'-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 301 se preparó de manera similar a como se describió en 276 excepto porque 3,5-dicloro-4-fluoroanilina se substituyó por 3,5-dicloroanilina. LCMS [M+1]: 477. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,12-8,10 (m, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,71-6,64 (m, 3H), 4,74-4,62 (m, 2H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,09-3,09 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,23-2,21 (m, 1H), 2,01-1,89 (m, 4H), 1,78-1,69 (m, 2H).

40

45

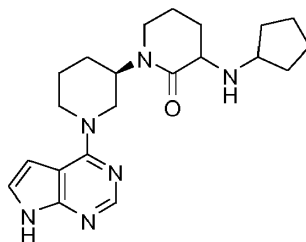


50

(3'R)-3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenilamino)-1'-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 302 se preparó de manera similar a como se describió en 276 excepto porque 3,5-bis(trifluorometil)anilina se substituyó por 3,5-dicloroanilina. LCMS [M+1]: 527. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10,11 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,08-7,07 (dd, J = 2,3, 7,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 2,3, 13,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,3, 13,2 Hz, 1H), 4,80-4,69 (m, 2H), 4,58-4,47 (m, 1H), 3,96-3,90 (m, 1H), 3,51-3,79 (m, 2H), 3,20 (q, J = 11,6 Hz, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 4H), 1,75-1,61 (m, 4H).

55

60



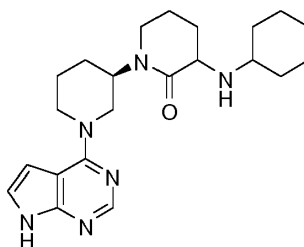
65

(3'R)-3-(ciclopentilamino)-1'-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 303 se preparó de manera similar a como se describió en 276 excepto porque ciclopentanamina se substituyó por 3,5-dicloroanilina. LCMS [M+1]: 383. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,30 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,69

y 4,66 (2s, 1H), 4,52–4,41 (m, 1H), 4,10–3,98 (m, 1H), 3,76–3,70 (m, 1H), 3,61–3,45 (m, 4H), 2,41–2,38 (m, 1H), 2,17–1,98 (m, 8H), 1,83–1,67 (m, 6H), 1,38–1,33 (m, 1H), 1,23–1,19 (m, 1H).

5

10

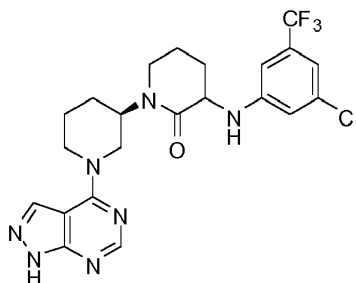


15

(3'R)-3-(ciclohexilamino)-1'-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 304 se preparó de manera similar a como se describió en 276 excepto porque ciclohexanamina se sustituyó por 3,5-dicloroanilina. LCMS [M+1]: 397. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,11 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,70–4,55 (m, 2H), 4,42–4,35 (m, 1H), 3,59–3,50 (m, 1H), 3,42–3,39 (m, 2H), 3,32–3,20 (m, 2H), 3,09–2,91 (m, 1H), 2,20–2,16 (m, 1H), 2,02–1,83 (m, 6H), 1,75–1,55 (m, 5H), 1,38–1,10 (m, 6H).

20

25



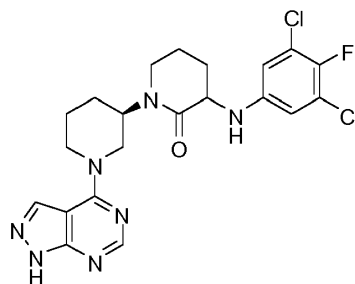
30

35

(3'R)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenilamino)-1'-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 305 se preparó de manera similar a como se describió en 300 excepto porque 4-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina se sustituyó por 4-cloro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina. El producto protegido SEM obtenido a partir de la etapa de aminación se trató después con HCl (3 eq) en EtOH (20 eq) y se calentó a reflujo durante 2 h, el solvente se redujo *al vacío*, y el residuo se purificó por columna C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10 % de acetonitrilo/agua que contiene 0,1 % de TFA para obtener el compuesto 305. LCMS [M+1]: 494. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,25–8,21 (m, 2H), 6,98–6,94 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,31–4,19 (m, 2H), 3,46–3,36 (m, 4H), 3,11–3,08 (m, 1H), 2,61–2,57 (m, 1H), 2,17–2,08 (m, 1H), 1,92–1,75 (m, 4H), 1,62–1,47 (m, 4H).

40

45

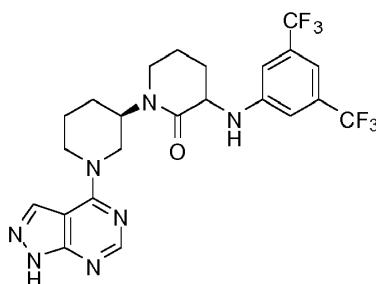


50

(3'R)-3-(3,5-Dicloro-4-fluorofenilamino)-1'-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 306 se preparó de manera similar a como se describió en 305 excepto porque 3,5-dicloro-4-fluoroanilina se sustituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS [M+1]: 478. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,83 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 6,73–6,70 (m, 2H), 4,51–4,41 (m, 1H), 4,08–4,04 (m, 1H), 3,51–3,42 (m, 3H), 2,59–2,41 (m, 1H), 2,15–2,02 (m, 6H), 1,84–1,69 (m, 2H).

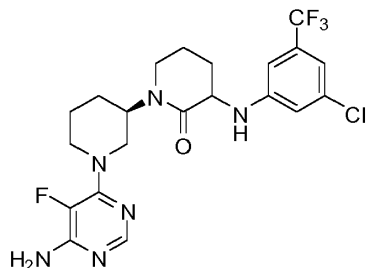
55

60

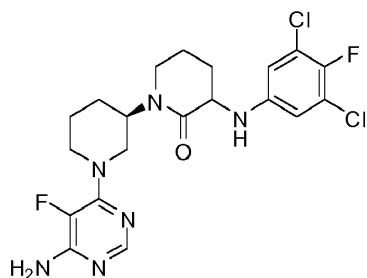


65

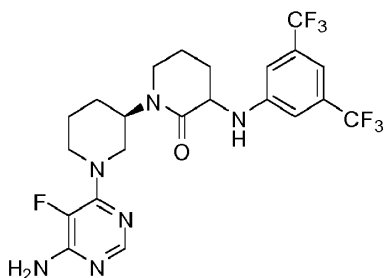
(3'R)-3-(3,5-Bis(trifluorometil)fenilamino)-1'-(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 307 se preparó de manera similar a como se describió en 305 excepto porque 3,5-bis(trifluorometil)anilina se substituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS [M+1]: 528 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 y 8,19 (2s, 1H), 8,15 y 8,09 (2s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,53-3,38 (m, 4H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 4H), 1,82-1,42 (m, 4H).



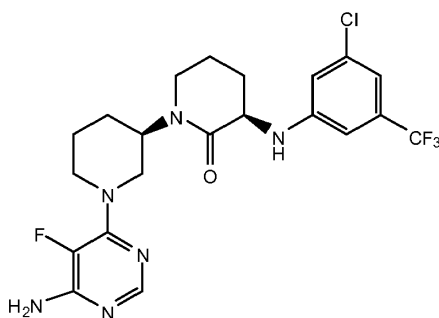
(3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 308 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque 3-cloro-5-(trifluorometil)anilina se substituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS [M+1]: 487. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,38 (t, *J* = 2,5 Hz, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,04-3,03 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,04-1,57 (m, 8H).



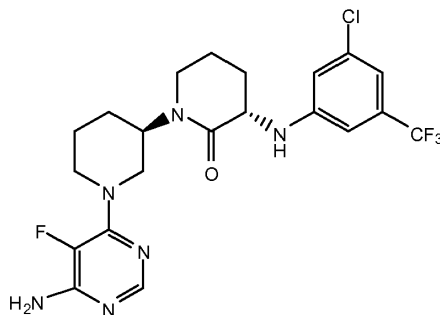
(3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-dicloro-4-fluorofenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 309 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque 3,5-dicloro-4-fluoroanilina se substituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS [M+1]: 471. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,75 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,39-4,28 (m, 3H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,88 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,28-2,01 (m, 1H), 1,99-1,81 (m, 5H), 1,73-1,62 (m, 2H).



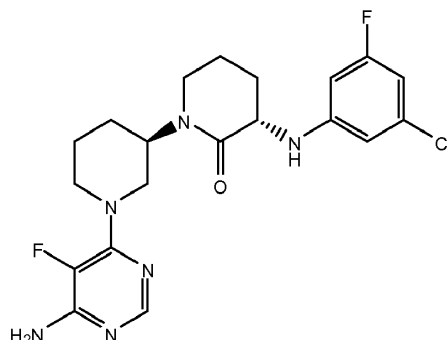
(3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-bis(trifluorometil)fenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 310 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 277 excepto porque 3,5-bis(trifluorometil)anilina se substituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. LCMS [M+1]: 521. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7,75 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,36-4,19 (m, 3H), 3,50-3,34 (m, 3H), 3,12 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,89 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 3H).



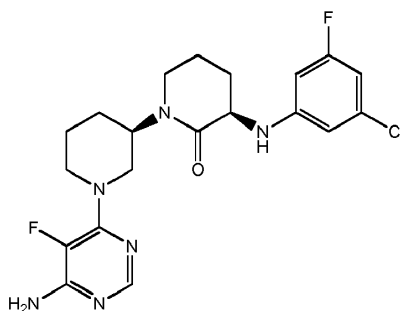
(3R,3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 311 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil) fenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 308) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (3 x 15 cm). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 7,92 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,71 (d, J = 10,5 Hz, 2 H), 5,32 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 4,69 (br. s., 2 H), 4,28 – 4,52 (m, 3 H), 3,77 – 3,91 (m, 1 H), 3,29 – 3,53 (m, 2 H), 3,03 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 2,84 (br. s., 1 H), 2,48 (dd, J = 13,2, 5,6 Hz, 1 H), 1,91 – 2,07 (m, 2 H), 1,70 – 1,91 (m, 2 H), 1,48 – 1,67 (m, 2 H). EIMS (m/z): calcd. para C₂₁H₂₃ClF₄N₆O (M⁺) 487, encontró 487.



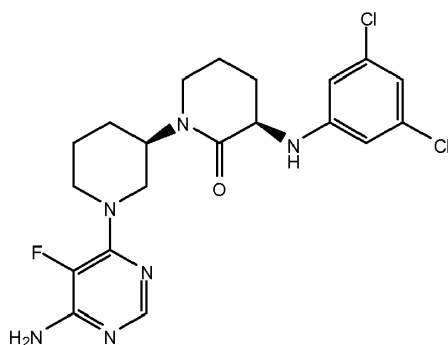
(3S,3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 312 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil) fenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 308) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (3 x 15 cm). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 7,93 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,72 (d, J = 10,3 Hz, 2 H), 5,33 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,76 (br. s., 2 H), 4,29 – 4,49 (m, 3 H), 3,80 – 3,91 (m, 1 H), 3,30 – 3,48 (m, 2 H), 3,05 (t, J = 11,9 Hz, 1 H), 2,84 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 2,47 (dd, J = 13,1, 5,8 Hz, 1 H), 1,50 – 2,04 (m, 6 H). EIMS (m/z): calcd. para C₂₁H₂₃ClF₄N₆O (M⁺) 487, encontró 487.



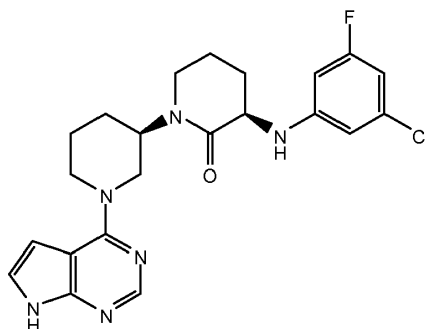
(3R,3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 313 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 277) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 7,93 (s, 1 H), 6,35 – 6,45 (m, 2 H), 6,21 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 5,24 (br. s., 1 H), 4,77 (br. s., 2 H), 4,38 (d, J = 10,8 Hz, 3 H), 3,79 (br. s., 1 H), 3,38 (d, J = 11,5 Hz, 2 H), 3,03 (br. s., 1 H), 2,84 (br. s., 1 H), 2,45 (br. s., 1 H), 1,67 – 2,00 (m, 7 H), 1,55 ppm (br. s., 1 H). EIMS (m/z): calcd. para C₂₀H₂₃ClF₂N₆O (M⁺) 437, encontró 437.



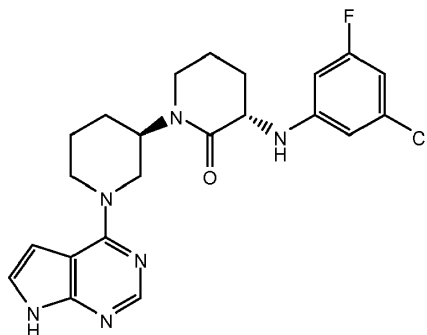
(3S,3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 314 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 277) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 7,89 (s, 1 H), 6,45 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,22 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 12,3 Hz, 2 H), 4,28 – 4,39 (m, 1 H), 3,82 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,30 – 3,49 (m, 2 H), 3,17 (s, 1 H), 2,97 (br. s., 1 H), 2,42 – 2,56 (m, 1 H), 1,99 (d, J = 5,5 Hz, 5 H), 1,69 – 1,81 (m, 1 H), 1,50 – 1,63 ppm (m, 1 H). EIMS (m/z): calcd. para C₂₀H₂₃ClF₂N₆O (M⁺) 437, encontró 437.



(3R,3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 315 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 278) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 7,93 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,49 (d, J = 1,3 Hz, 2 H), 5,20 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,72 (br. s., 2 H), 4,38 (d, J=12,3 Hz, 3 H), 3,73 – 3,84 (m, 1 H), 3,39 (dt, J=12,0, 6,3 Hz, 2 H), 3,04 (s, 1 H), 2,75 – 2,90 (m, 1 H), 2,39 – 2,54 (m, 1 H), 1,68 – 2,03 (m, 6 H), 1,48 – 1,64 (m, 8 H). calcd. para C₂₂H₂₄Cl₂N₆O (M⁺+1) 453, encontró 453.



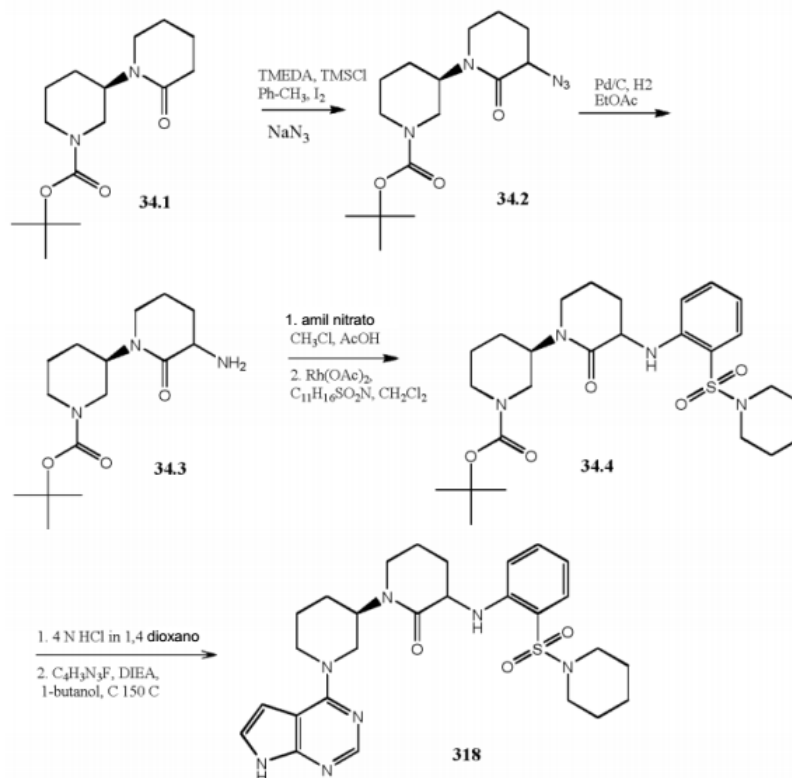
(3R,3'R)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1'-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 316 se obtuvo de la separación química de 3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1'-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 275) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 8,23 – 8,39 (m, 1 H), 7,11 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 6,56 – 6,68 (m, 1 H), 6,32 – 6,49 (m, 2 H), 6,15 – 6,30 (m, 1 H), 5,19 – 5,33 (m, 1 H), 4,67 – 4,86 (m, 2 H), 4,35 – 4,52 (m, 1 H), 3,75 – 3,90 (m, 1 H), 3,33 – 3,52 (m, 2 H), 3,17 – 3,32 (m, 1 H), 2,99 – 3,15 (m, 1 H), 2,40 – 2,56 (m, 1 H), 1,89 – 2,11 (m, 4H), 1,70 – 1,86 (m, 1 H). calcd. para C₂₂H₂₄ClFN₆O (M⁺+1) 443,9, encontró 443,9



(3S,3'R)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1'-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 317 se obtuvo de la separación química de 3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1'-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 275) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). calcd. para C₂₂H₂₄ClFN₆O (M⁺+1) 443,9, encontró 443,9 ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 8,28 (br. s., 1 H), 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 6,60 (br. s., 1 H), 6,36 – 6,49 (m, 2 H), 6,23 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 5,20 (br. s., 1 H), 4,80 (d, J = 12,8 Hz, 2 H), 4,46 (br. s., 1 H), 3,78 – 3,89 (m, 1 H), 3,34 – 3,53 (m, 3 H), 3,24 (s, 1 H), 3,09 (br. s., 1 H), 2,15 – 2,58 (m, 3 H), 1,99 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 1,72 – 1,86 (m, 1 H). calcd. para C₂₂H₂₄ClFN₆O (M⁺+1) 443,9, encontró 443,9

Ejemplo 34

Esquema 34

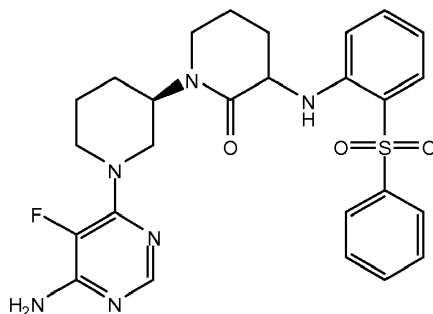


(3'R)-*tert*-Butil 3-azido-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A la solución de 34.1 (1,0 eq.) en tolueno seco (70 eq), TMEDA (3,0 eq.) y TMSCl (2,0 eq.) se añadieron sucesivamente a 0 °C bajo N₂. Después se añadió 0,5 h, I₂ (1,4 eq) cuidadosamente en pequeñas porciones y luego la reacción se agitó a RT por 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con Na₂S₂O₃ (10 mL x 2) saturado y salmuera (10 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró mediante un evaporador giratorio para producir el producto crudo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. El residuo que se disolvió en DMF (27 mL) y se trató con azida de sodio (3 eq.) a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para producir un residuo que se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc varias veces. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *al vacío* para producir un aceite que se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice gradiente EtOAc en hexano) para dar el compuesto 34.2 (65%).

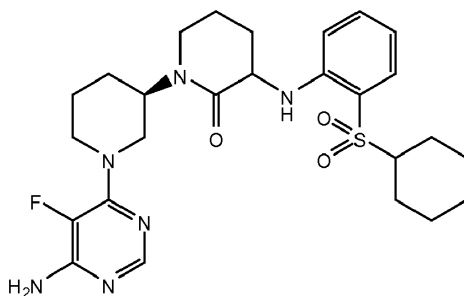
(3'R)-*tert*-Butil 3-diazo-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A una solución de 34.2 (1 eq.) en EtOH (100 eq.) se añadió paladio en carbono (5% en peso) y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica por 12 h. La solución se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOH (3 X 10 mL) y se concentró *al vacío* para producir la amina como un aceite, que se usó sin purificación adicional. La amina que se disolvió en CHCl₃ (50 eq.) se trató con AcOH (0,1 eq.), nitrito de amilo (1,2 eq.) y se calentó hasta reflujo por 3 h. La solución se enfrió hasta 0 °C y se diluyó con una solución de NaHCO₃ (10 mL) sat., la fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para producir un aceite amarillo. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 4,16 – 4,36 (m, 2 H), 3,90 – 4,17 (m, 4 H), 3,38 – 3,57 (m, 2 H), 3,16 – 3,36 (m, 6 H), 2,80 (br. s., 10 H), 2,49 – 2,70 (m, 4 H), 2,19 – 2,32 (m, 1 H), 1,89 – 2,01 (m, 1 H), 1,54 – 1,87 (m, 6 H), 1,45 (s, 9 H).

(3'R)-3-(2-(Piperidin-1-ilsulfonil)fenilamino)-1'-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona. A una solución de (3'R)-*tert*-butil 3-diazo-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato (1 eq.) en CHCl₃ (50 eq.) se añadió Rh(II)acetato (0,1 eq.) y 2-(piperidin-1-ilsulfonil)anilina (1,2 eq.) y la solución se agitó a RT por 2 h. El solvente se removió *al vacío* para producir un aceite que se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano en gradiente-EtOAc) para producir X. La piperidina protegida con Boc 34.4 se disolvió en 1,4-dioxano (10 eq.) y se trató con 4 N HCl en dioxano (10 eq.). La solución se agitó por 2 h, se apagó con la adición de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó, y se concentró *al vacío* para producir un aceite. La amina cruda se disolvió en 1-butanol (30 eq.) se trató con Et₃N (2,5 eq.) y 4-cloropirrólo[2,3-d]pirimidina (1 eq.) y se calentó hasta 80 °C por 12 h. La solución se enfrió hasta RT se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para producir un aceite que se purificó por columna C 18 de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 318. EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₇H₃₅N₇O₃S

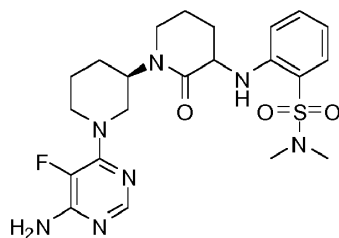
(M⁺+1) 538,3, encontró 538,30. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ = 8,14 – 8,27 (m, 1 H), 7,46 – 7,54 (m, 1 H), 7,22 (m, 1H), 7,38 (m, 1 H), 6,76 (m, 1H), 6,96 (m, 1 H), 6,59 – 6,69 (m, 1 H), 4,34 – 4,62 (m, 3 H), 4,07 – 4,19 (m, 1 H), 3,35 – 3,52 (m, 3 H), 2,92 – 3,05 (m, 4 H), 2,29 – 2,43 (m, 1 H), 1,85 – 2,06 (m, 6 H), 1,63 – 1,81 (m, 1 H), 1,44 – 1,60 (m, 6 H), 1,29 – 1,41 (m, 3 H).



1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(2-(fenilsulfonil)fenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 319 se preparó de manera similar a como se describió en 318 excepto porque 2-(fenilsulfonil)anilina se sustituyó por 2-(piperidin-1-ilsulfonil)anilina. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 7,96 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,83 – 7,93 (m, 2 H), 7,41 – 7,56 (m, 3 H), 7,34 (br. s., 1 H), 6,74 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 6,66 (d, J=3,3 Hz, 1 H), 4,51 – 4,69 (m, 2 H), 4,21 – 4,42 (m, 1 H), 3,95 – 4,04 (m, 1 H), 3,37 – 3,46 (m, 1 H), 3,33 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 3,14 – 3,25 (m, 0 H), 2,92 – 3,07 (m, 1 H), 2,21 – 2,39 (m, 1 H), 1,86 – 2,03 (m, 5 H), 1,66 – 1,83 (m, 1 H), 1,46 – 1,62 (m, 1 H). calcd. para C₂₆H₂₉FN₆O₃S (M⁺H) 526, encontró 526.



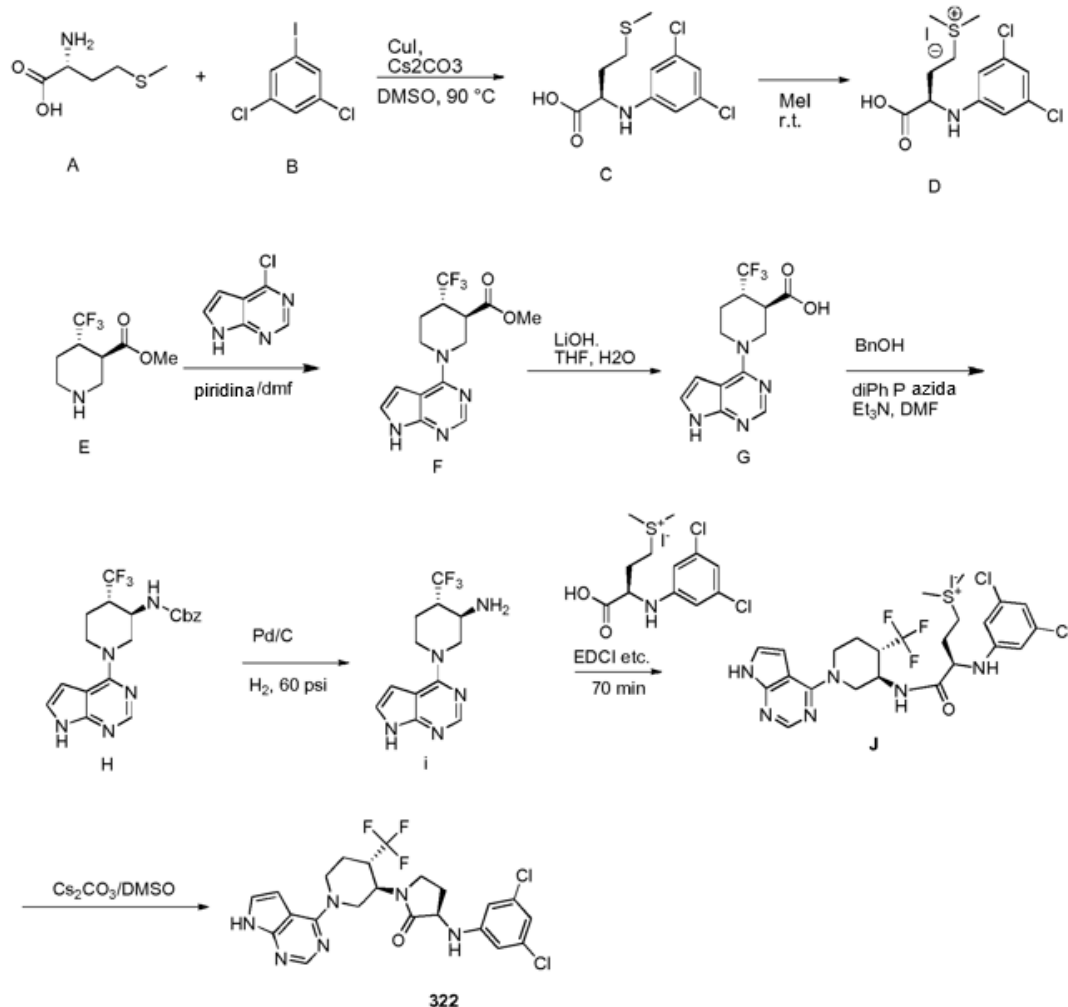
(3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(2-(ciclohexilsulfonil)fenilamino)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 320 se preparó de manera similar a como se describió en 318 excepto porque 2-(ciclohexilsulfonil)anilina se sustituyó por 2-(piperidin-1-ilsulfonil)anilina. ¹H NMR (CH₃OH-d₄, 400MHz): δ = 7,86 – 7,98 (m, 1 H), 7,45 – 7,56 (m, 1 H), 7,33 – 7,42 (m, 1 H), 6,76 – 6,87 (m, 1 H), 6,61 – 6,75 (m, 1 H), 4,40 – 4,53 (m, 2 H), 4,22 – 4,36 (m, 1 H), 4,05 – 4,18 (m, 1 H), 3,28 – 3,47 (m, 3 H), 2,90 – 3,14 (m, 2 H), 2,24 – 2,42 (m, 1 H), 1,78 – 1,95 (m, 8 H), 1,69 – 1,78 (m, 2 H), 1,47 – 1,69 (m, 3 H), 1,29 – 1,39 (m, 2 H), 1,05 – 1,24 (m, 4 H). calcd. para C₂₆H₃₅FN₆O₃S (M⁺H) 530, encontró 530.



2-((3'R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-2-oxo-1,3'-bipiperidin-3-ilamino)-N,N-dimetilbencenosulfonamida. El compuesto 321 se preparó de manera similar a como se describió en 318 excepto porque 2-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida se sustituyó por 2-(piperidin-1-ilsulfonil)anilina. LCMS [M+1]: 492. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,00 (s, 1H), 7,49–7,27 (m, 2H), 7,12–6,88 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 4,27–3,94 (m, 3H), 3,66–3,31 (m, 3H), 3,03 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,81 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,20–2,09 (m, 1H), 1,81–1,65 (m, 3H), 1,59–1,46 (m, 3H), 1,41–1,37 (m, 2H).

Ejemplo 35

Esquema 35



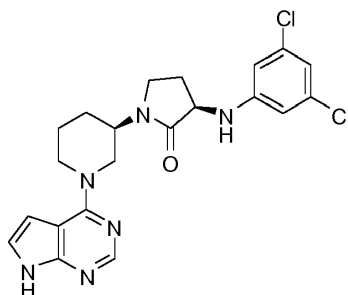
(R)-(3-carboxi-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)propil)dimetilsulfonio yoduro. Una mezcla de D-metionina A (2,50 g, 16,8 mmol), 1,3-dicloro-5-yodo-benceno B (4,6 g, 17 mmol), yoduro de cobre(I) (0,80 g, 4,2 mmol) y Cs₂CO₃ (6,6 g, 20 mmol) en DMSO (20 mL) se calentó a 90 °C por 23 h. A la mezcla de reacción se añadió 5% ácido cítrico hasta pH = 4, y luego la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Este crudo se purificó a través de cromatografía de columna (gradiente MeOH/CH₂Cl₂) para producir el producto deseado (2,59 g, 54% de rendimiento) como un aceite. Una mezcla de la metionina C y MeI (15 mL, 240 mmol) se agitó a 25 °C por 18 h, seguido por la adición de TBME para formar un precipitado que se filtró para producir un sólido marrón D (3,1 g, 42%). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,65 (d, J = 2,0 Hz, 2 H), 4,33 – 4,15 (m, 1 H), 3,43 – 3,35 (m, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,85 (s, 3 H); m/z 308 (M-128).

trans ácido 1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil) piperidina-3-carboxílico. Una solución de trans-metil 4-(trifluorometil)piperidina-3-carboxilato E racémico (1,00 g, 4,74 mmol), 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina (0,873 g, 5,68 mmol) y piridina (0,766 mL, 9,47 mmol) en DMF (5 mL) se calentó a 80 °C durante 24 horas. La solución se diluyó con salmuera y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró al vacío para producir un residuo que se trató con LiOH (0,9 g, 37,8 mmol) en agua (40 mL) se agitó por 68 h. El precipitado resultante se filtró para producir un sólido G (782 mg, 52,5% de rendimiento). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11,63 (br. s., 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,15 (dd, J = 2,5, 3,5 Hz, 1 H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,6 Hz, 1 H), 4,48 (m, 2 H), 3,46 – 3,34 (m, 1 H), 3,25 – 3,12 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,51 (m, 1 H); m/z 315 [M+1].

trans 1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piperidin-3-amina. Una mezcla de ácido G (0,78 g, 2,5 mmol), alcohol de bencilo (2,57 mL, 24,9 mmol), acida difenilfosfónica (1,61 mL, 7,47 mmol) y Et₃N (1,04 mL, 7,46 mmol) en DMF (7,9 mL) se calentó a 80 °C por 40 h. Luego se añadió agua a la mezcla de reacción, y el crudo se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se concentró al vacío para producir un residuo que se purificó por cromatografía de columna (gradiente EtOAc/hexano) para producir un sólido blanco. Una mezcla de amina protegida con Cbz H y paladio (370 mg, 0,1742 mmol) en DMF (10 mL) y etanol (4 mL, 70 mmol) se agitó a 413685 Pa (60 psi) H₂ por 17 h.

El crudo se purificó *a través de* cromatografía de columna (hexano en gradiente/MeOH) para producir amina i (185 mg, 26% de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 11,80 – 11,60 (m, 1 H), 8,19 – 8,07 (m, 1 H), 7,26 – 7,13 (m, 1 H), 6,73 – 6,56 (m, 1 H), 4,78 – 4,54 (m, 2 H), 3,15 – 2,99 (m, 1 H), 2,92 – 2,76 (m, 2 H), 2,02 – 1,91 (m, 1 H), 1,91 – 1,70 (m, 1 H), 1,44 (m, 1 H); m/z 286 [M+1].

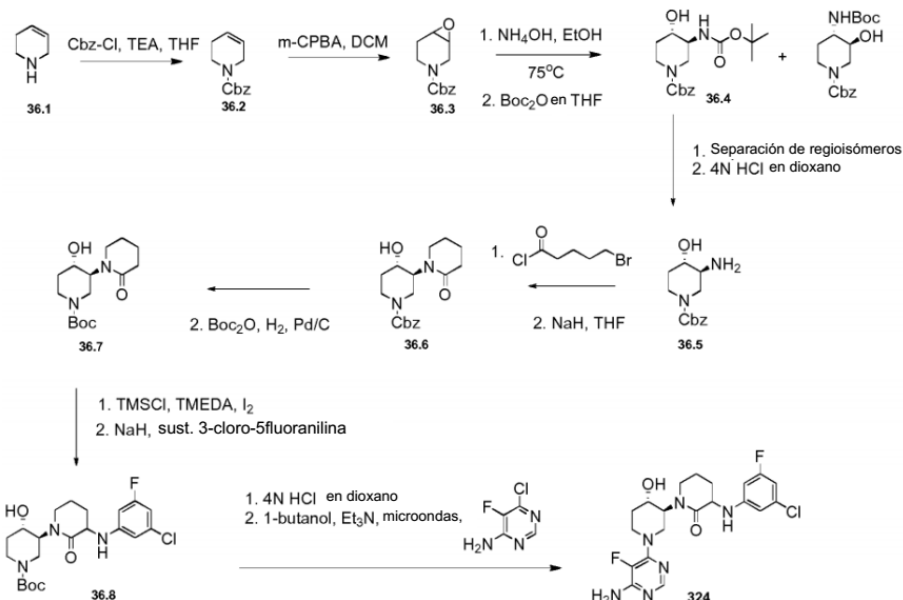
trans ((R)-4-((1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piperidin-3-ilamino)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4-oxobutildimetilsulfonio. A una mezcla de amina i (100 mg, 0,4 mmol), D (127 mg, 0,29 mmol) en THF (1,9 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (39 mg, 0,29 mmol), EDCI (56 mg, 0,29212 mmol), y 4-metilmorfolina (96 μL , 0,87637 mmol). Después de agitar a 25 °C por 70 min, THF se removió para producir un residuo. Una mezcla de amida cruda y Cs_2CO_3 (500 mg, 1 mmol) en DMSO (0,97 mL) se calentó a 50 °C por 2 h. La mezcla de reacción se purificó por columna C 18 de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para proporcionar el compuesto 322. LCMS m/z 513 [M] ^+H NMR (400MHz, MeOD) δ = 8,19 (s, 1 H), 7,22 – 7,08 (m, 1 H), 6,77 – 6,48 (m, 4 H), 4,78 – 4,65 (m, 1 H), 4,37 – 4,09 (m, 2 H), 3,70 – 3,35 (m, 3 H), 2,69 – 2,53 (m, 1 H), 2,26 – 2,09 (m, 1 H), 2,03 – 1,80 (m, 1 H), 1,72 (dd, J = 3,1, 12,9 Hz, 1 H), 0,90 (d, 1 H).



(R)-1-((R)-1-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)pirrolidin-2-ona. El compuesto 323 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 322 excepto porque (R)-bencil piperidin-3-ilcarbamato se sustituyó por *trans* metil 4-(trifluorometil)piperidina-3-carboxilato. LCMS m/z 445 (M). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8,36 – 8,20 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 6,75 – 6,66 (m, 2 H), 6,66 – 6,59 (m, 1 H), 4,58 (m, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,34 (m, 2H), 3,19 (m, 1 H), 2,01 – 1,51 (m, 6 H).

Ejemplo 36

Esquema 36



bencil 5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato. Una solución de 1,2,3,6-tetrahidropiridina 36.1 (1 eq.), carbonato de sodio (1,5 eq.) y agua (45 eq.) se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió clorocformato de bencilo (1,1 eq.) en forma de gotas durante 1 h, se mantuvo a 5 °C por 2 h luego se calentó hasta RT por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera y el producto se extrajo en EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y conc *al vacío* para producir un aceite. El residuo se purificó por cromatografía rápida (10% EtOAc/hexano hasta 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto 36.2 (99% de rendimiento) como un aceite incoloro. EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ ($M^+ + 1$) 218,26., encontró 218,10.

bencil 7-oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptano-2-carboxilato. A una solución del compuesto 36.2 (1 eq.) en CH₂Cl₂ (150 mL) enfriada en un baño de agua helada se añadió ácido *m*-cloroperbenzónico (1,2 eq.) disuelto en CH₂Cl₂ (14 eq.), se mantuvo a 5 °C por 2 h luego se calentó hasta RT por 16 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y los orgánicos se lavaron con solución 5% K₂CO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta un aceite. El residuo se purificó por cromatografía rápida (10% EtOAc/hexano hasta 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto 36.3 (73% de rendimiento) como un aceite incoloro. EIMS (*m/z*): calcd. para C₁₃H₁₅NO₃ (M⁺+1) 234,26., encontró 234,00.

trans bencil 3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato. En un tubo sellado se añadió el compuesto 36.3 (1 eq.), hidróxido de amonio (22 eq.) y etanol (60 eq.) y se calentó hasta 80 °C por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, y el solvente se eliminó al vacío para dar el producto como una mezcla de regioisómeros. El aceite resultante se diluyó con THF (100 mL) y etanol (100 mL) y se añadió di-*tert*-butil dicarbonato (1,2 eq.), se agitó a RT por 16 h y el solvente se eliminó al vacío para dar el producto como un aceite. El residuo se purificó por cromatografía rápida (10% EtOAc/hexano hasta 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto 36.4 (39% de rendimiento) como un sólido blanco. EIMS (*m/z*): calcd. para C₁₈H₂₆N₂O₅ (M⁺+1) 351,41, encontró 350,90.

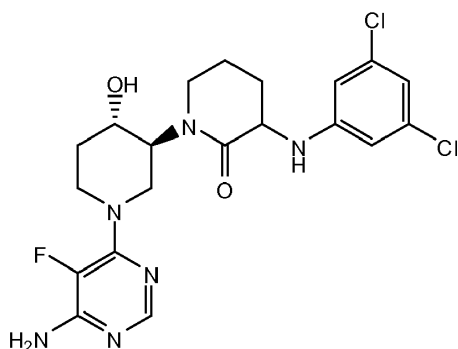
trans bencil 3-amino-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato. Una solución del compuesto 36.4 (1 eq.) y 4M HCl en dioxano (7,5 eq.) se agitó por 6 h a RT, seguido por la retirada del solvente al vacío. El residuo se trituró con NaHCO₃ sat. y el producto se extrajo en EtOAc, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto 36.5 (97% de rendimiento) como un aceite. EIMS (*m/z*): calcd. para C₁₃H₁₈N₂O₃ (M⁺+1) 251,29, encontró 251,00.

trans bencil 4'-hidroxi-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A una solución del compuesto 36.5 (1 eq.) en THF (26 eq.) enfriada en un baño de agua helada se añadió 5-bromo-pentanoil cloruro (1 eq.) y Et₃N (2 eq.) en forma de gotas. La mezcla de reacción se calentó hasta RT y se agitó por 2 h se diluyó con etil acetato y se lavó con 5% ácido cítrico ac. (200 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío hasta un aceite. El aceite se purificó por cromatografía rápida (50 % de EtOAc/hexano hasta 100 % de EtOAc) para proporcionar el intermedio no ciclado que se disolvió en THF (30 eq) y se calentó con hidruro de sodio (60 % de dispersión de aceite, 3 eq) a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada en un baño de agua helada y metanol se añadió en forma de gotas se diluyó con EtOAc y se lavó con 5% ácido cítrico ac., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía rápida (EtOAc al 5 % CH₃OH/ EtOAc) para proporcionar el compuesto 36.6 como un aceite incoloro (65% de rendimiento). EIMS (*m/z*): calcd. para C₁₈H₂₄N₂O₄ (M⁺+1) 333,39, encontró 333,00.

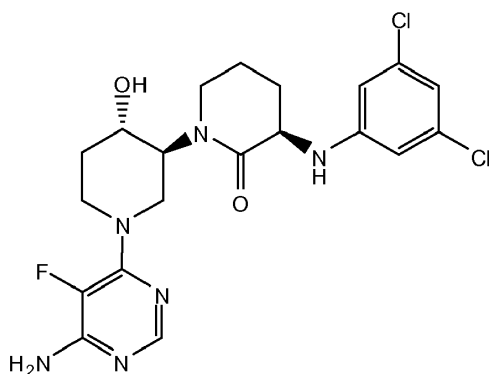
trans tert-butil 3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-hidroxi-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A una solución del compuesto 36.6 (4,1 mmol) en THF (73 eq.) y etanol (100 eq.) se añadió anhídrido de Boc (1,2 eq.) y 10% Pd/C (5 eq.) y se hidrógenó hasta que se completó la absorción de H₂. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto 36.7 como un sólido blanco (96% de rendimiento). EIMS (*m/z*): calcd. para C₁₅H₂₆N₂O₄ (M⁺+Na) 321,38, encontró 321,23,

trans 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-hidroxi-1,3'-bipiperidin-2-ona. A una solución del compuesto 36.7 (1 eq.) en tolueno (50 eq.) enfriada en un baño de agua helada se añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletilenediamina (4 eq.) y clorotrimetilsilano (3 eq.), la mezcla de reacción se dejó llegar hasta RT por 30 min. Se añadió yoduro (1,1 eq.) en porciones a 10 °C. Después de que se completó la adición de yoduro la mezcla de reacción se agitó a RT por 3 h seguido por la dilución con EtOAc y el lavado con Na₂S₂O₄, ac. se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir un residuo. El crudo yodo intermedio se disolvió en THF (19 eq.) y se añadió a una solución de 3-cloro-5-fluoroanilina (1 eq.) en THF (40 eq.) e hidruro de sodio (60% dispersión de aceite 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a RT por 2 h seguido por la dilución con EtOAc y el lavado con 5% ácido cítrico, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida (10% EtOAc/hexano hasta 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto 36.8 (39% de rendimiento) como una espuma blanca. EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₁H₂₉ClF₂N₃O₄ (M⁺+Na) 463,92, encontró 463,90.

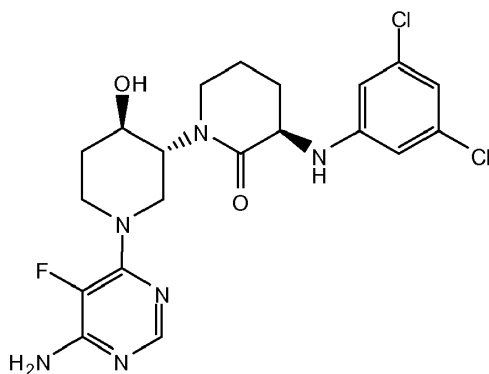
trans-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-hidroxi-1,3'-bipiperidin-2-ona. Una solución del compuesto 36.8 (0,05 g, 0,11 mmol) y 4N HCl en dioxano (40 eq.) se agitó a RT por 2 h y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se transfirió en 1-butanol (2 mL) a un tubo para microondas y se añadió 6-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamina (1,7 eq.) y Et₃N (3,5 eq.) se pasó por microondas a 180 °C por 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 5% ácido cítrico ac., se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida (10% EtOAc/hexano hasta 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto 324 (30% de rendimiento) como una espuma blanca. EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₀H₂₃ClF₂N₆O₂ (M⁺+1) 452,89, encontró 452,90. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7,76 (s, 1 H), 6,56 (br. s., 3 H), 6,49 – 6,30 (m, 3 H), 5,76 (s, 1 H), 4,91 – 4,81 (m, 1 H), 4,18 (d, *J* = 13,3 Hz, 1 H), 4,13 – 3,93 (m, 3 H), 3,82 (ddd, *J* = 5,0, 10,1, 15,2 Hz, 1 H), 3,05 – 2,78 (m, 2 H), 2,21 – 2,05 (m, 1 H), 2,03 – 1,68 (m, 4 H), 1,63 – 1,35 (m, 3 H).



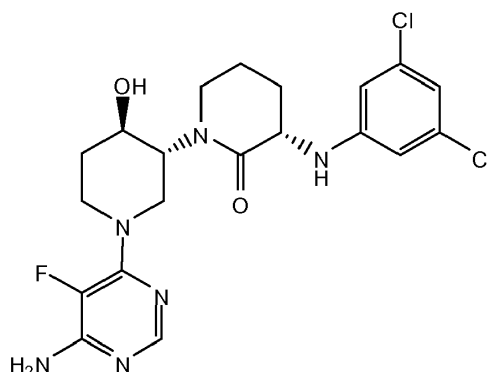
trans 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-hidroxi-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 325 se preparó de manera similar a como se describió en 324 excepto porque 3,5-dicloroanilina se sustituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ = 7,78 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 1,8 Hz, 2 H), 6,58 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 4,26 – 4,42 (m, 2 H), 4,08 (dd, J = 10,3, 6,0 Hz, 2 H), 3,40 – 3,58 (m, 2 H), 3,18 (t, J = 11,9 Hz, 1 H), 2,96 (t, J = 12,3 Hz, 1 H), 2,24 (dd, J = 12,5, 5,8 Hz, 1 H), 1,90 – 2,13 (m, 3 H), 1,69 – 1,81 (m, 1 H), 1,56 – 1,68 (m, 1 H), 1,30 (s, 2 H), 0,91 ppm (s, 1 H).



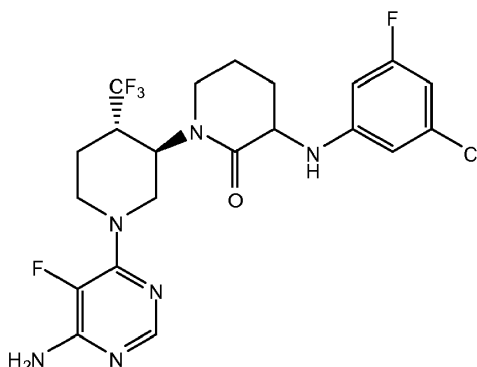
trans (3R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-hidroxi-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 326 se obtuvo de la separación química de 3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1'-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 325) usando separación SFC en una columna OJ-H(2 x 25 cm)CL-005. ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ = 7,63 – 7,71 (m, 1 H), 6,51 (d, J = 1,8 Hz, 3 H), 4,15 – 4,32 (m, 2 H), 3,87 – 4,08 (m, 3 H), 3,29 – 3,47 (m, 2 H), 2,98 – 3,07 (m, 1 H), 2,90 – 2,98 (m, 0 H), 2,80 – 2,90 (m, 1 H), 2,08 – 2,22 (m, 1 H), 1,95 – 2,03 (m, 1 H), 1,78 – 1,94 (m, 2 H), 1,45 – 1,68 (m, 2 H), 1,16 – 1,24 ppm (m, 1 H).



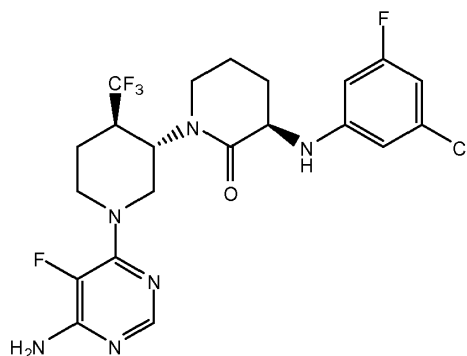
trans (3R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-hidroxi-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 327 se obtuvo de la separación química de 3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1'-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 325) usando separación SFC en una columna OJ-H(2 x 25 cm)CL-005. ^1H NMR (MetanoL-d_4 , 400MHz): δ = 7,78 (s, 1 H), 6,56 – 6,64 (m, 3 H), 4,27 – 4,42 (m, 2 H), 3,98 – 4,18 (m, 3 H), 3,40 – 3,58 (m, 2 H), 3,13 (t, J = 11,8 Hz, 1 H), 2,91 – 3,02 (m, 1 H), 2,27 (dd, J = 12,8, 6,3 Hz, 1 H), 2,09 (dt, J = 12,7, 2,3 Hz, 1 H), 1,89 – 2,05 (m, 2 H), 1,57 – 1,78 (m, 2 H).



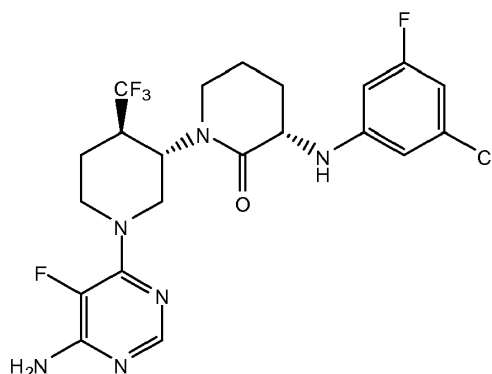
trans (3S)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-hidroxi-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 328 se obtuvo de la separación química de 3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-1'-(7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 324) usando separación SFC en una columna OJ-H(2 x 25 cm)CL-005. ¹H NMR (Metanol-d₄, 400MHz): δ = 7,78 (s, 1 H), 6,62 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 6,55 – 6,60 (m, 1 H), 4,26 – 4,43 (m, 2 H), 4,08 (dd, J = 10,3, 6,0 Hz, 2 H), 3,40 – 3,58 (m, 2 H), 3,18 (t, J = 12,2 Hz, 1 H), 2,90 – 3,02 (m, 1 H), 2,24 (dd, J = 12,8, 5,8 Hz, 1 H), 1,90 – 2,12 (m, 3 H), 1,69 – 1,80 (m, 1 H), 1,62 ppm (dd, J = 10,7, 3,9 Hz, 1 H).



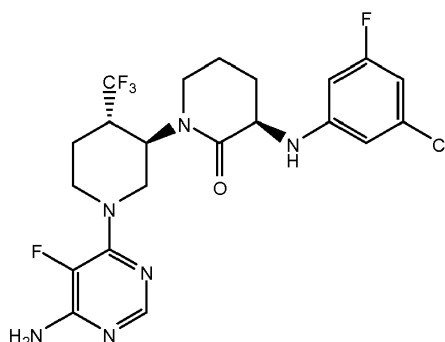
trans 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 329 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 324 excepto porque *trans* bencil 3-amino-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato se sustituyó por *trans* bencil 3-amino-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato. ESI-MS m/z 505 (M). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7,92 (dd, J = 1,6, 2,6 Hz, 1 H), 7,26 – 6,93 (m, 1 H), 6,62 – 6,50 (m, 1 H), 6,50 – 6,33 (m, 2 H), 4,39 – 3,97 (m, 3 H), 3,53 – 3,14 (m, 4 H), 3,12 – 2,93 (m, 1 H), 2,23 – 1,94 (m, 2 H), 1,95 – 1,67 (m, 2 H), 1,68 – 1,32 (m, 2 H).



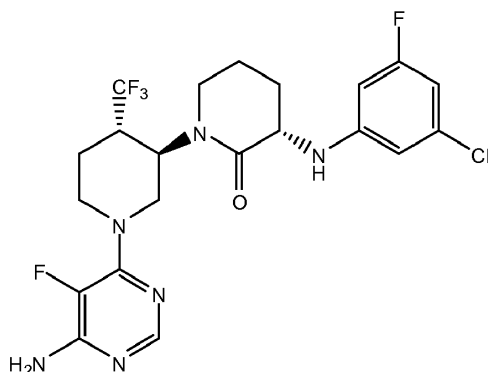
trans (3R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 330 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 329) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ESI-MS m/z 505 (M). ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,84 – 7,74 (m, 1 H), 6,54 – 6,45 (m, 1 H), 6,41 – 6,25 (m, 2 H), 4,49 – 4,26 (m, 2 H), 4,07 – 3,92 (m, 1 H), 3,60 – 3,35 (m, 3 H), 3,08 – 2,94 (m, 1 H), 2,33 – 2,15 (m, 1 H), 2,13 – 1,87 (m, 3 H), 1,80 – 1,56 (m, 2 H), 1,41 – 1,22 (m, 1 H).



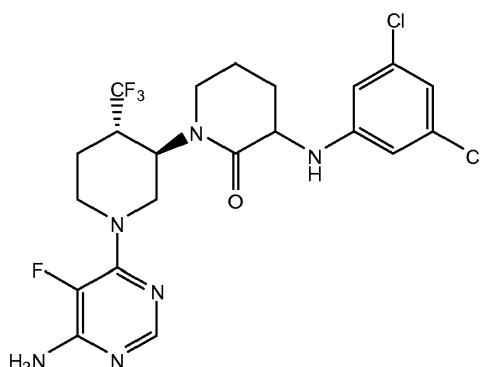
trans (3S)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 331 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 329) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ESI-MS m/z 505 (M). ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,86 – 7,68 (m, 1 H), 6,58 – 6,38 (m, 1 H), 6,39 – 6,19 (m, 2 H), 4,49 – 4,24 (m, 2 H), 4,06 – 3,92 (m, 1 H), 3,59 – 3,38 (m, 2 H), 3,07 – 2,92 (m, 1 H), 2,37 – 2,19 (m, 1 H), 2,13 – 1,86 (m, 3 H), 1,66 (m, 2 H).



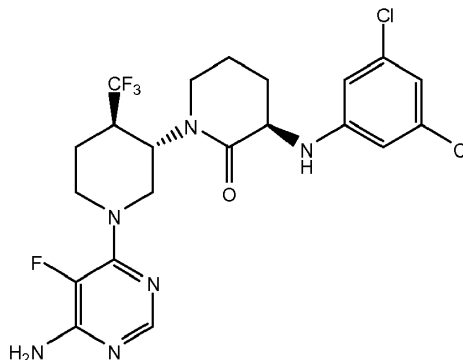
trans (3R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 332 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 329) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ESI-MS m/z 505 (M). ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,83 – 7,73 (m, 1 H), 6,54 – 6,43 (m, 1 H), 6,39 – 6,26 (m, 2 H), 4,48 – 4,25 (m, 2 H), 4,07 – 3,91 (m, 1 H), 3,58 – 3,40 (m, 2 H), 3,07 – 2,93 (m, 1 H), 2,36 – 2,17 (m, 1 H), 2,13 – 1,87 (m, 3 H), 1,76 – 1,53 (m, 2 H), 1,31 (m, 1 H).



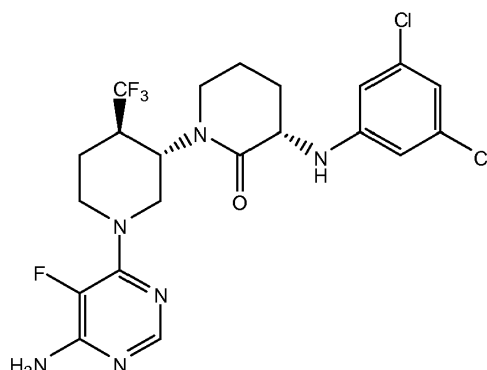
trans (3S)-1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 333 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 329) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ESI-MS m/z 505 (M). ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,84 – 7,73 (m, 1 H), 6,54 – 6,43 (m, 1 H), 6,39 – 6,26 (m, 2 H), 4,47 – 4,27 (m, 2 H), 4,05 – 3,90 (m, 1 H), 3,62 – 3,36 (m, 3 H), 3,08 – 2,93 (m, 1 H), 2,32 – 2,15 (m, 1 H), 2,13 – 1,84 (m, 3 H), 1,78 – 1,52 (m, 2 H).



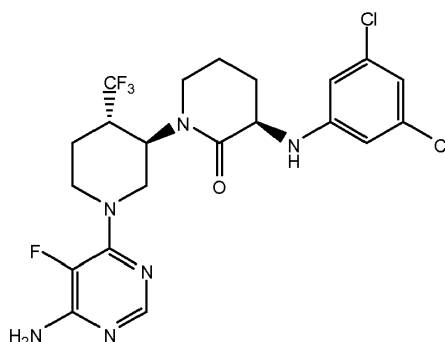
trans 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino) -4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 334 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 329 excepto porque 3,5-dicloroanilina se sustituyó por 3-cloro-5-fluoroanilina. ESI-MS m/z m/z 521 (M). ^1H NMR (MetanoL- d_4 , 400MHz): δ = 7,79 (d, J =1,8 Hz, 1 H), 6,48 – 6,66 (m, 3 H), 4,26 – 4,47 (m, 2 H), 3,92 – 4,05 (m, 1 H), 3,35 – 3,58 (m, 3 H), 2,90 – 3,08 (m, 1 H), 2,12 – 2,36 (m, 1 H), 1,90–2,10 (m, 3 H), 1,56 – 1,75 ppm (m, 2 H).



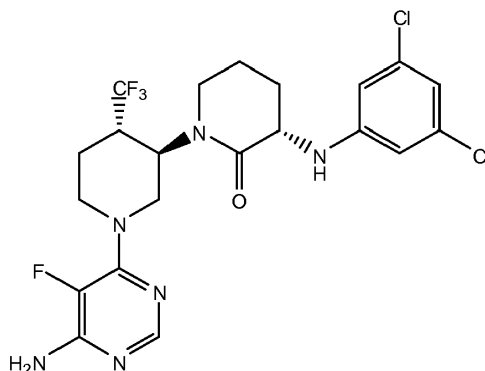
trans (3R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 335 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 334) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ESI-MS m/z m/z 521 (M). ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,78 (s, 1 H), 6,67 – 6,50 (m, 3 H), 4,49 – 4,27 (m, 2 H), 4,08 – 3,91 (m, 1 H), 3,61 – 3,35 (m, 4 H), 3,08 – 2,95 (m, 1 H), 2,34 – 2,14 (m, 1 H), 2,13 – 1,84 (m, 3 H), 1,77 – 1,52 (m, 2 H).



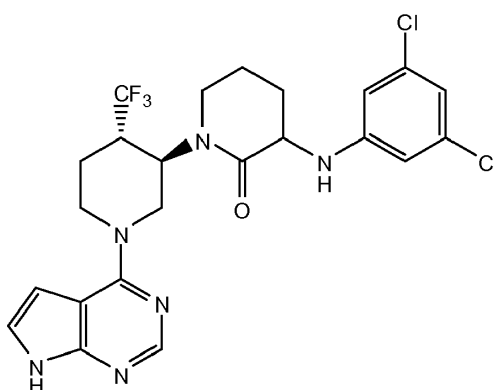
trans (3S)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 336 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 334) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ESI-MS m/z m/z 521 (M). ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,78 (s, 1 H), 6,64 – 6,49 (m, 3 H), 4,48 – 4,20 (m, 2 H), 4,07 – 3,88 (m, 1 H), 3,59 – 3,36 (m, 2 H), 3,08 – 2,94 (m, 1 H), 2,36 – 2,18 (m, 1 H), 1,90 (m, 3 H), 1,76 – 1,53 (m, 2 H).



trans (3R)-1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 337 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 334) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ESI-MS m/z 521 (M). ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,86 – 7,73 (m, 1 H), 6,67 – 6,48 (m, 3 H), 4,48 – 4,25 (m, 2 H), 4,08 – 3,90 (m, 1 H), 3,58 – 3,37 (m, 2 H), 3,06 – 2,93 (m, 1 H), 2,37–2,15 (m, 1 H), 2,15 – 1,85 (m, 3 H) 1,77 – 1,56 (m, 2 H).



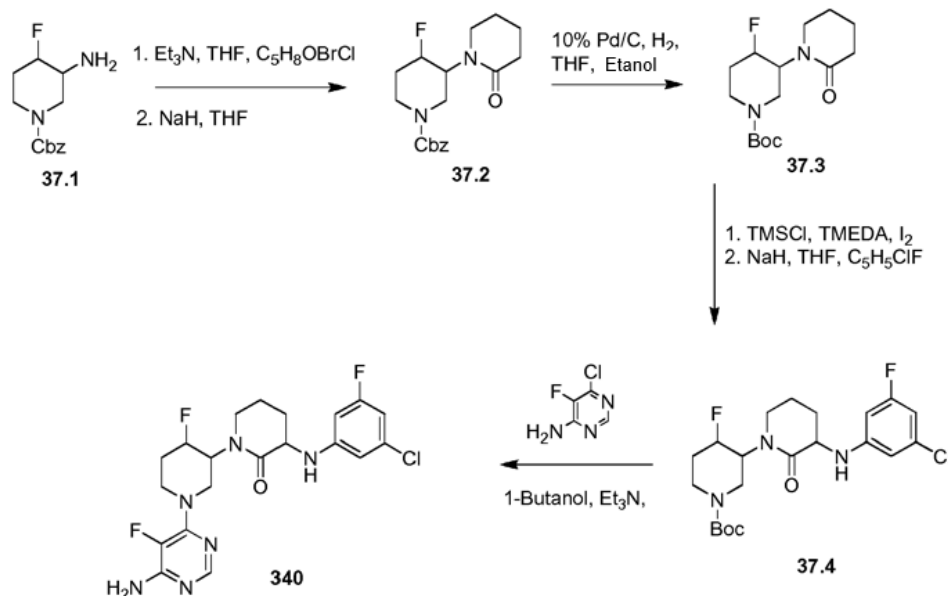
trans (3S)-1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 338 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3,5-diclorofenilamino)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 334) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). ESI-MS m/z 521 (M) ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ = 7,85 – 7,70 (m, 1 H), 6,67 – 6,51 (m, 3 H), 4,48 – 4,25 (m, 2 H), 4,09 – 3,92 (m, 1 H), 3,60 – 3,35 (m, 3 H), 3,08 – 2,93 (m, 1 H), 2,32 – 2,12 (m, 1 H), 2,11 – 1,88 (m, 3 H), 1,63 (m, 2 H).



trans-3-(3,5-Diclorofenilamino)-1'-(7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4'-(trifluorometil)-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 339 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto 334 usando 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina en lugar de 6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina. EIMS (m/z): calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$ (M^+) 527, encontró 527. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ = 9,52 – 9,68 (m, 1 H), 8,35 (d, J =2,5 Hz, 1 H), 7,11 (br. s., 1 H), 6,71 (d, J =1,8 Hz, 1 H), 6,44 – 6,57 (m, 2 H), 4,96 – 5,11 (m, 1 H), 4,69 – 4,87 (m, 2 H), 3,71 – 3,86 (m, 2 H), 3,59 – 3,71 (m, 1 H), 3,34 – 3,59 (m, 3 H), 3,10 – 3,30 (m, 1 H), 2,37 – 2,54 (m, 1 H), 2,11 – 2,24 (m, 1 H), 1,93 – 2,11 (m, 2 H), 1,63 – 1,82 ppm (m, 2 H).

Ejemplo 37

Esquema 37



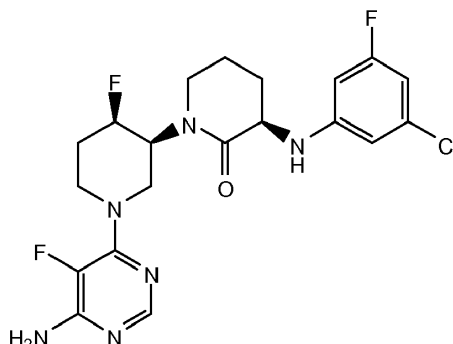
bencil 4'-fluoro-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A una solución de 3-amino-4-fluoro-piperidina-1-carboxílico ácido benciléster 37.1 (1,0 eq.) en THF (40 eq.) enfriada en un baño de agua helada se añadió 5-bromo-pentanoil cloruro (1 eq.) y Et₃N (2 eq.) en forma de gotas. La mezcla de reacción se calentó hasta RT y se agitó por 2 h se diluyó con EtOAc y se lavó con 5% ácido cítrico ac. (500 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró *al vacío* para producir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía rápida (10% EtOAc/hexano hasta 100% EtOAc) para proporcionar la amida intermedia que se disolvió en THF (30 mL) y se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 5 eq.) a 65 °C por 16 h. La mezcla de reacción enfriada en un baño de agua helada y metanol se añadió en forma de gotas se diluyó con EtOAc y se lavó con 5% ácido cítrico, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía rápida (EtOAc al 5 % CH₃OH/ EtOAc) para proporcionar el compuesto 37.2 como un aceite incoloro (62% de rendimiento). EIMS (*m/z*): calcd. para C₁₈H₂₃FN₂O₃ (M⁺+1) 335,39, encontró 335,00.

tert-butil 4'-fluoro-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A una solución del compuesto 37.2 (1 eq.) en THF (100 eq.) y etanol (100 eq.) se añadió anhídrido de Boc (1,2 eq.) y 10% Pd/C (0,2 eq.) y se hidrogenó hasta que se completó la absorción de H₂. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener el compuesto 37.3 como un sólido blanco (92% de rendimiento). EIMS (*m/z*): calcd. para C₁₅H₂₅FN₂O₃ (M⁺+Na) 323,37, encontró 323,00.

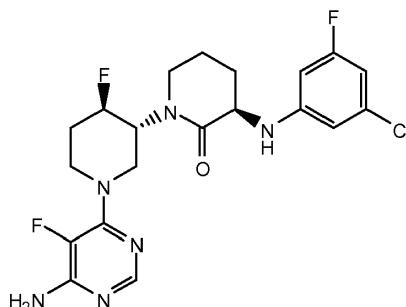
tert-butil 3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-fluoro-2-oxo-1,3'-bipiperidina-1'-carboxilato. A una solución del compuesto 37.3 (1 eq.) en tolueno (37 eq.) enfriada en un baño de agua helada se añadió *N,N,N',N'*-tetrametiletilenediamina (3 eq.) y clorotrimetilsilano (4 eq.), la mezcla de reacción se dejó llegar hasta RT por 30 min. Se añadió yoduro (1,2 eq.) en porciones a 10 °C. Después de que se completó la adición de yoduro la mezcla de reacción se agitó a RT por 3 h seguido por la dilución con EtOAc y el lavado con Na₂S₂O₄ ac., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío* para producir un residuo. A una solución de 3-cloro-5-fluoroanilina (2 eq.) en THF (40 eq.) se añadió hidruro de sodio (60% dispersión de aceite en aceite mineral 3 eq.) y se agitó a RT por 15 min. Se añadió una solución del residuo anterior en THF (10 mL) y se agitó a RT por 2 h seguido por la dilución con EtOAc y el lavado con 5% ácido cítrico, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida (10% EtOAc/hexano hasta 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto 37.4 (48% de rendimiento) como una espuma blanca. EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₁H₂₈ClF₂N₃O₃ (M⁺+Na) 466,92, encontró 466,00.

1'-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-fluoro-1,3'-bipiperidin-2-ona. Una solución del compuesto 37.4 (1 eq.) y 4M HCl en dioxano (15 eq.) se agitó a RT por 2 h y el solvente se eliminó *al vacío*. El residuo se transfirió en 1-butanol (30 eq.) a un tubo para microondas y se añadió 6-cloro-5-fluoro pirimidin-4-ilamina (1,1 eq.) y Et₃N (2 eq.) se pasó por microondas a 180 °C por 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 5% ácido cítrico ac., se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía rápida (10% EtOAc/hexano hasta 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto 340, (45% de rendimiento) como una espuma blanca. EIMS (*m/z*): calcd. para C₂₀H₂₂ClF₃N₆O (M⁺+1) 455,88, encontró 455,90. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6,64 (s, 2 H), 6,56 (d, *J* = 1,5 Hz, 1 H), 6,49 – 6,31 (m, 3 H),

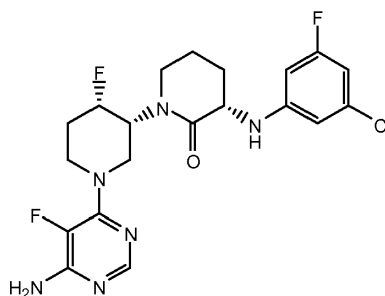
5,12 – 4,85 (m, 1 H), 4,64 – 4,32 (m, 1 H), 4,27 – 3,96 (m, 3 H), 3,58 – 3,35 (m, 3 H), 3,17 (t, $J = 13,1$ Hz, 1 H), 2,13 (quind, $J = 5,8, 11,8$ Hz, 1 H), 2,02 – 1,72 (m, 5 H), 1,67 – 1,43 (m, 1 H).



(3R,3'S,4'R)-1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-fluoro-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 341 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-fluoro-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 340) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). EIMS (m/z): calcd. para $C_{20}H_{22}ClF_3N_6O$ (M^++1) 455,88, encontró 455,90. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,79$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,63 (s, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 6,49 – 6,32 (m, 3 H), 5,12 – 4,86 (m, 1 H), 4,63 – 4,37 (m, 1 H), 4,26 – 3,98 (m, 3 H), 3,59 – 3,44 (m, 2 H), 3,39 (td, $J = 6,2, 12,5$ Hz, 1 H), 3,25 – 3,09 (m, 1 H), 2,19 – 2,05 (m, 1 H), 2,03 – 1,68 (m, 4 H), 1,64 – 1,42 (m, 1 H).



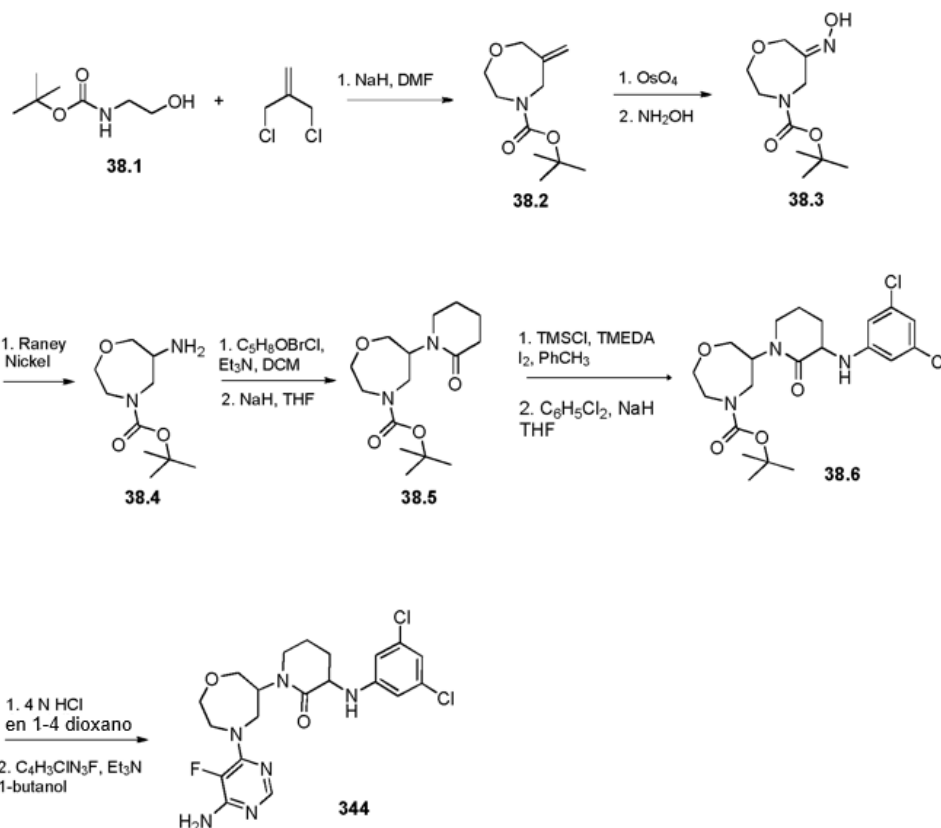
(3R,3'R,4'R)-1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-fluoro-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 342 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-fluoro-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 340) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). EIMS (m/z): calcd. para $C_{20}H_{22}ClF_3N_6O$ (M^++1) 455,88, encontró 455,90. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,79$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,63 (s, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 6,50 – 6,33 (m, 3 H), 5,14 – 4,81 (m, 1 H), 4,65 – 4,37 (m, 1 H), 4,26 – 3,97 (m, 3 H), 3,60 – 3,44 (m, 2 H), 3,39 (td, $J = 6,1, 12,6$ Hz, 1 H), 3,23 – 3,09 (m, 1 H), 2,19 – 2,04 (m, 1 H), 2,04 – 1,69 (m, 4 H), 1,64 – 1,46 (m, 1 H).



(3S,3'R,4'S)-1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-fluoro-1,3'-bipiperidin-2-ona. El compuesto 343 se obtuvo de la separación química de 1'-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-4'-fluoro-1,3'-bipiperidin-2-ona (compuesto 340) usando separación SFC en una columna Chiralcel OD-H (2 x 20 cm). EIMS (m/z): calcd. para $C_{20}H_{22}ClF_3N_6O$ (M^++1) 455,88, encontró 455,90. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,79$ (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 6,64 (s, 2 H), 6,58 – 6,52 (m, 1 H), 6,49 – 6,32 (m, 3 H), 5,10 – 4,84 (m, 1 H), 4,56 – 4,34 (m, 1 H), 4,24 – 4,00 (m, 3 H), 3,56 – 3,36 (m, 3 H), 3,25 – 3,08 (m, 1 H), 2,21 – 2,05 (m, 1 H), 2,03 – 1,72 (m, 4 H), 1,68 – 1,49 (m, 1 H).

Ejemplo 38

Esquema 38



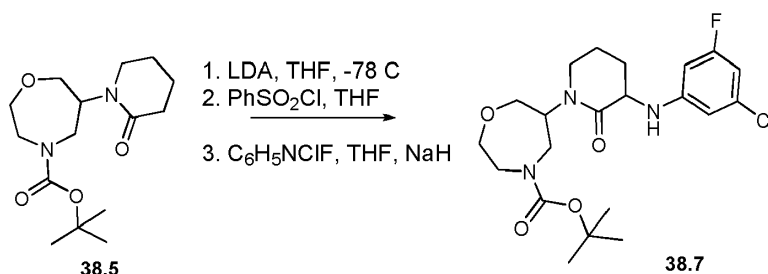
tert-Butil-6-metileno-1,4-oxazepam-4-carboxilato. Una solución de *tert*-butil 2-hidroxietilcarbamato 38.1 (9,00 mL, 58,2 mmol) en DMF (50,0 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató en porciones con hidruro de sodio (60% en mineral, 5,12 g, 128 mmol). La mezcla se agitó en un baño de hielo por 15 minutos y luego se trató con 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno (7,07 mL, 61,1 mmol). Después de que se completó la adición, el baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los orgánicos combinados se secaron durante Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un aceite que se purificó por cromatografía rápida (gradiente EtOAc/hexano 5%–40%) para producir el producto deseado (4,6, 37% de rendimiento) como un aceite claro. LCMS 114,10[M – tBuCO₂]⁺.

tert-Butil 6-(hidroxiimino)-1,4-oxazepam-4-carboxilato. Una solución de *tert*-butil 6-metileno-1,4-oxazepam-4-carboxilato 38.2 (1,23 g, 5,74 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y H₂O (20 mL) se trató con sodio periodato (2,46 g, 11,49 mmol) y una solución de 2,5% OsO₄ en *t*-BuOH (0,36 mL, 0,028 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 hrs. La suspensión amarilla-blanca resultante se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2×50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron durante MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite marrón (1,30 g) que se usó inmediatamente sin purificación adicional. El crudo *tert*-Butil 6-oxo-1,4-oxazepam-4-carboxilato (4,4 g, 20,4 mmol) se disolvió en THF (100 mL) y se trató con Et₃N (11,4 mL, 81,8 mmol) e hidroxilamina hidrocloreto (3,1 g, 45,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se concentró *al vacío* hasta que se secó y el residuo se suspendió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir (4,8 g) de un producto semisólido 38.3, LCMS *m/z* = 253,1 [M+Na]⁺, 461,3 [2M]⁺ con dos picos iguales observados (presumiblemente estereoisómeros de oxima). Usado sin purificación adicional.

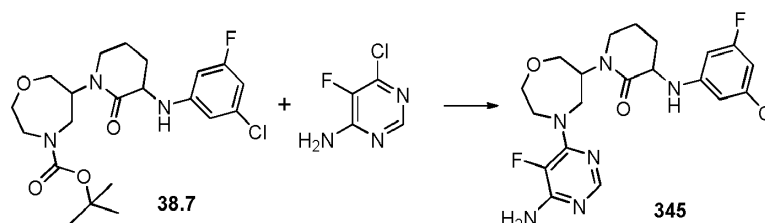
tert-Butil 6-amino-1,4-oxazepam-4-carboxilato. *tert*-butil 6-(hidroxiimino)-1,4-oxazepam-4-carboxilato 38.3 (1,0 g, 4,4 mmol) que se disolvió en MeOH (17,8 mL, 438,6 mmol) y se trató con Raney níquel (1:9, níquel:agua, 0,38 mL, 5,8 mmol) y 6 M HBr en agua (0,073 mL, 0,44 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente bajo 427475 Pa (62 PSI) presión de hidrógeno a temperatura ambiente por 6 días. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para producir el producto deseado 38.4 que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* 217,15 [M+1]⁺.

tert-Butil 6-(5-bromopentanamido)-1,4-oxazepam-4-carboxilato. A una solución agitada en baño de hielo de *tert*-butil 6-amino-1,4-oxazepam-4-carboxilato 38.4 (1,01 g, 4,67 mmol) y Et₃N (1,95 mL, 14,0 mmol) se añadió 5-bromo-pentanoil cloruro (0,62 mL, 4,7 mmol). El baño de hielo se removió y la solución se agitó por 1 h y luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico diluido, agua, NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite que se purificó por cromatografía de columna rápida (gradiente EtOAc/hexanos). LCMS m/z 324,1 & 325,1 [M - tBu]⁺.

tert-Butil 6-(2-oxopiperidin-1-il)-1,4-oxazepam-4-carboxilato. A una solución enfriada en hielo de ácido 6-(5-bromo-pentanoilamino)-perhidro-1,4-oxazepina-4-carboxílico *tert*-butil éster (1,0 g, 2,7 mmol) en THF (15 mL) se añadió en porciones hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1,1 g, 26,9 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C por 7 hrs, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se colocó en un baño de hielo, se apagó por la adición en forma de gotas de metanol. La mezcla luego se lavó con NaHCO₃ y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó (MgSO₄) con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite que se purificó en columna de gel de sílice (gradiente DCM-MeOH) para producir el producto deseado 38.5 (310 mg, 38% de rendimiento). LCMS= [M - tBu]⁺ [m/z = 242].

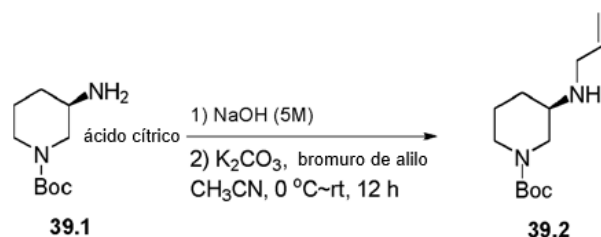


tert-Butil 6-(3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-2-oxopiperidin-1-il)-1,4-oxazepam-4-carboxilato. A una solución de ácido 6-(2-oxo-piperidin-1-il)-perhidro-1,4-oxazepina-4-carboxílico *tert*-butil éster 38.5 (0,31 g, 1,0 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C se añadió en forma de gotas 2,0 M LDA en heptano/THF/etilbenceno (0,7 mL, 1,5 mmol) bajo nitrógeno. La solución se dejó calentar hasta -30 °C por 1 h y luego se enfrió nuevamente hasta -78 °C antes de la adición en forma de gotas de PhSO₂Cl (0,15 mL, 1,1 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta 10 °C y luego se apagó después de la adición de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃, salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un sólido. El cloro intermedio se disolvió en THF (8,4 mL) y se añadió a una suspensión de 3-cloro-5-fluoro-fenilamina (0,15 g, 1,04 mmol) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 80 mg, 2,1 mmol) en THF (16 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo por 90 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente, se colocó y se apagó con MeOH, agua, NaHCO₃ y EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un aceite. El aceite se purificó por cromatografía de gel de sílice (gradiente MeOH/DCM) para producir el producto deseado (204 mg, 59%). LCMS, m/z 386,1 [M - tBu]⁺.

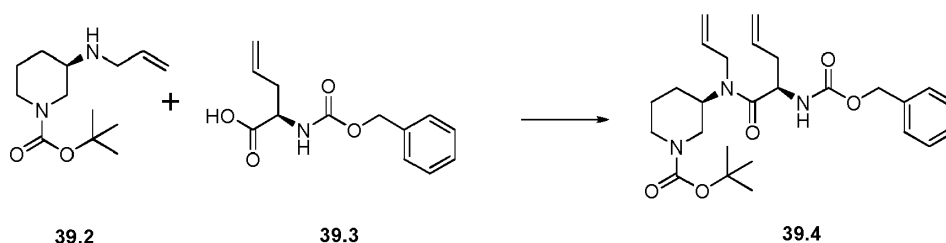


1-(4-(6-Amino-5-fluoropirimidin-4-il)-1,4-oxazepan-6-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)piperidin-2-ona. Una solución de piperidina protegida con Boc 38.6 (204 mg, 0,46 mmol) se trató con 4 M de HCl en 1,4-Dioxano (4,9 mL) a RT por 2h. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se disolvió en una mezcla de MeOH/DCM (1:1, 10 mL) y se trató con carbonato soportado en polímero (carga de 2,74 mmol/g; 0,50 g, 1,370 mmol). La mezcla se filtró y el solvente se eliminó *al vacío* para producir un residuo. El residuo se disolvió en 1-butanol (3,0 mL) y se trató con 6-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamina (75 mg, 0,5 mmol) y Et₃N (0,3 mL, 2,3 mmol) y se calentó a 90 °C por 72 h. La solución se enfrió hasta RT y el solvente se concentró *al vacío* para producir un sólido por columna C₁₈ de cromatografía de fase inversa y 10% acetonitrilo/agua que contiene 0,1% TFA para producir el compuesto 345. LCMS m/z 453,10 [M + 1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,37 - 1,55 (m, 1 H) 1,70 - 1,86 (m, 2 H) 1,98 - 2,12 (m, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,35 - 3,49 (m, 3 H) 3,54 (dd, *J* = 13,43, 4,89 Hz, 1 H) 3,79 - 3,93 (m, 2 H) 3,99 (td, *J* = 7,40, 3,51 Hz, 1 H) 4,06 - 4,16 (m, 1 H) 4,22 (d, *J* = 14,56 Hz, 1 H) 6,21 - 6,41 (m, 3 H) 6,48 (br. s., 3 H) 7,68 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H).

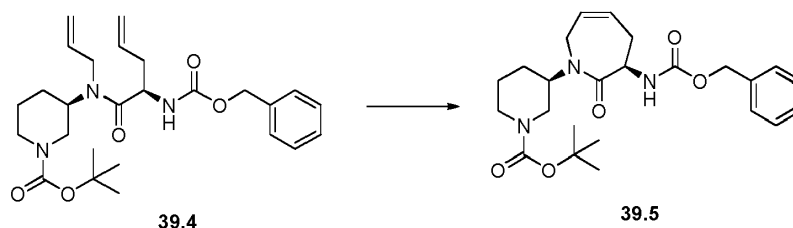
Ejemplo 39



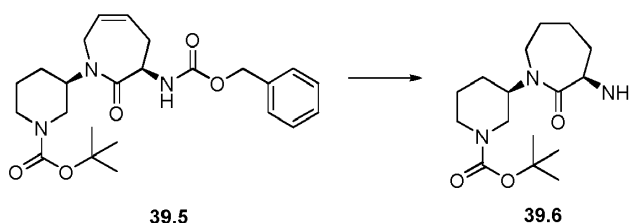
(R)-*tert*-butil 3-((R)-N-aliil-2-(benciloxycarbonilamino) pent-4-enamido) piperidina-1-carboxilato. A una mezcla de (R)-*tert*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato. ácido cítrico 39.1 (20 g, 51 mmol) en DCM (50 mL) se añadió NaOH (5M, 50 mL), la mezcla se agitó durante 10 min y después se extrajo con DCM (50 mL X 3), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un aceite incoloro. El aceite se disolvió en CH₃CN (60 mL) y K₂CO₃ (4,2 g, 30,6 mmol, 0,6 eq.) se añadió bajo baño de hielo, luego se añadió bromuro de aliilo (2,9 mL, 34,2 mmol, 0,67 eq.) en CH₃CN (15 mL) en forma de gotas. Después de que la adición terminó, la mezcla se calentó hasta RT y se agitó por otros 12 h. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (15 mL x 3), los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentró *al vacío* y se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, DCM:MeOH = 30:1) para producir 39.2 como un aceite amarillo claro (5,5 g, rendimiento: 45%). LCMS: (M+H)⁺: 241,1



(R)-*tert*-butil 3-((R)-N-aliil-2-(benciloxycarbonilamino) pent-4-enamido) piperidina-1-carboxilato. A una mezcla de ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-pent-4-enóico 39.3 (2,75 g, 11,0 mmol), HATU (4,2 g, 11,02 mmol), HOBT (1,5 g, 11,0 mmol) y DIEA (5,7 mL, 33,1 mmol) en DMF (20 mL) se añadió (R)-*tert*-butil 3-((R)-2-allyl-2-oxopropionamido)piperidin-1-carboxilato 39.2 (2,7 g, 11,0 mmol) a rt. La mezcla se agitó por 48 h a RT se diluyó con una solución de salmuera enfriada en hielo (400 mL) para precipitar el producto. El precipitado se disolvió en EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio. Los orgánicos se secaron durante (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío* para producir un sólido que se purificó por cromatografía rápida (hexano en gradientes/ EtOAc, 0%-40%) para producir 3,51g, 64%. LCMS, m/z= 372 [M - tBuCO₂]⁺

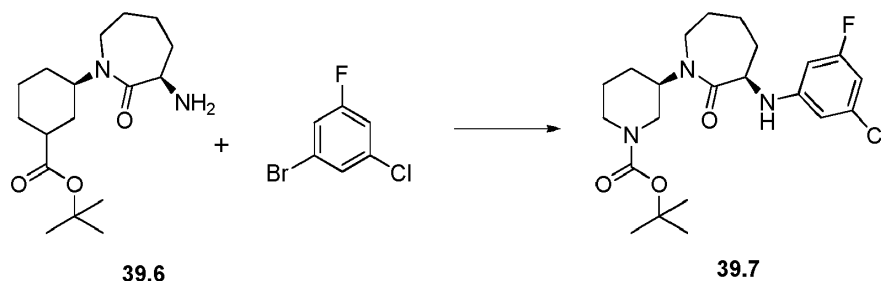


(R)-*tert*-Butil 3-((R,Z)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-yl)piperidina-1-carboxilato. A una solución agitada de ácido (R)-3-[[alil-((R)-2-benciloxycarbonilamino-pent-4-enóil)-amino]-piperidina-1-carboxílico *tert*-butil éster 39.4 (3,5 g, 7,4 mmol) en DCM (150 mL) se añadió catalizador Grubb's de segunda generación (0,59 g, 0,7 mmol) bajo argón. La mezcla se sometió a reflujo por 3,5h y el solvente se removió bajo presión reducida y el residuo disuelto en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró *al vacío* para producir un residuo que se purificó por cromatografía rápida (gradiente EtOAc/ hexanos 0%-50%) para producir el producto deseado 39.5, 2,8g, 81% de rendimiento. LCMS m/z 343,0 [M - tBuCO₂]⁺

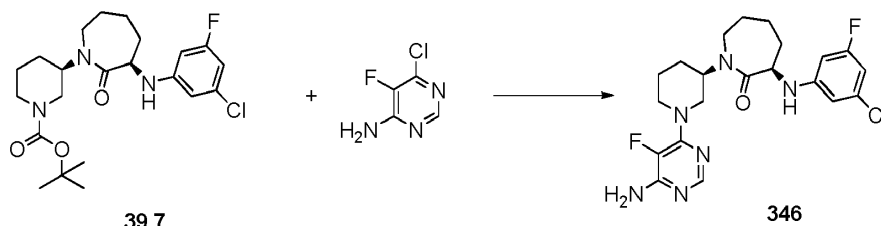


(R)-*tert*-butil 3-((R)-3-amino-2-oxoazepan-1-yl)piperidina-1-carboxilato. A una solución de (R)-*tert*-butil 3-((R,Z)-3-(benciloxycarbonilamino)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-yl)piperidina-1-carboxilato 39.5 (0,9 g, 2,1 mmol) en metanol (20,0 mL) se añadió 10% paladio en carbono (1:9, Pd/carbono, 350 mg, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se trató con hidrógeno a 1 atm a temperatura ambiente por 3,5 h. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se retiró

bajo presión reducida para proporcionar el compuesto 39,6, 0,6 g, 91,5%. LCMS, m/z 312,0 $[M + 1]^+$, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d$) δ 1,46 (s, 9 H) 1,58 (d, $J = 8,28$ Hz, 3 H) 1,73 (d, $J = 9,04$ Hz, 3 H) 1,92 (d, $J = 11,04$ Hz, 3 H) 2,59 (br. s., 1 H) 2,74 (br. s., 1 H) 3,22 – 3,39 (m, 2 H) 3,50 (s, 2 H) 3,68 (d, $J = 10,29$ Hz, 1 H) 4,48 (br. s., 3 H)



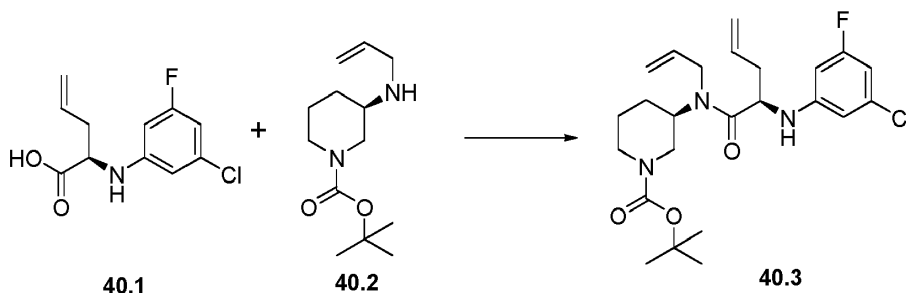
(3R)-*tert*-Butil 3-((R)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-2-oxazepan-1-il)ciclohexanocarboxilato. A una solución degaseada de ácido (R)-3-((R)-3-Amino-2-oxo-perhidro-azepin-1-il)-piperidina-1-carboxílico *tert*-butil éster 39.6 (0,6 g, 1,9 mmol) en tolueno (40 mL) se añadió sodio *tert*-butóxido (0,34 g, 3,6 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (0,20 g, 0,33 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,11 g, 0,12 mmol) y 1-Bromo-3-cloro-5-fluoro-benceno (0,5 g, 2,4 mmol). La solución se purgó bajo una atmósfera de argón y se calentó hasta reflujo por 2,5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de almohadilla de Celite® se diluyó con éter y se lavó con una solución de $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre (Na_2SO_4) se filtró y el solvente se concentró al vacío para producir un residuo que se purificó por cromatografía rápida (gradiente DCM/MeOH, 0 a 5 %) para producir 0,4g, 48,2 %. LCMS m/z 385,4 $[M - tBu]^+$.



(R)-1-((R)-1-(6-amino-5-pirimidin-4-il)piperidin-3-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)azepan-2-ona. Una solución de (R)-*tert*-butil 3-((R)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-2-oxazepan-1-il)piperidina-1-carboxilato éster 39.7 (0,4 g, 0,9 mmol) en dioxano (8,0 mL) se trató con 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (8,0 mL, 32,00 mmol) a RT por 90 minutos. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo que se disolvió en mezcla 1:1 de DCM/ metanol (16 mL) y se trató con carbonato en soporte de polímero (3,5 eq/g), se filtró y concentró *al vacío*.

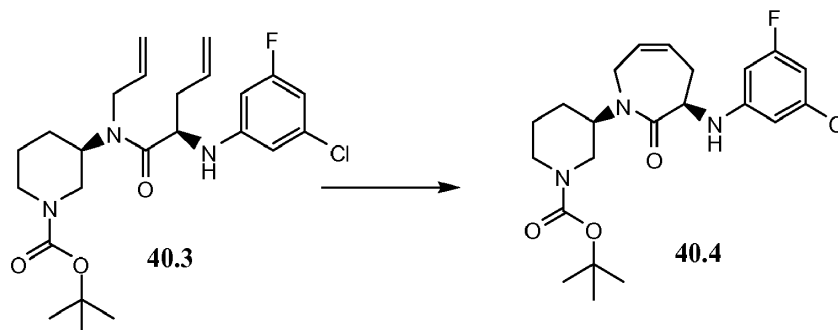
A una solución de (R)-3-(3-cloro-5-fluoro-fenilamino)-1-(R)-piperidin-3-il - perhidro-azepin-2-ona y 6-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamina (0,15 g, 1,0 mmol) disuelta en 1-butanol (2 mL) se añadió con Et_3N (0,38 mL, 2,7 mmol) y se irradió a 180 °C por 45 minutos en el microondas. El solvente se removió bajo presión reducida y el residuo disuelto en EtOAc, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para producir un sólido que se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano en gradientes/EtOAc 0–100% a EtOAc/MeOH 0–5%) para producir el compuesto deseado 346. LCMS, m/z 226 $[M/2 + 1]^+$, 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,16 – 1,67 (m, 3 H) 1,82 (br. s., 8 H) 2,91 (t, $J = 12,30$ Hz, 1 H) 3,08 (t, $J = 11,92$ Hz, 1 H) 3,41 – 3,66 (m, 2 H) 4,11 (d, $J = 9,54$ Hz, 1 H) 4,26 (d, $J = 12,55$ Hz, 1 H) 4,38 (d, $J = 10,54$ Hz, 2 H) 6,37 – 6,46 (m, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 7,13 (br. s., 1 H) 7,91 (s, 1 H).

Ejemplo 40

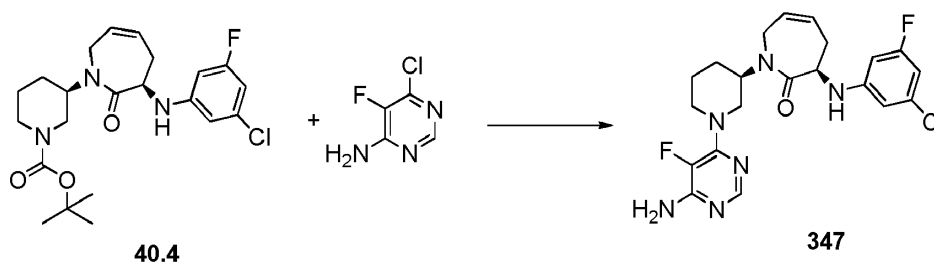


(3R)-*tert*-Butil 3-((R)-N-alil-2-(3-cloro-5-fluorofenilamino)pent-4-enamido)ciclohexanocarboxilato. Una mezcla de ácido (R)-2-(3-cloro-5-fluoro-fenilamino)-pent-4-enóico (0,98 g, 4,1 mmol), HOBT (0,6209 g, 4,055 mmol), N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio Hexafluorofosfato (1,542 g, 4,055 mmol) y DIEA (1,8 mL, 10,1

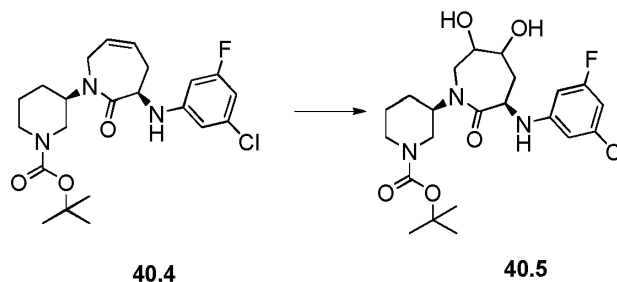
mmol) en DMF (5 mL) se agitó por 5 minutos en un baño de hielo. Luego (R)-tert-butil 3-(alilamino) piperidina-1-carboxilato (0,97 g, 4,1 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante la noche a rt. La mezcla se vertió en salmuera enfriada en hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un residuo que se purificó por cromatografía rápida (sílice 80g, DCM/MeOH 0-5%) para producir



(R)-tert-butil 3-((R,Z)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepin-1-il)piperidina-1-carboxilato. Una solución de ácido (R)-3-[[R]-2-(3-cloro-5-fluoro-fenilamino)-pent-4-enil]-amino-piperidina-1-carboxílico tert-butil éster (0,65 g, 1,4 mmol) en DCM (50 mL) se degaseó y se purgó con argón. A la solución se añadió catalizador Grubb's de segunda generación (0,12 g, 0,13 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo por 90 minutos. Después de que la solución se enfrió hasta rt, el solvente se removió bajo presión reducida para producir un sólido que se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, una solución de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró *al vacío* para producir un residuo que se purificó por cromatografía de gel de sílice (hexano en gradientes:EtOAc 0-70%). LCMS, m/z 381,9 [M - tBu]⁺.

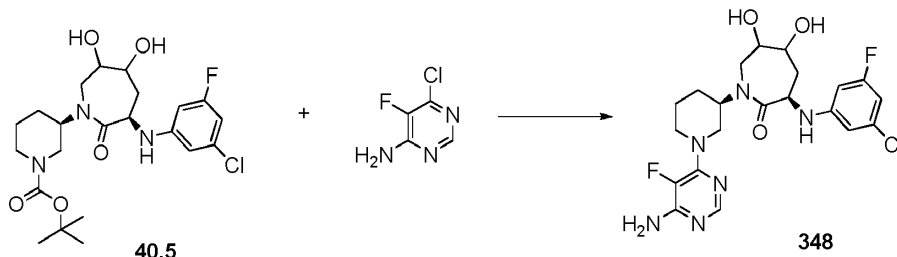


(R,Z)-1-((R)-1-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-3-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-3,4-dihidro-1H-azepin-2(7H)-ona. A una solución de ácido (R)-3-[[R]-3-(3-cloro-5-fluoro-fenilamino)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-azepin-1-il]-piperidina-1-carboxílico tert-butil éster (0,1 g, 0,24 mmol) se añadió 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2,0 mL, 8,0 mmol) y se agitó por 2h a rt. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo que se disolvió en mezcla 1:1 de DCM/ metanol (16 mL) y se trató con carbonato en soporte de polímero (3,5 eq/g), se filtró y concentró *al vacío*. A una solución de amina in 1-butanol (2 mL,) se añadió 6-cloro-5-fluoro-pirimidin-4-ilamina (35 mg, 0,24 mmol) y Et₃N (100 µL, 0,72 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 180°C por 45 minutos. El solvente se retiró luego bajo presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto 347. LCMS, m/z 449,9 [M + 1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,44 - 1,61 (m, 9 H), 1,75 (d, J = 14,81 Hz, 9 H), 2,01 - 2,17 (m, 5 H), 2,86 (t, J = 12,30 Hz, 4 H), 2,96 (t, J = 11,92 Hz, 4 H), 3,64 (dd, J = 17,57, 7,78 Hz, 4 H), 4,06 (d, J = 9,79 Hz, 4 H), 4,19 (d, J = 12,55 Hz, 4 H), 4,30 - 4,40 (m, 5 H), 4,45 (d, J = 17,57 Hz, 4 H), 4,86 (dd, J = 12,30, 4,02 Hz, 4 H), 5,65 - 5,74 (m, 5 H), 5,79 (d, J = 7,53 Hz, 5 H), 6,32 - 6,41 (m, 9 H), 6,48 (s, 5 H), 7,89 (s, 1 H).

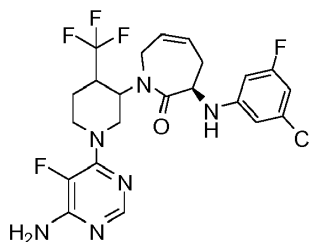


(3R)-tert-butil 3-((3R)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-5,6-dihidroxi-2-oxoazepan-1-il)piperidina-1-carboxilato. Una mezcla agitada de argón desgasificada y purgada de (R)-3-[[R]-3-(3-cloro-5-fluoro-fenilamino)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahidro-azepin-1-il]-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butil éster (250,0 mg, 0,5709 mmol), carbonato de potasio (236,7 mg, 1,712 mmol), ferricianuro(III) de potasio(563,8 mg, 1,712 mmol) y metanosulfonamida (109,4 mg, 1,150 mmol) en tert-butil alcohol (3,003 mL, 31,40 mmol)/ agua (2,9905 mL, 166,00 mmol) en un baño de hielo se añadió osmato de potasio, dihidrato (15,0 mg, 0,0407 mmol) La mezcla de reacción se dejó hasta alcanzar la

temperatura ambiente y durante 48 h bajo atmósfera de argón. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió bisulfito de sodio (178,21 mg, 1,7126 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó por 2 etilo. La fase orgánica combinada se lavó con 2 N KOH, se secó durante MgSO_4 y concentró bajo presión reducida para producir 0,210 g, 78%. El diol crudo se llevó hacia la siguiente etapa sin purificación. LCMS m/z 415,9 $[\text{M} - \text{tBu}]^+$



(3R)-1-((R)-1-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-3-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-5,6-dihidroxiazepan-2-ona. (3R)-tert-butil 3-((3R)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-5,6-dihidroxi-2-oxazepan-1-il)piperidina-1-carboxilato (190 mg, 0,402 mmol) se trató con 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (3,00 mL, 12,0 mmol) y agitó a temperatura ambiente por 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con policarbonato en soporte de polímero (3,5 mmol/g) en mezcla de cloruro de metileno /metanol durante 20 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto intermedio que se disolvió 1-butanol (2,50 mL, 27,4 mmol) se transfirió a un tubo para microondas y se trató con trietilamina (168 μL , 1,21 mmol). El tubo para microondas se selló y se calentó hasta 180 $^{\circ}\text{C}$ por 45 minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Los orgánicos se concentraron bajo presión reducida, se disolvieron en DMSO y se purificaron por RP-HPLC para obtener 8,0 mg (7,4) del compuesto deseado 248. LCMS m/z 483,9 $[\text{M} + 1]^+$, LCMS m/z 482,91 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,44 – 1,67 (m, 4 H) 1,75 (d, $J=11,55$ Hz, 2 H) 1,85 (dd, $J=13,93$, 4,89 Hz, 1 H) 2,85 (t, $J=12,55$ Hz, 1 H) 2,95 (d, $J=15,06$ Hz, 1 H) 3,07 (t, $J=11,92$ Hz, 1 H) 3,23 (d, $J=10,29$ Hz, 1 H) 3,81 (dd, $J=15,18$, 10,16 Hz, 1 H) 4,14 – 4,25 (m, 2 H) 4,34 (br. s., 1 H) 4,49 (d, $J=10,79$ Hz, 1 H) 6,35 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 6,52 (d, $J=12,30$ Hz, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 7,12 (br. s., 1 H) 7,88 (d, $J=1,00$ Hz, 1 H).



trans (R,Z)-1-((-1-(6-amino-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(trifluorometil) piperidin-3-il)-3-(3-cloro-5-fluorofenilamino)-3,4-dihidro-1H-azepin-2(7H)-ona. El compuesto 249 se preparó de manera similar a como se describió en el Ejemplo 39 excepto porque 2 *trans* -tert-butil 3-amino-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxilato se sustituyó por (R)-tert-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato. LCMS m/z 516,9 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d) δ ppm 1,75 (d, $J=10,79$ Hz, 1 H) 2,17 – 2,27 (m, 2 H) 2,29 (d, $J=9,79$ Hz, 1 H) 2,66 – 2,77 (m, 1 H) 3,10 (t, $J=12,93$ Hz, 1 H) 3,49 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H) 3,54 (d, $J=7,53$ Hz, 1 H) 4,49 (d, $J=17,07$ Hz, 1 H) 4,55 – 4,67 (m, 3 H) 4,72 (d, $J=13,05$ Hz, 1 H) 5,85 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 5,88 – 5,95 (m, 1 H) 6,17 (d, $J=11,04$ Hz, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 6,44 (d, $J=8,53$ Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H)

Ejemplo 41

Ensayo de la quinasa BTK in vitro: ENSAYO BTK-POLYGAT-LS. El propósito del ensayo de la BTK *in vitro* es determinar la potencia del compuesto contra BTK a través de la medición del IC_{50} . La inhibición del compuesto se mide después del monitoreo de la cantidad de fosforilación de un péptido polyGAT marcado con fluoresceína (Invitrogen PV3611) en presencia de la enzima BTK activa (Upstate 14-552), ATP, e inhibidor. La reacción quinasa de BTK se realizó en una negra de 96 pocillos (costar 3694). Durante un ensayo típico, una alícuota de 24 μL de una mezcla maestra ATP/péptido (concentración final; ATP 10 μM , polyGAT 100 nM) en tampón quinasa (10 mM de Tris-HCl pH 7,5, 10 mM de MgCl_2 , 200 μM de Na_3PO_4 , 5 mM DTT, 0,01 % Triton X-100, y 0,2 mg/ml de caseína) se añade a cada pocillo. A continuación, se añaden 1 μL de una titulación de 40x del compuesto 4 veces al 100 % en solvente DMSO, seguido de la adición de 15 μL de mezcla enzima BTK en tampón quinasa 1X (con una concentración final de 0,25 nM). El ensayo se incubó durante 30 minutos antes de detenerlo con 28 μL de una solución de 50 EDTA mM. Las alícuotas (5 μL) de la reacción quinasa se transfieren a una placa blanca de bajo volumen de 384 pocillos (Coming 3674), y se añaden 5 μL de un tampón de detección 2X (Invitrogen PV3574, con 4 nM de anticuerpo Tb-PY20, invitrogen PV3552). La placa se cubre y se incubó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se mide la fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF) en Molecular Devices M5 (excitación a 332 nm; emisión a 488 nm; emisión de fluorescencia a 518 nm). Los valores de IC_{50} se calculan mediante el uso de un ajuste de cuatro parámetros con el

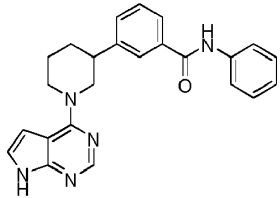
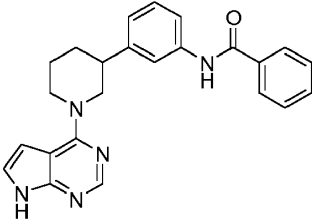
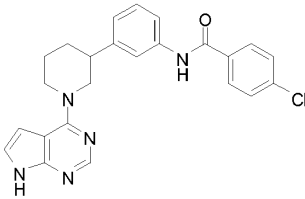
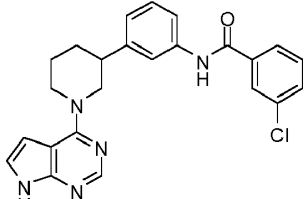
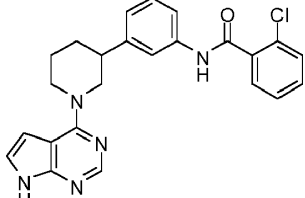
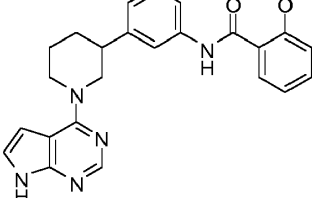
100 % de actividad de enzima determinada a partir del control de DMSO y el 0 % de actividad a partir del control de EDTA.

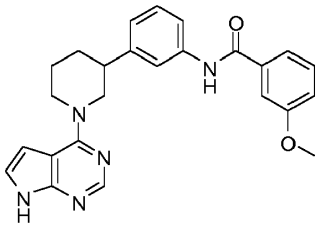
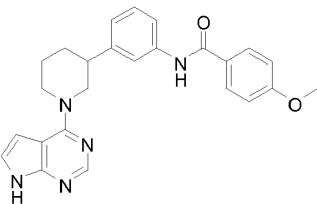
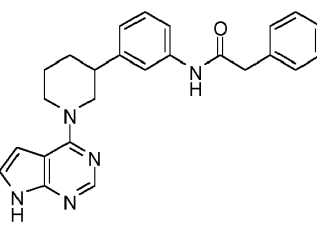
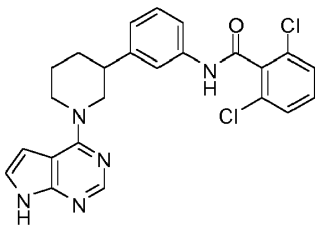
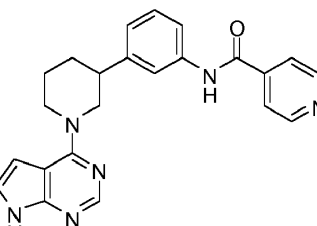
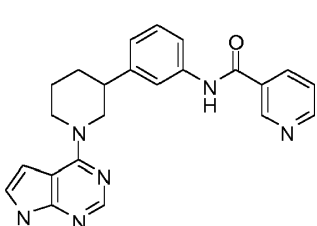
Ejemplo 42

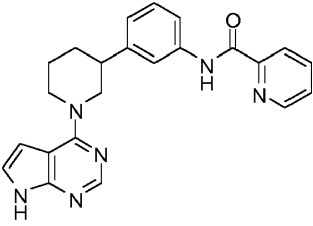
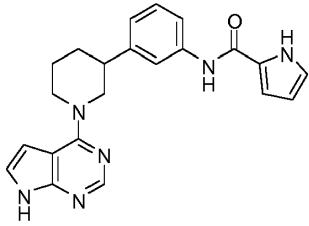
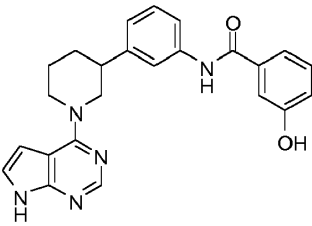
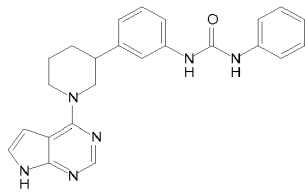
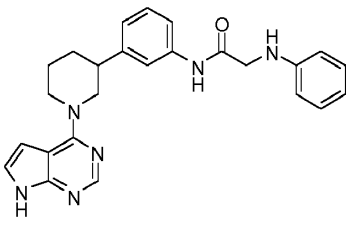
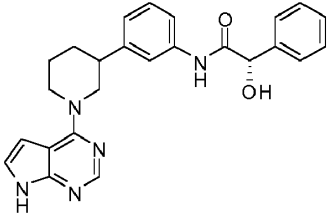
Protocolo para la estimulación células B humanas. Las células B humanas se purificaron a partir de 150 ml de sangre. En resumen, la sangre se diluyó 1/2 con PBS y se centrifugó a través de un gradiente de densidad Ficoll. Las células B se aislaron de las células mononucleares por selección negativa mediante el uso del kit II de aislamiento de célula B de Milenyi (Auburn, CA). Se estimularon después 50 000 células B por pocillo con 10 µg/ml de anticuerpos IgM anti-humano F(ab')₂ de cabra (Jackson ImmunoResearch Laboratories, West Grove, PA) en una placa de 96 pocillos. Los compuestos se diluyeron en DMSO y se añadió a las células. La concentración final de DMSO fue 0,5 %. La proliferación se midió después de 3 días mediante el uso de Promega CellTiter-Glo (Madison, WI). Ciertos compuestos de fórmula I se probaron y se encontraron como activos.

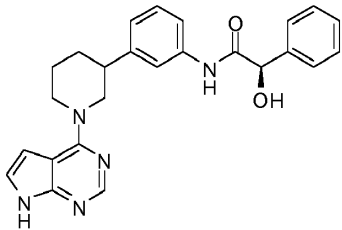
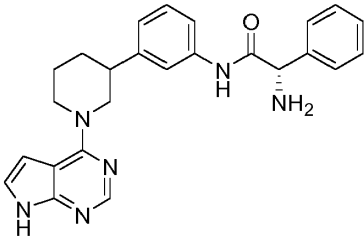
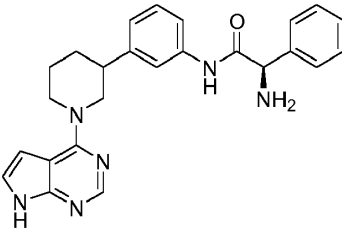
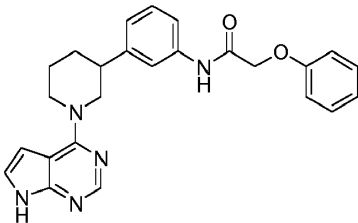
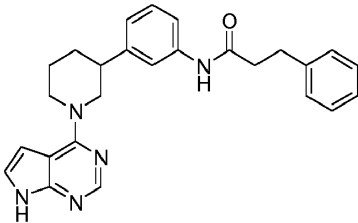
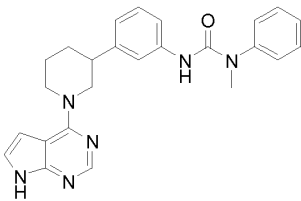
La Tabla 1 muestra la actividad de los compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de quinasa Btk *in vitro*. Los compuestos tienen una actividad designada como "A" con un IC₅₀ < 100 nM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" con una IC₅₀ de 100–999 nM; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" con una IC₅₀ de 1000–10 000 nM; y los compuestos que tienen una actividad designada como "D" con una IC₅₀ de > 10 000 nM. En algunos casos donde un compuesto probado tiene actividad "D", otros compuestos estructuralmente similares más allá de los límites medibles del ensayo no se incluyen en la Tabla 1.

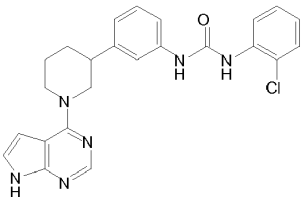
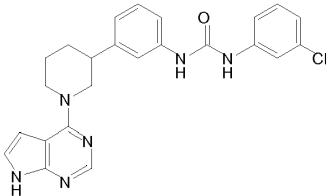
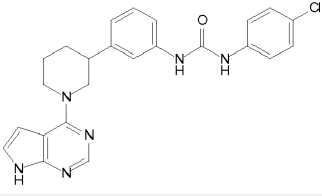
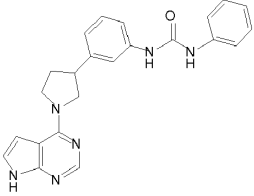
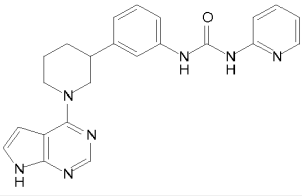
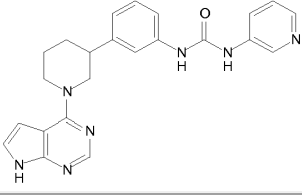
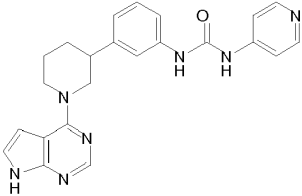
Tabla 1. Compuestos ilustrativos de fórmula I.

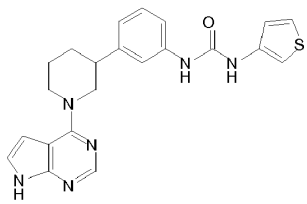
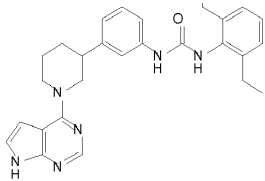
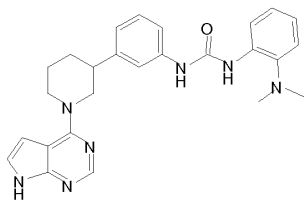
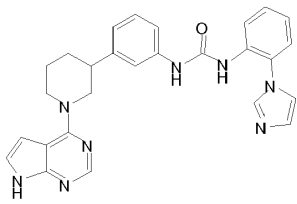
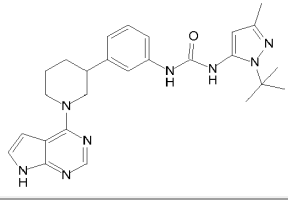
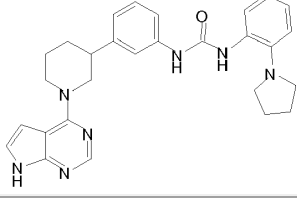
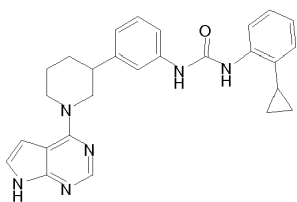
Los compuestos que no están de acuerdo con las reivindicaciones son compuestos de referencia y se marcan con un (*)		
Cmpd	Estructura	IC ₅₀ (10 μ M ATP) ^a
1*		
2*		C
3*		C
4*		C
5*		D
6*		D

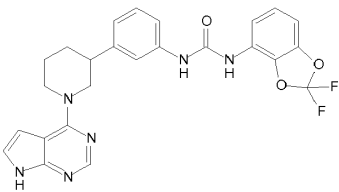
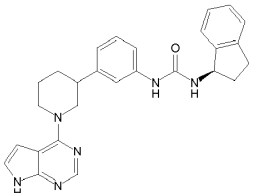
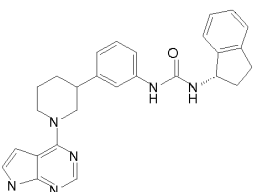
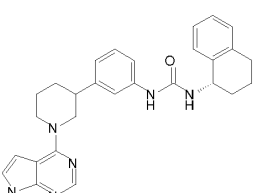
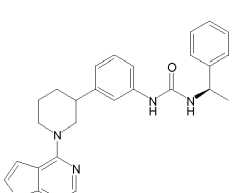
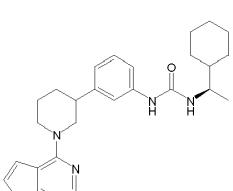
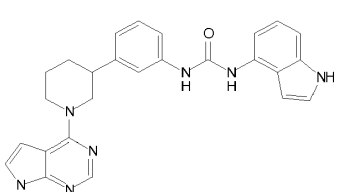
7*		D
8*		D
9*		D
10*		D
11*		D
12*		D

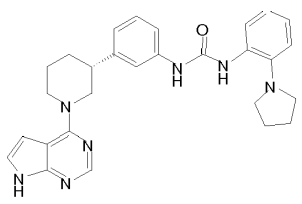
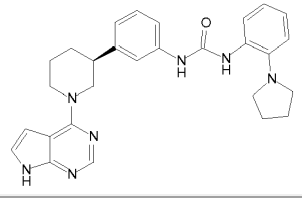
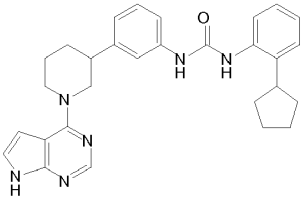
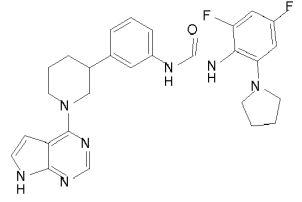
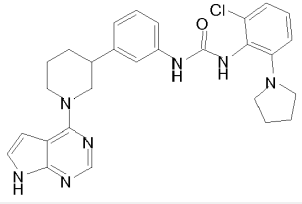
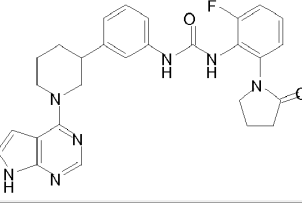
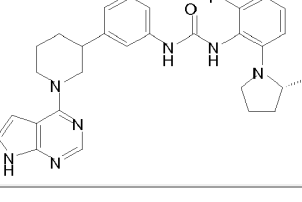
13*		D
14*		D
15*		D
16*		B
17*		D
18*		C

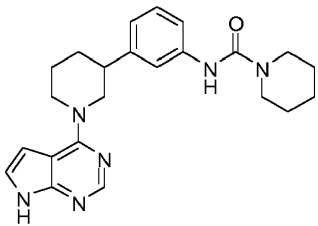
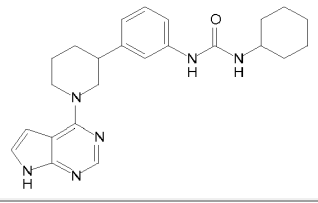
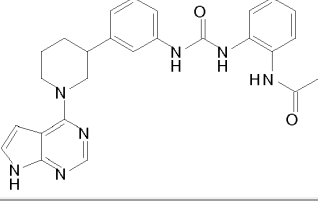
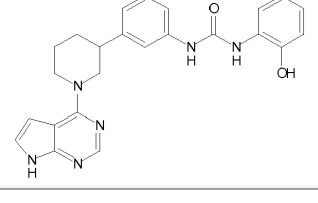
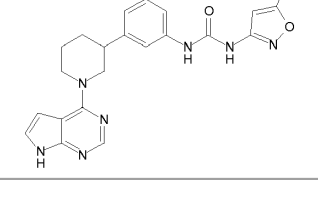
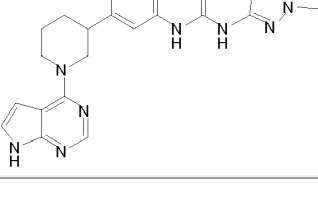
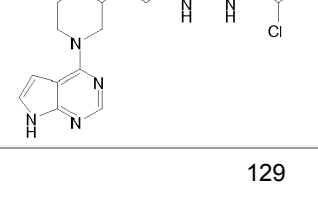
19*		C
20*		D
21*		D
22*		C
23*		C
24*		D

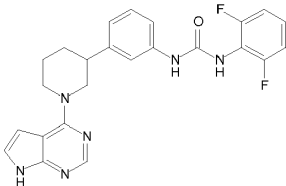
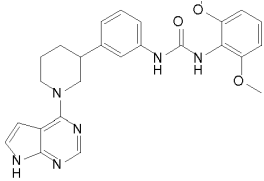
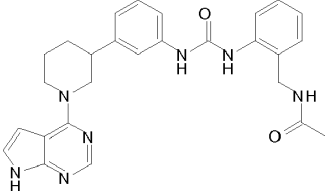
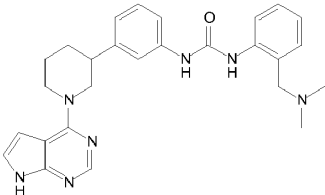
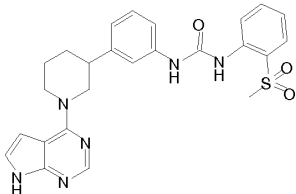
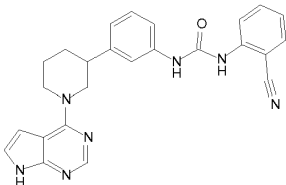
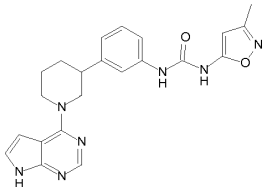
25*		C
26*		C
27*		C
28*		C
29*		C
30*		C
31*		D

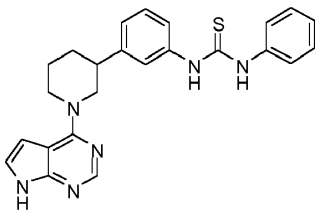
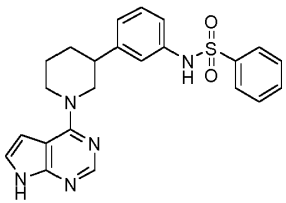
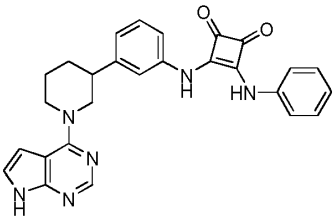
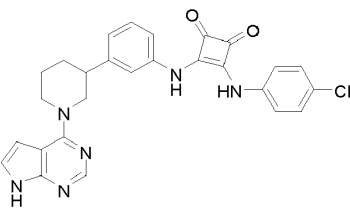
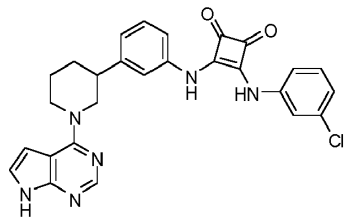
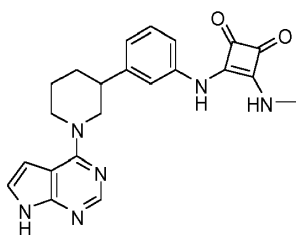
32*		C
33*		B
34*		C
35*		C
36*		C
37*		A
38*		B

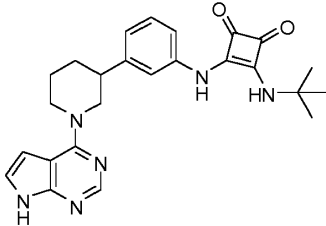
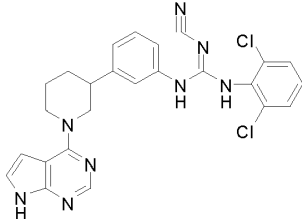
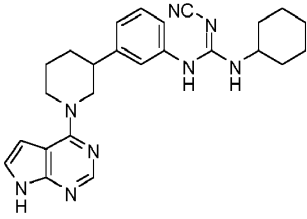
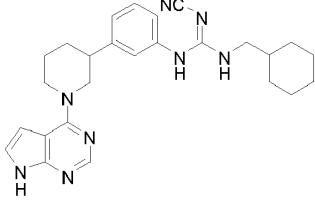
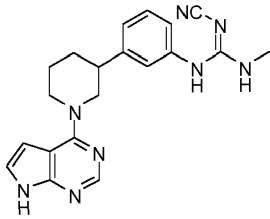
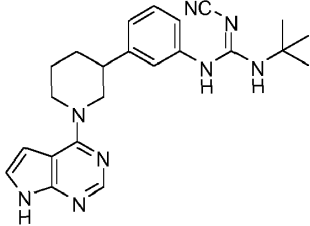
39*		C
40*		B
41*		C
42*		C
43*		C
44*		C
45*		C

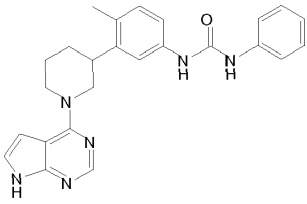
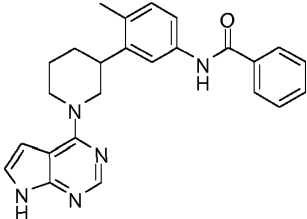
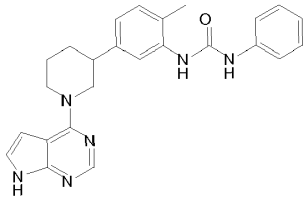
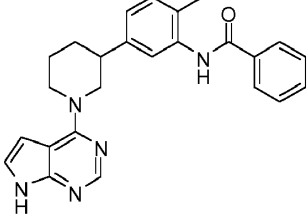
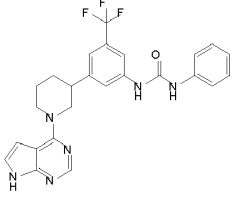
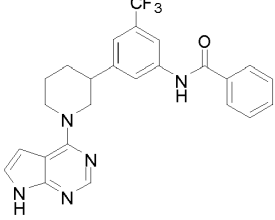
46*		A
47*		C
48*		B
49*		A
50*		A
51*		C
52*		A

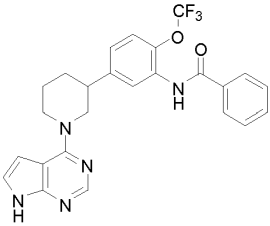
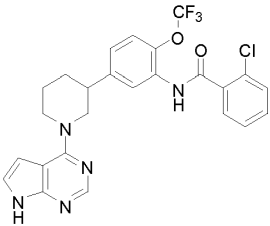
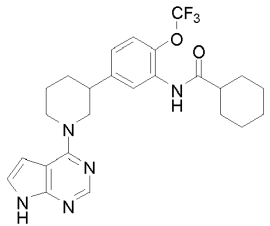
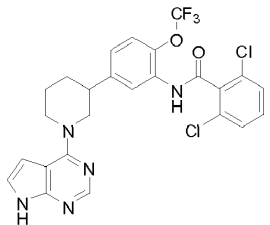
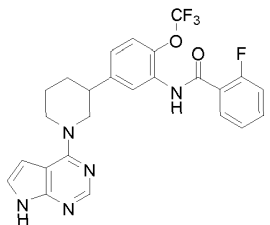
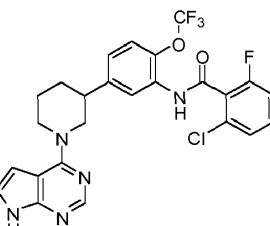
53*		C
54*		C
55*		C
56*		B
57*		C
58*		D
59*		B

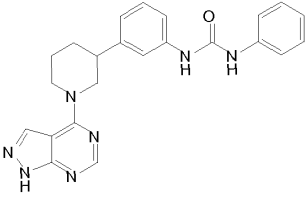
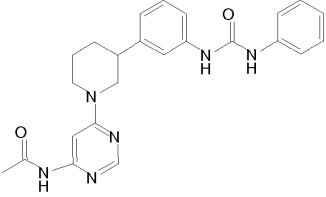
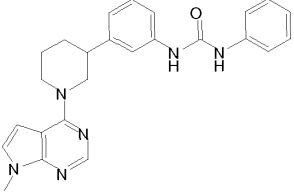
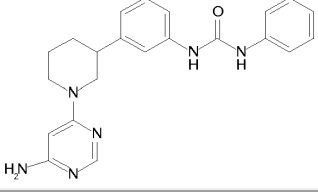
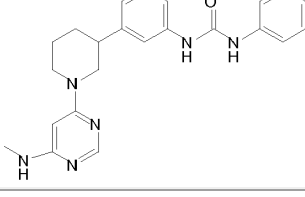
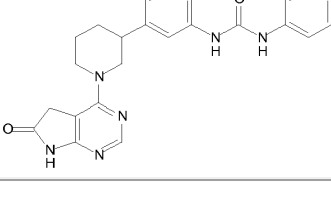
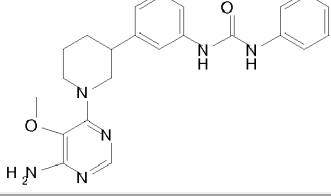
60*		B
61*		B
62*		C
63*		C
64*		C
65*		D
66*		C

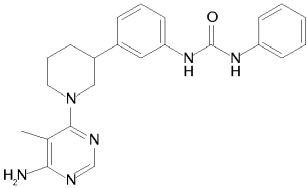
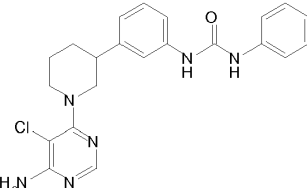
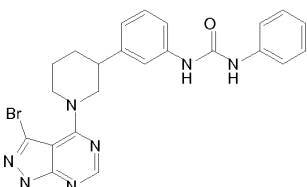
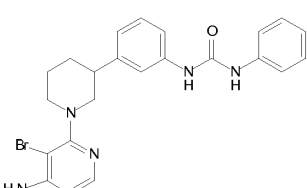
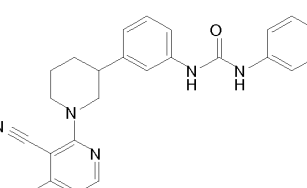
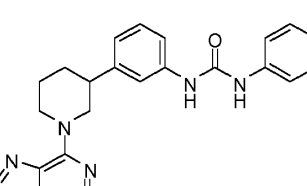
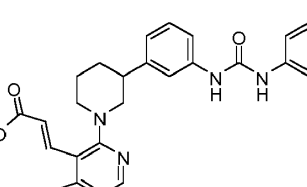
67*		D
68*		D
69*		D
70*		D
71*		D
72*		D

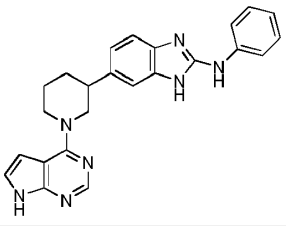
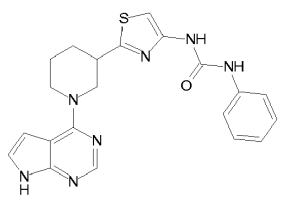
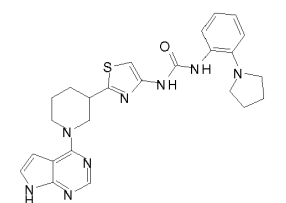
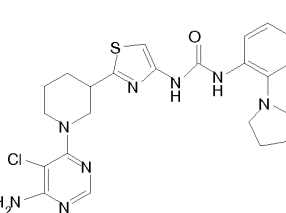
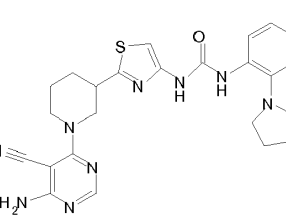
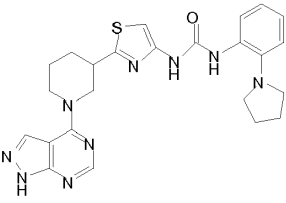
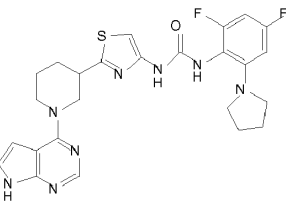
73*		D
74*		C
75*		C
76*		D
77*		D
78*		D

79*		D
80*		D
81*		D
82*		D
83*		D
84*		D

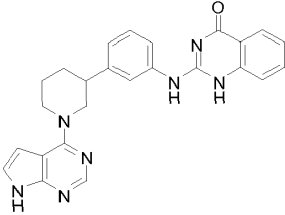
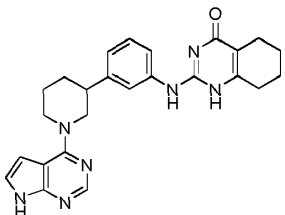
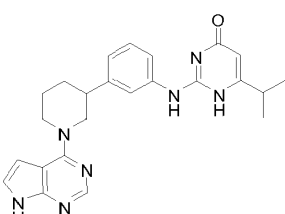
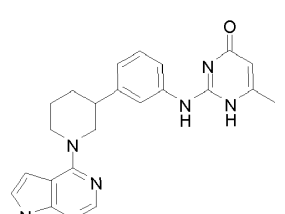
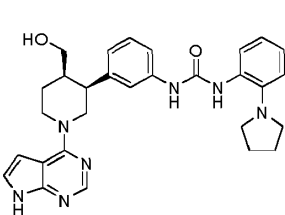
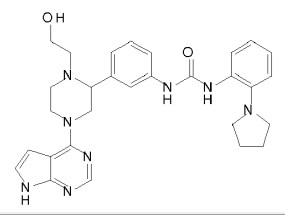
85*		B
86*		B
87*		B
88*		C
89*		C
90*		B

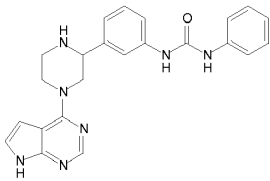
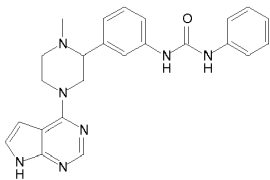
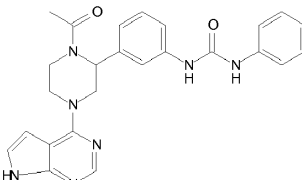
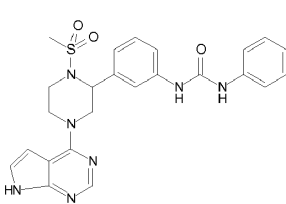
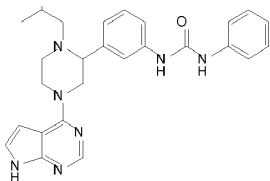
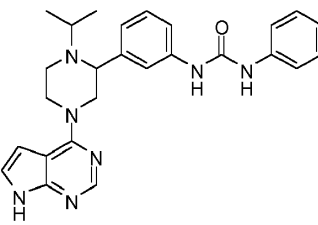
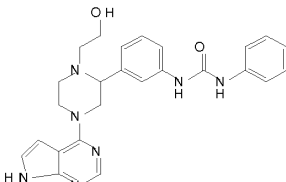
91*		C
92*		D
93*		D
94*		C
95*		D
96*		C
97*		D

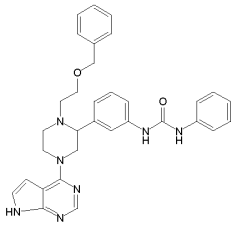
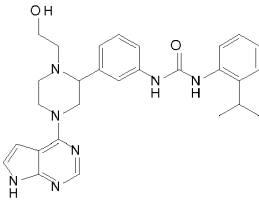
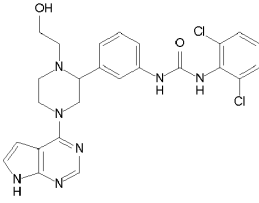
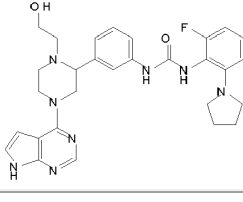
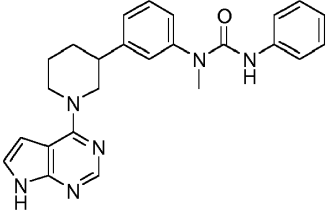
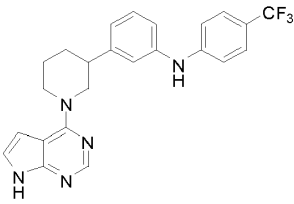
98*		C
99*		C
100*		c
101*		c
102*		B
103*		B
104*		C

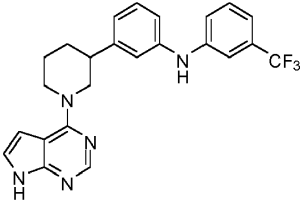
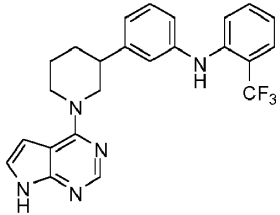
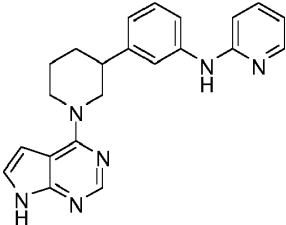
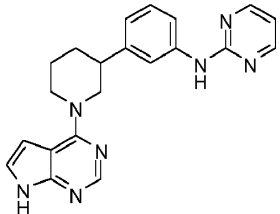
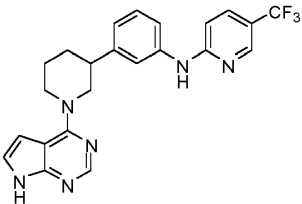
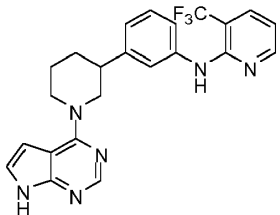
105*		C
106*		C
107*		A
108*		B
109*		A
110*		A
111*		A

112*		A
113*		A
114*		B
115*		D
116*		C
117*		D
118*		C

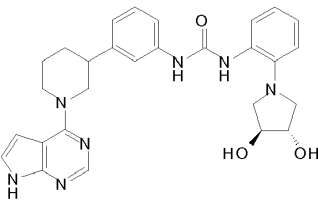
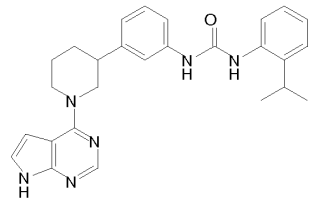
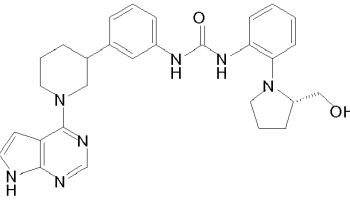
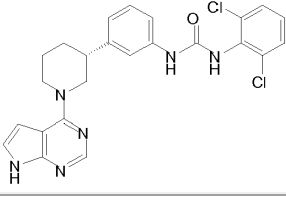
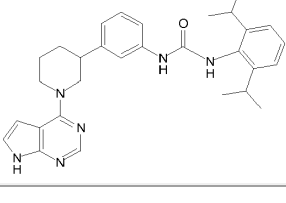
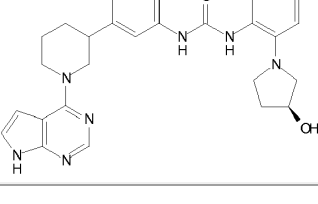
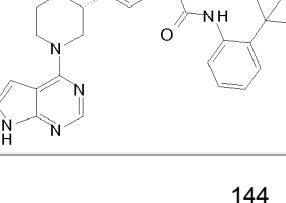
119*		D
120*		C
121*		C
122*		D
123*		B
124*		B

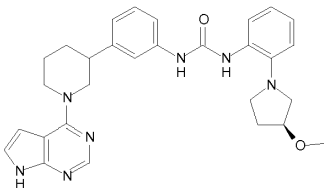
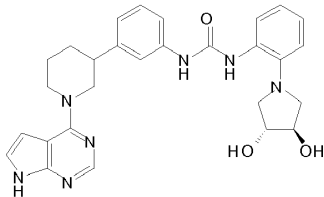
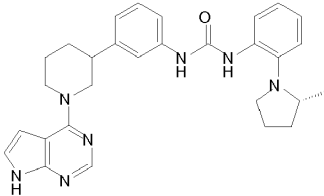
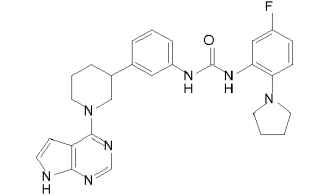
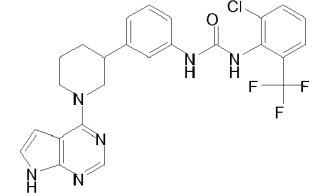
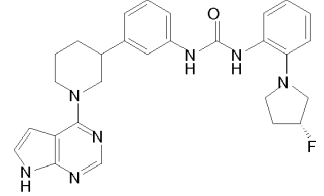
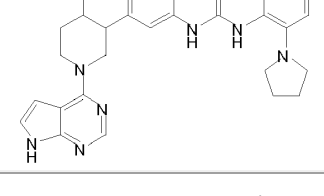
125*		C
126*		B
127*		D
128*		D
129*		C
130*		B
131*		B

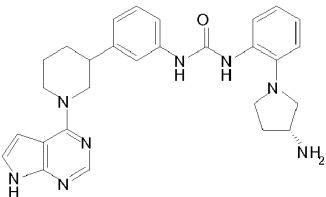
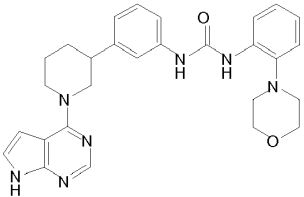
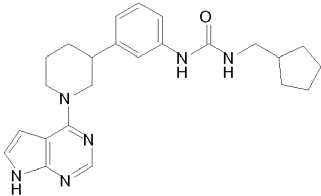
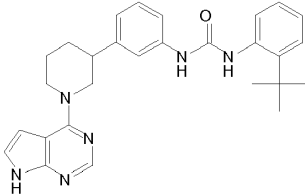
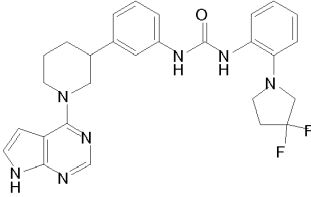
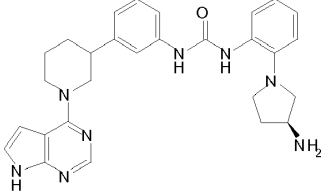
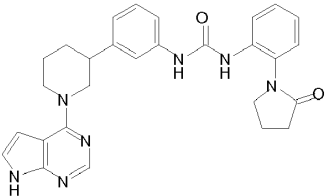
132*		D
133*		B
134*		B
135*		A
136*		D
137*		D

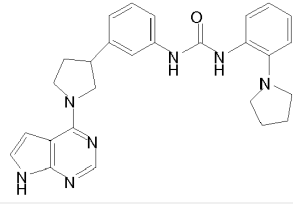
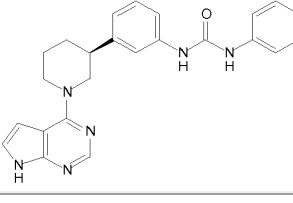
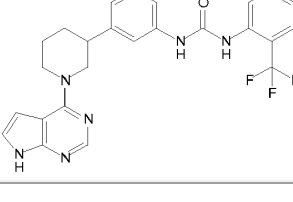
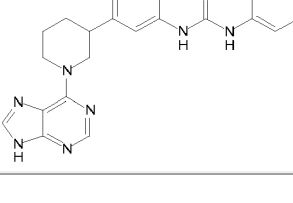
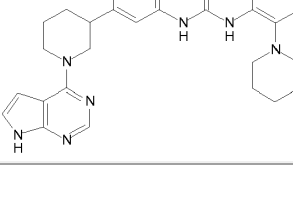
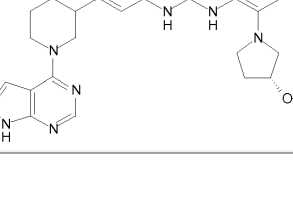
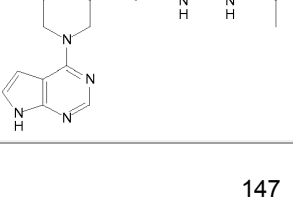
138*		C
139*		D
140*		C
141*		D
142*		D
143*		D

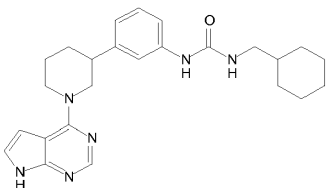
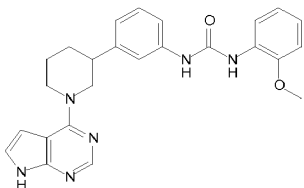
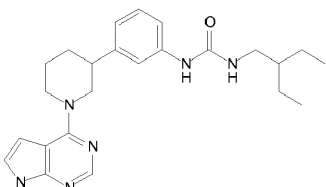
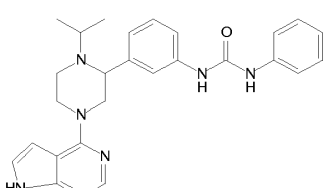
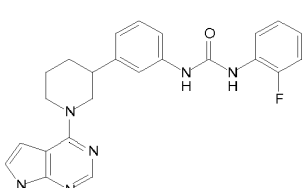
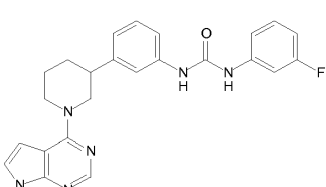
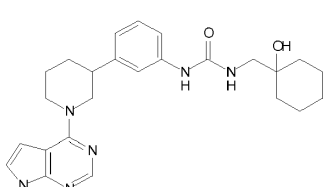
144*		C
145*		B
146*		A
147*		A
148*		A
149*		A

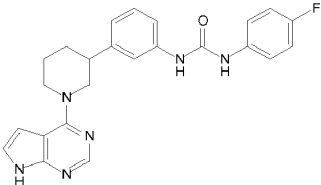
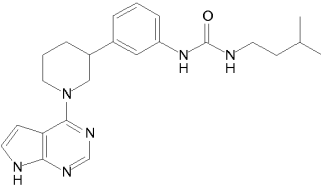
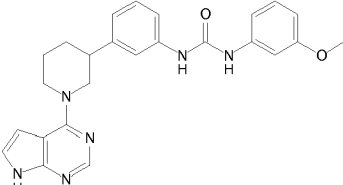
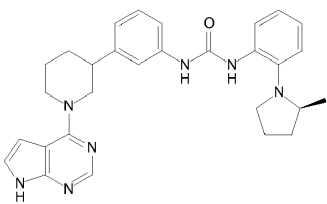
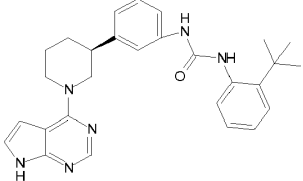
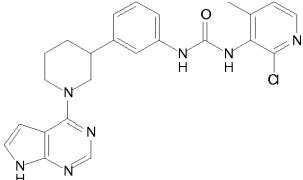
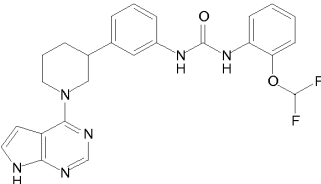
150*		A
151*		A
152*		A
153*		A
154*		A
155*		A
156*		A

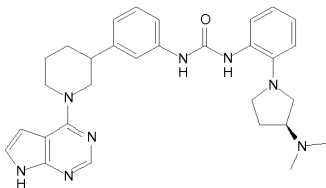
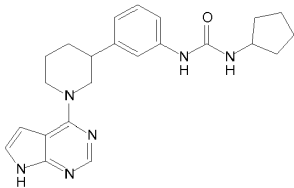
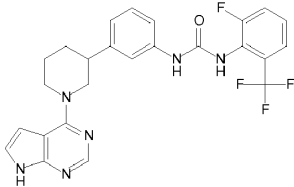
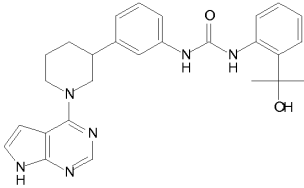
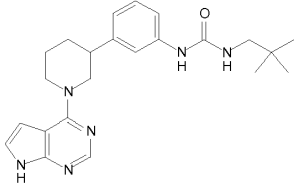
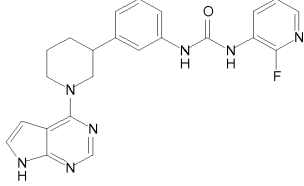
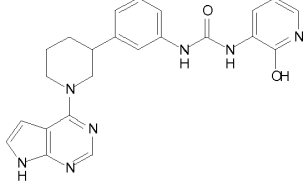
157*		A
158*		B
159*		B
160*		B
161*		B
162*		B
163*		B

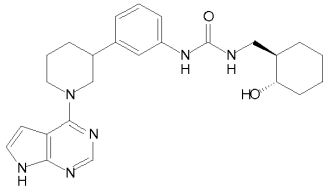
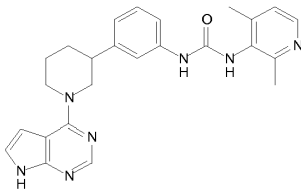
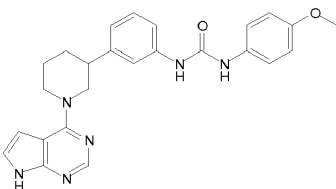
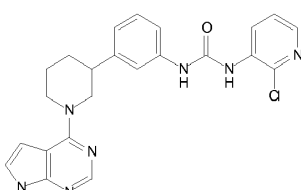
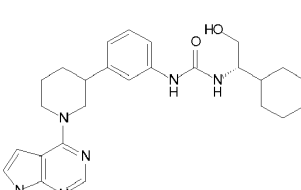
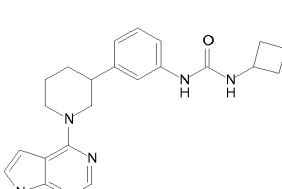
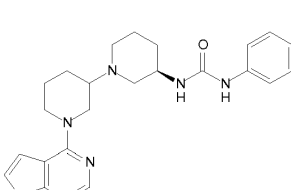
164*		B
165*		B
166*		B
167*		B
168*		B
169*		B
170*		B

171*		B
172*		B
173*		B
174*		B
175*		B
176*		B
177*		B

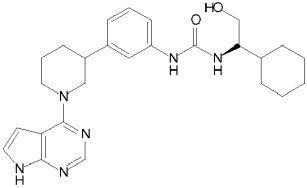
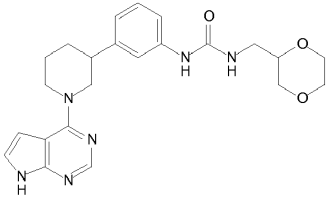
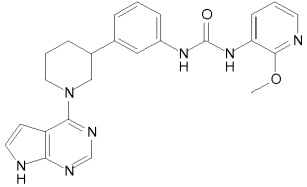
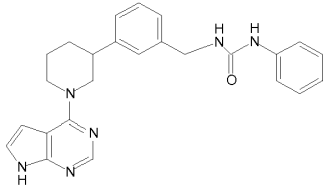
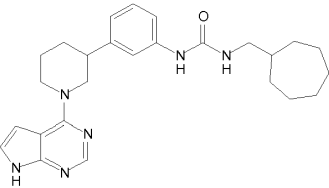
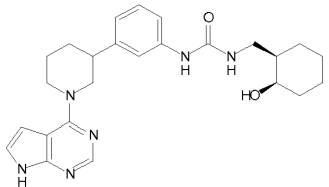
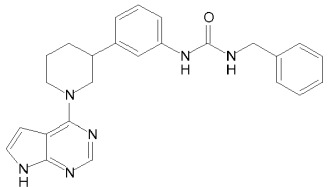
178*		B
179*		B
180*		B
181*		C
182*		C
183*		C
184*		C

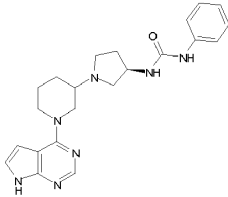
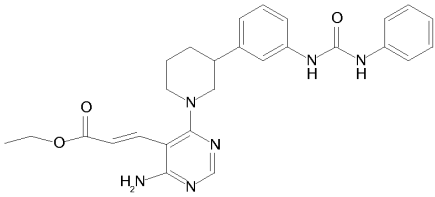
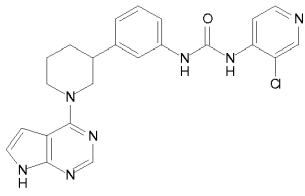
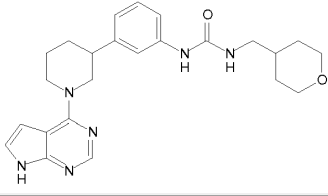
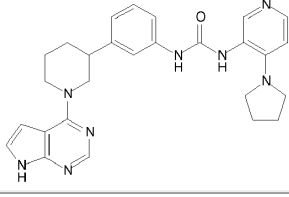
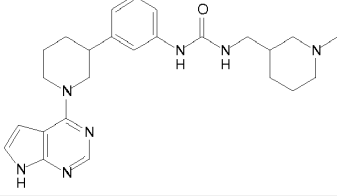
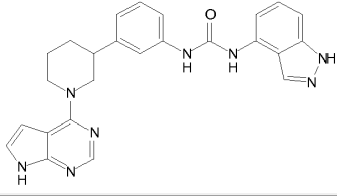
185*		C
186*		C
187*		C
188*		C
189*		C
190*		C
191*		C

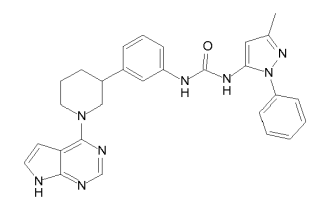
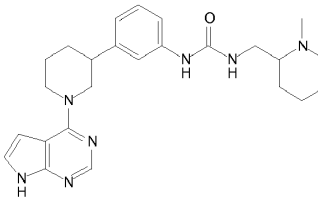
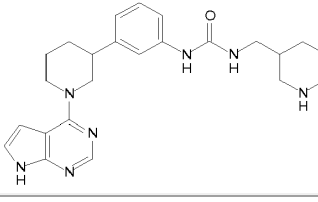
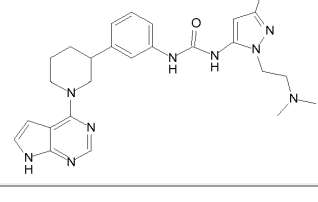
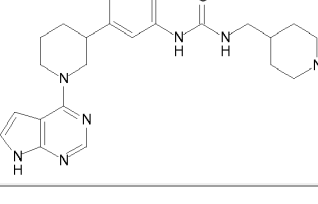
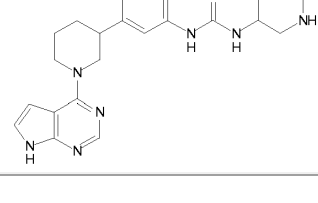
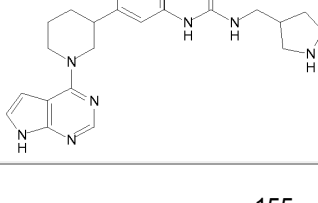
192*		C
193*		C
194*		C
195*		C
196*		C
197*		C
198*		C

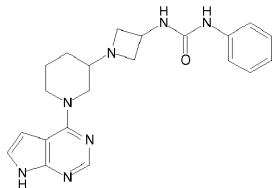
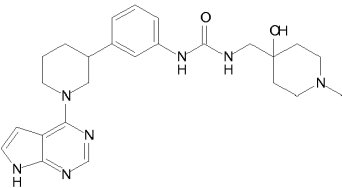
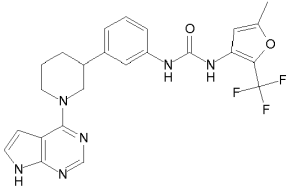
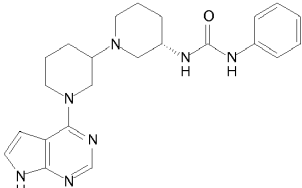
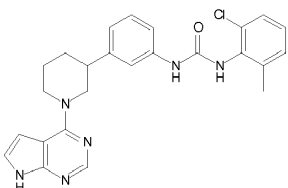
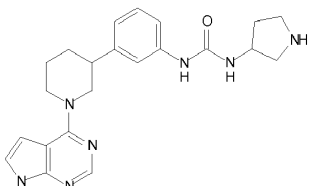
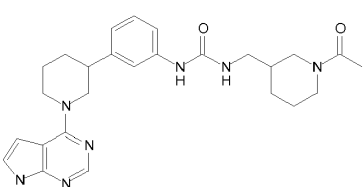
199*		C
200*		C
201*		C
202*		C
203*		C
204*		C
205*		C

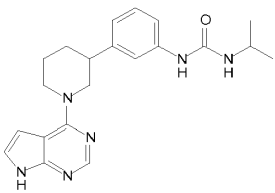
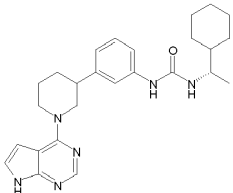
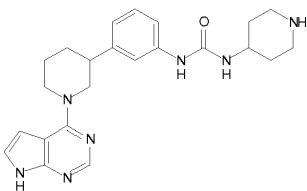
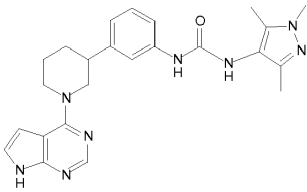
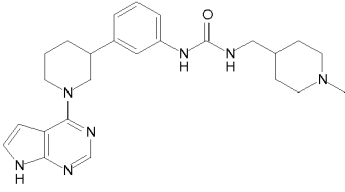
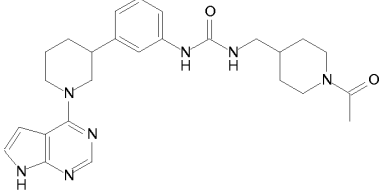
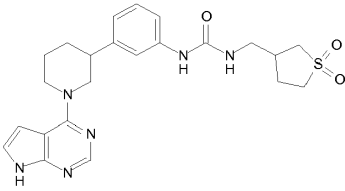
206*		C
207*		C
208*		C
209*		C
210*		C
211*		C
212*		C

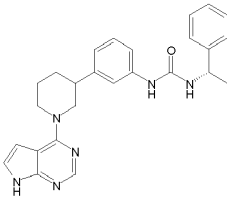
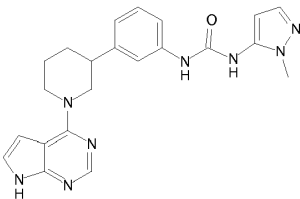
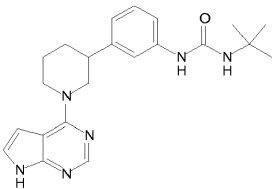
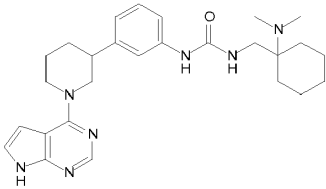
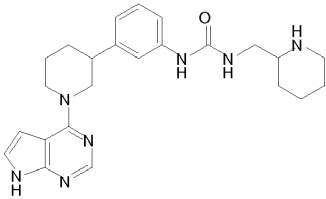
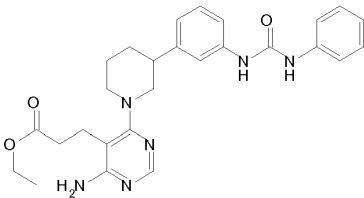
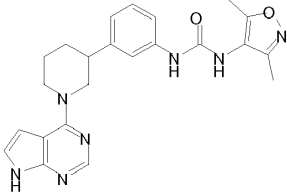
213*		C
214*		C
215*		C
216*		C
217*		C
218*		C
219*		C

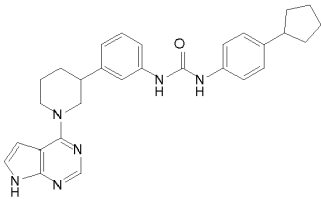
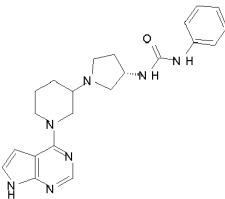
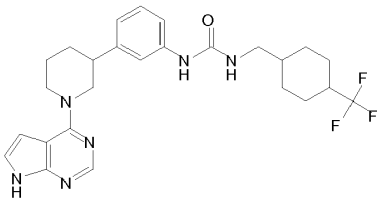
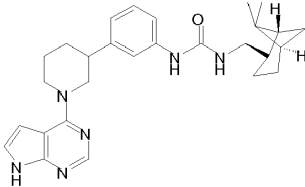
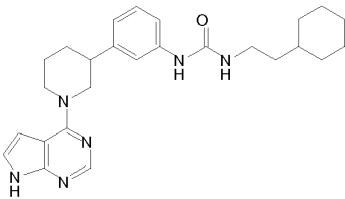
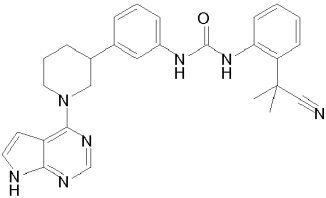
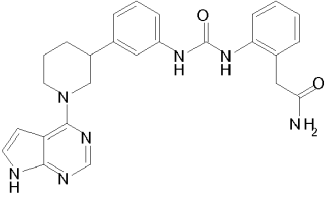
220*		C
221*		D
222*		D
223*		D
224*		D
225*		D
226*		D

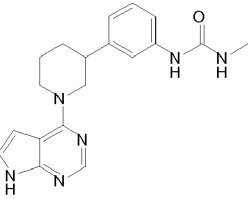
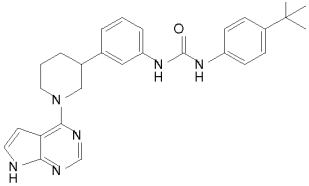
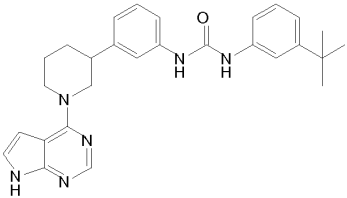
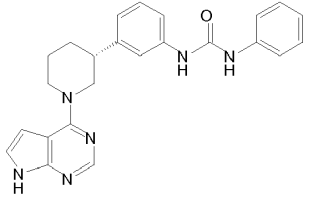
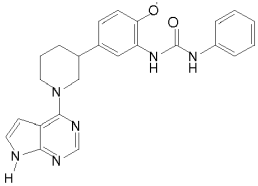
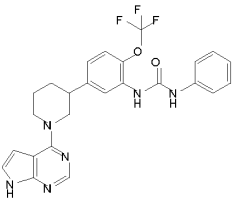
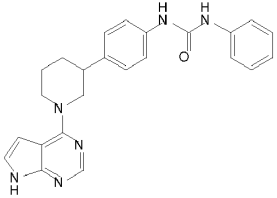
227*		D
228*		D
229*		D
230*		D
231*		D
232*		D
233*		D

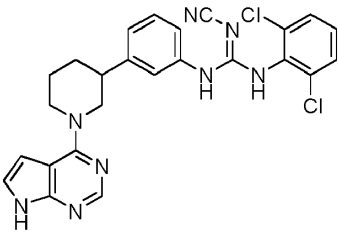
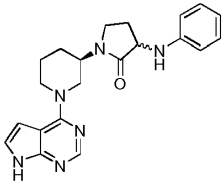
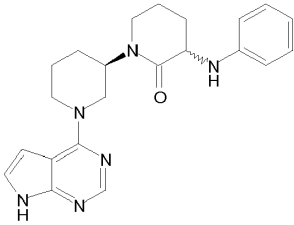
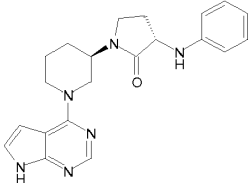
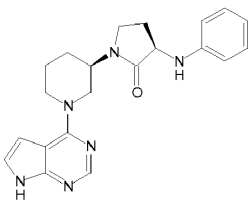
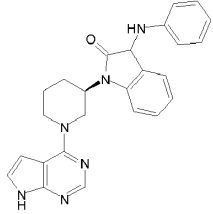
234*		D
235*		D
236*		D
237*		D
238*		D
239*		D
240*		D

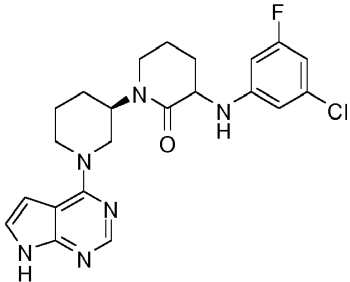
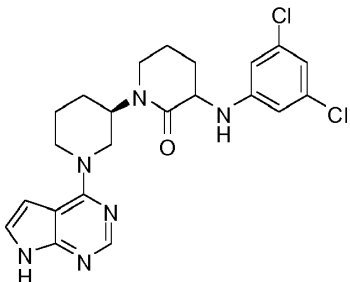
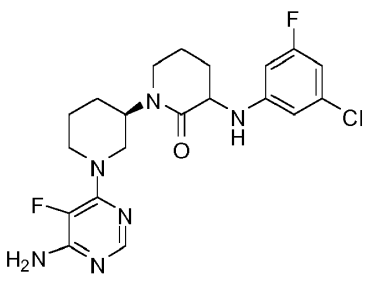
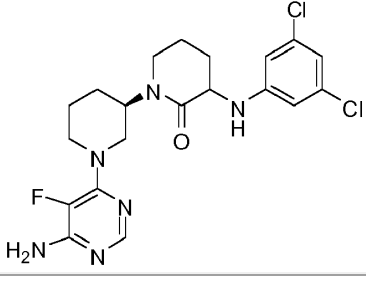
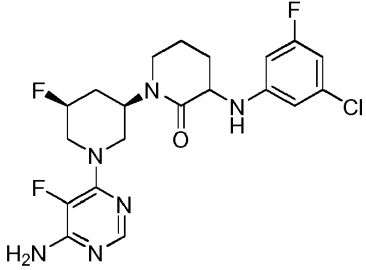
241*		D
242*		D
243*		D
244*		D
245*		D
246*		D
247*		D

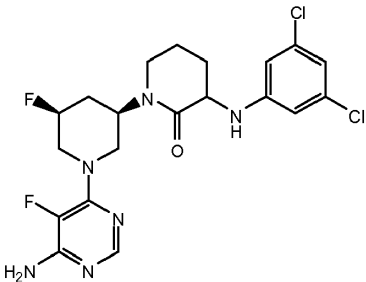
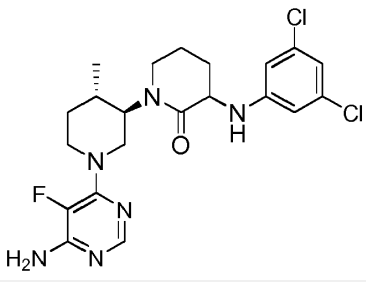
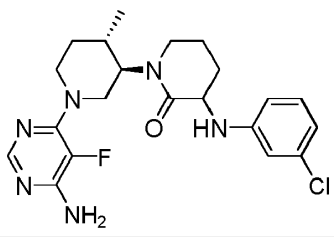
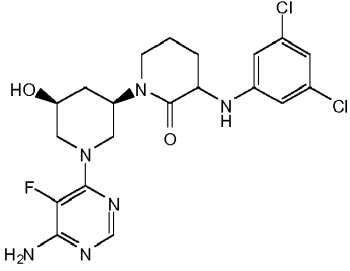
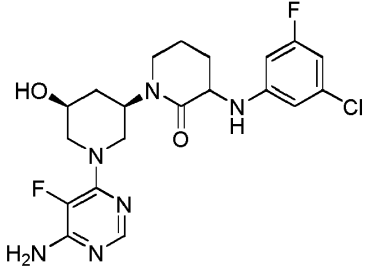
248*		D
249*		D
250*		D
251*		D
252*		D
253*		D
254*		D

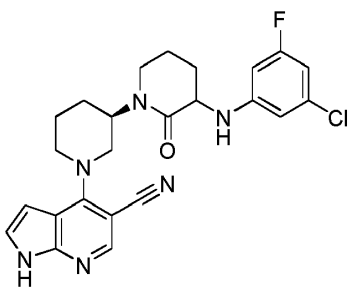
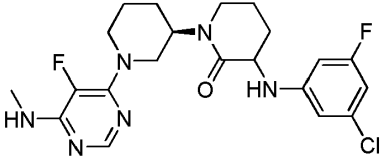
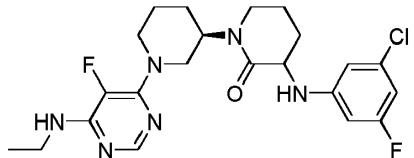
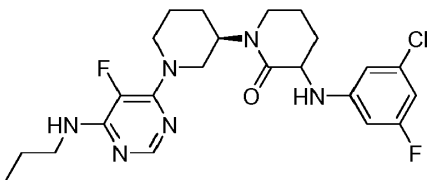
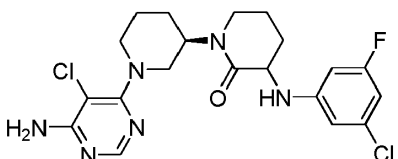
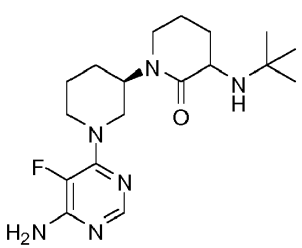
255*		D
256*		D
257*		D
258*		D
259*		D
260*		D
261*		D

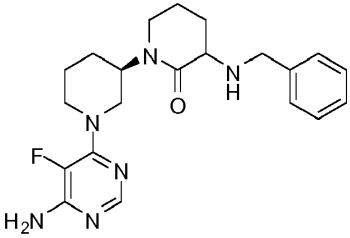
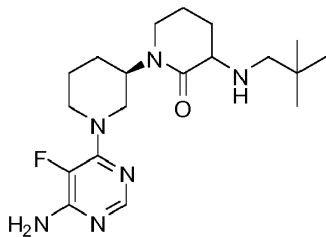
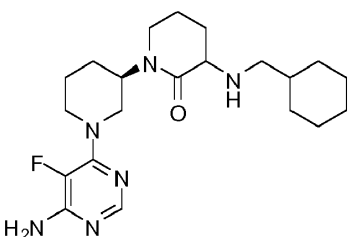
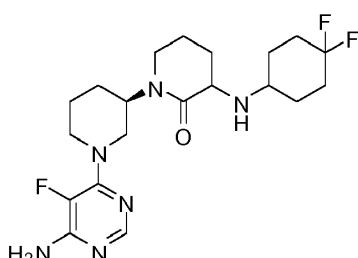
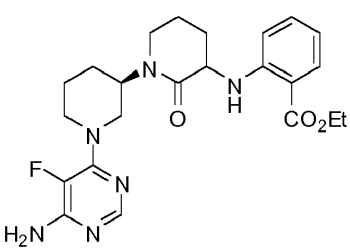
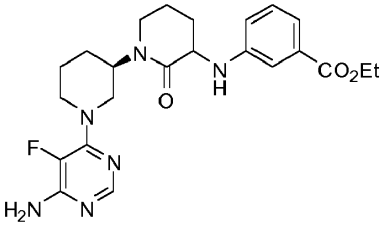
262*		D
263*		D
264*		D
265*		D
266*		D
267*		D
268*		D

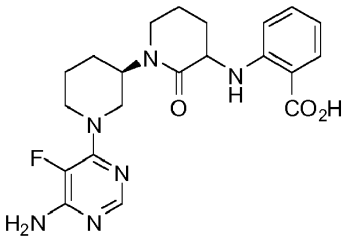
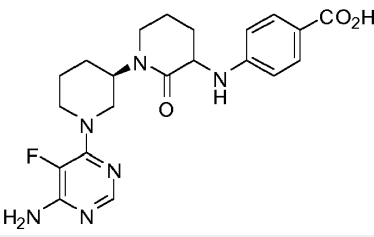
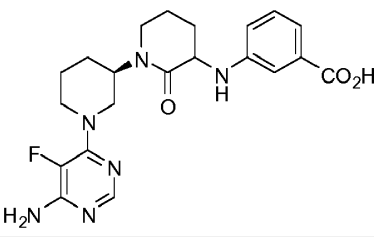
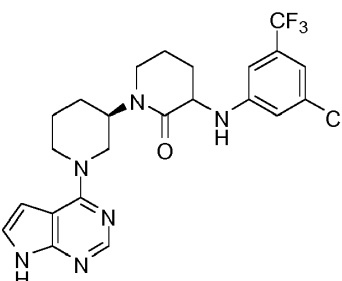
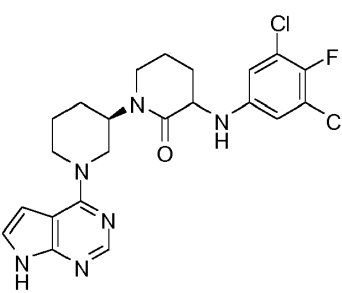
269*		B
270		B
271		B
272		C
273		B
274		C

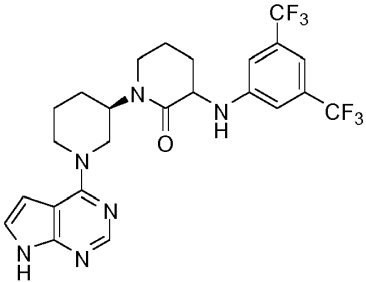
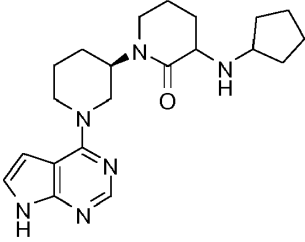
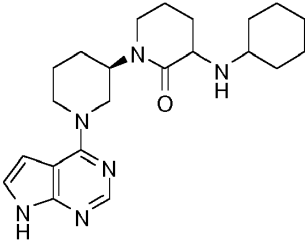
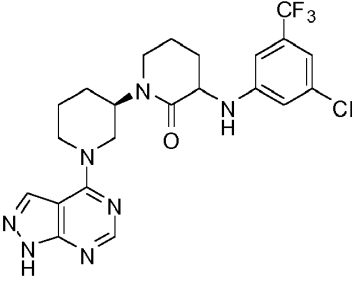
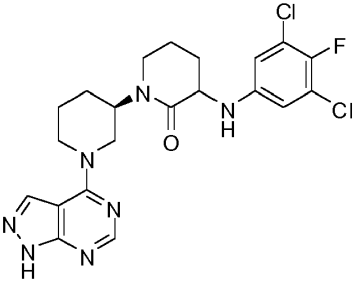
275		A
276		A
277		A
278		A
279		A

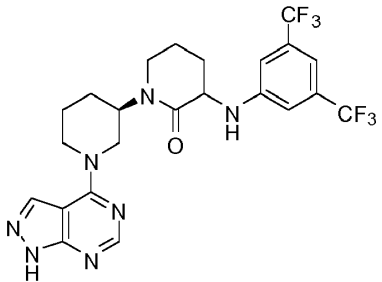
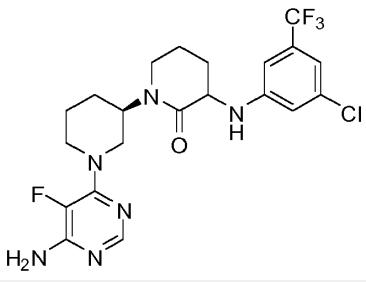
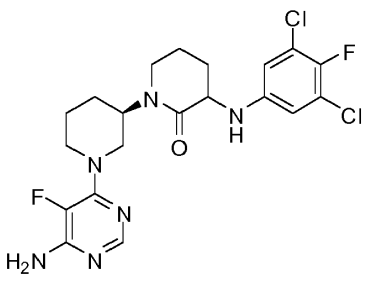
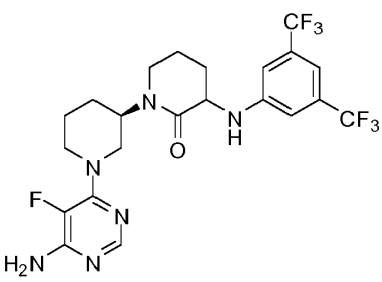
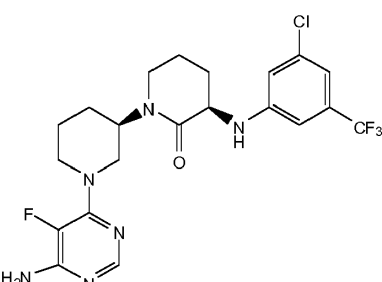
280		A
281		A
282		A
283		A
284		B

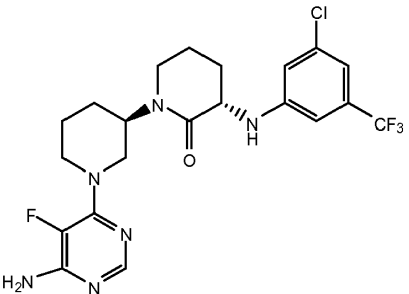
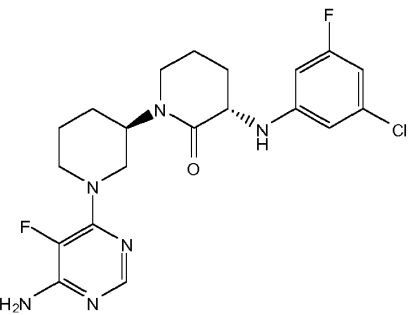
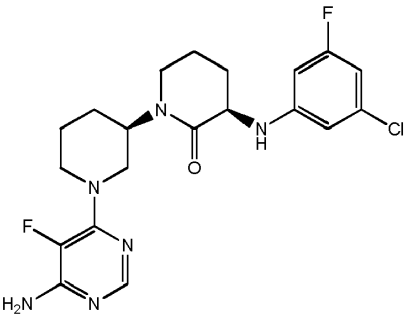
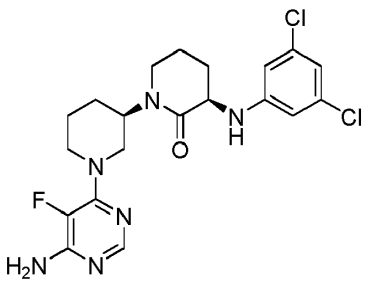
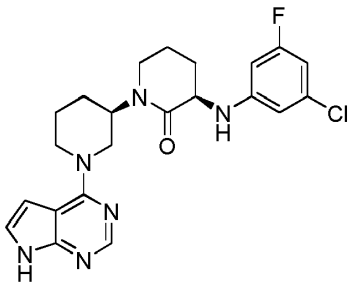
285		A
286		C
287		C
288		C
289		B
290		D

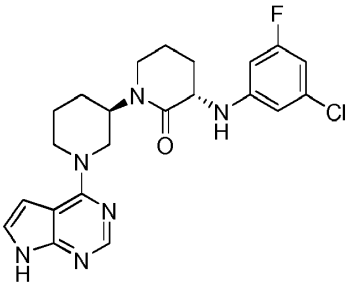
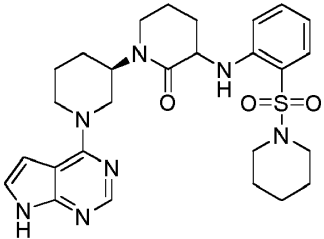
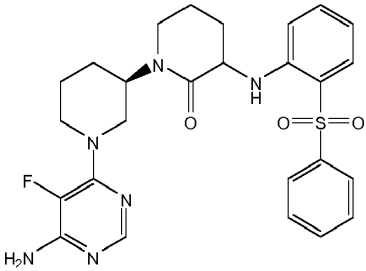
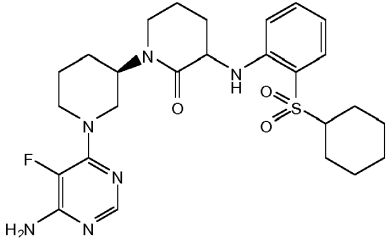
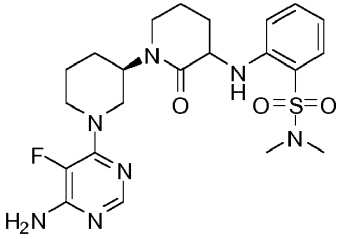
291		D
292		D
293		D
294		D
295		D
296		C

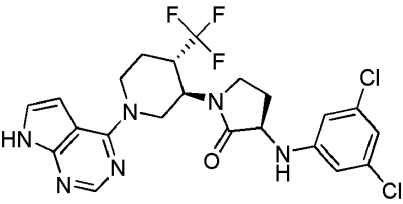
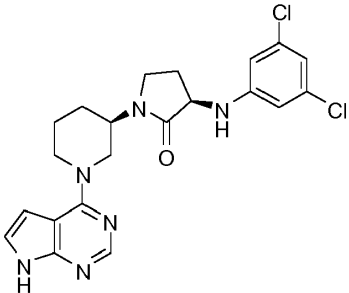
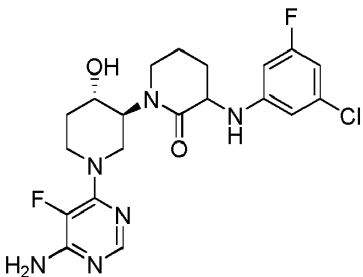
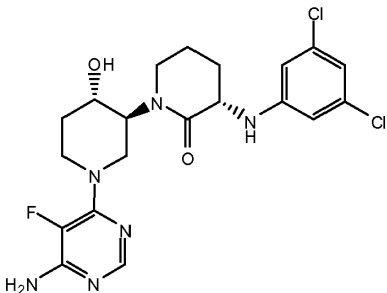
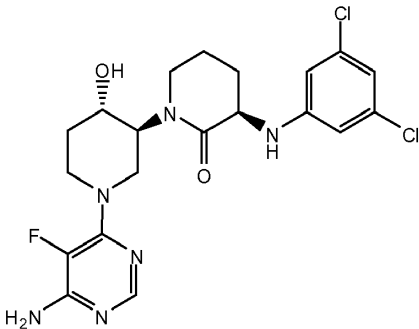
297		C
298		D
299		D
300		A
301		A

302		A
303		D
304		D
305		A
306		A

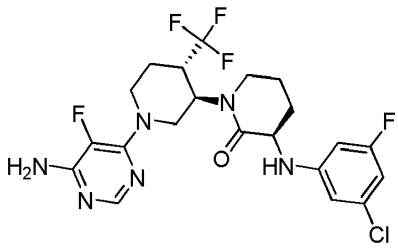
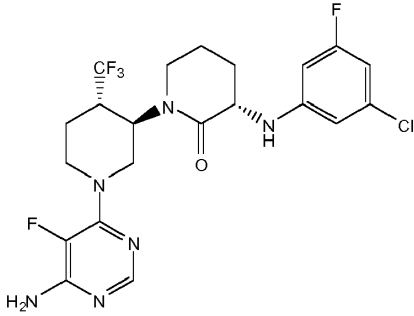
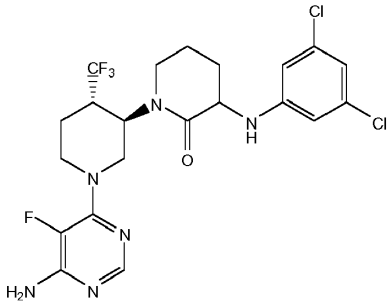
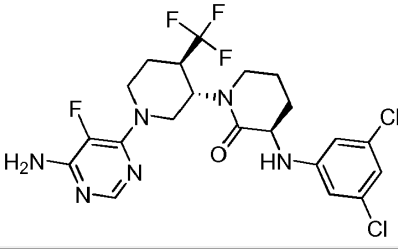
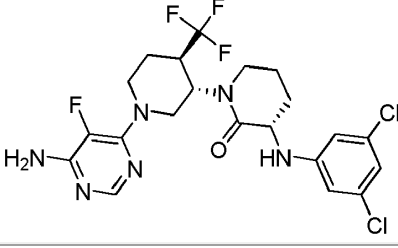
307		A
308		A
309		A
310		A
311		A

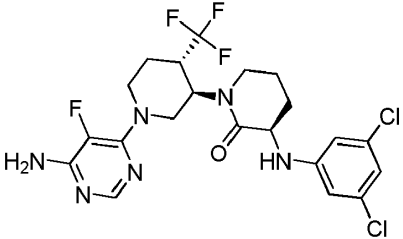
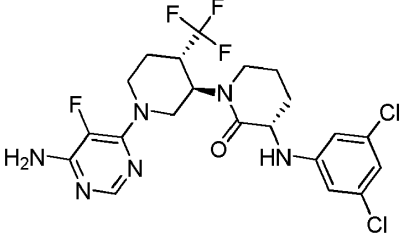
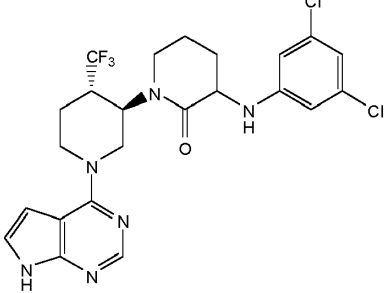
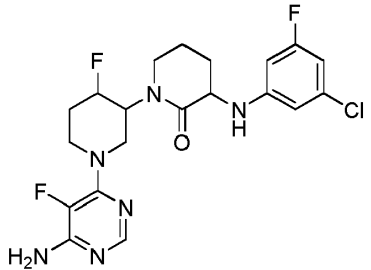
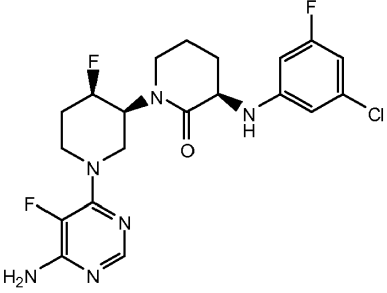
312		A
313		A
314		A
315		A
316		A

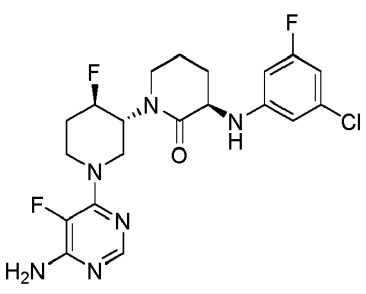
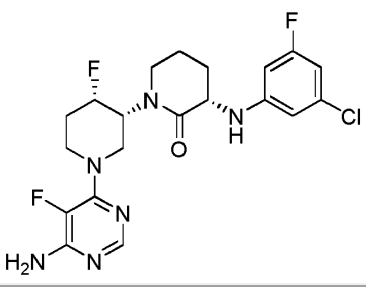
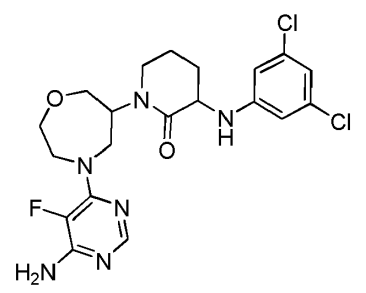
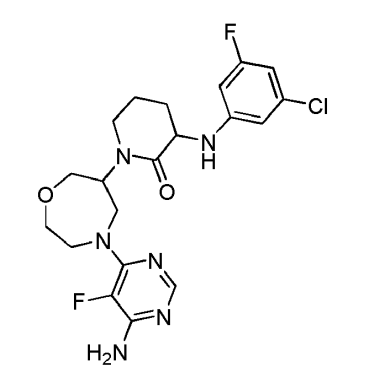
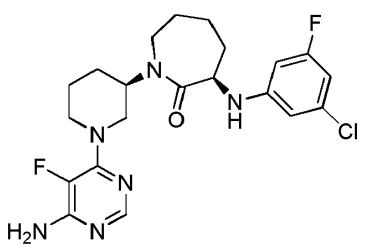
317		A
318		A
319		A
320		A
321		B

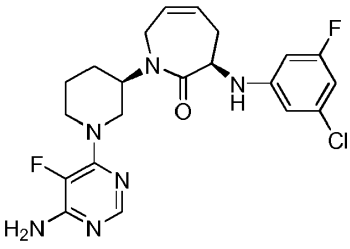
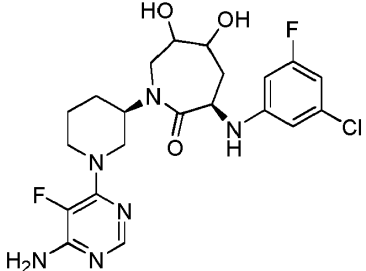
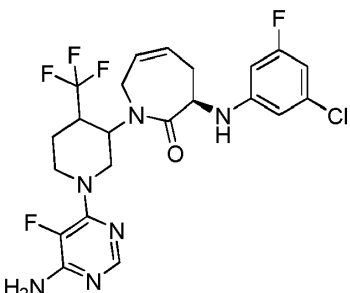
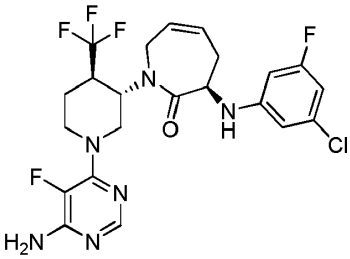
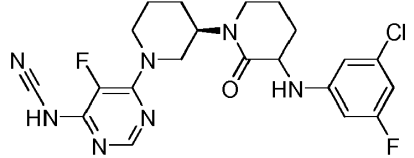
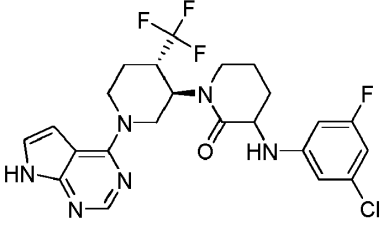
322		A
323		A
324		A
325		B
326		A

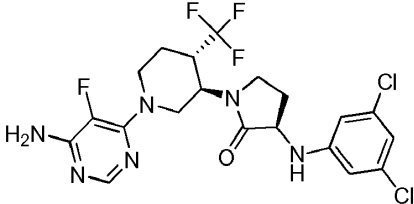
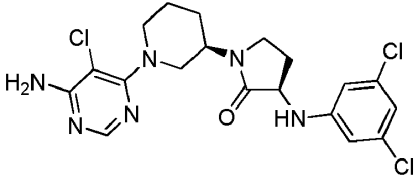
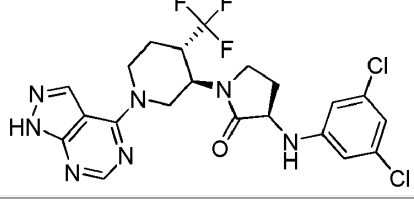
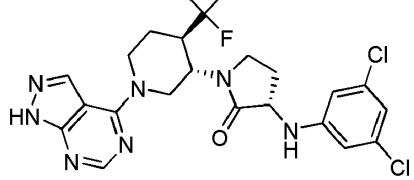
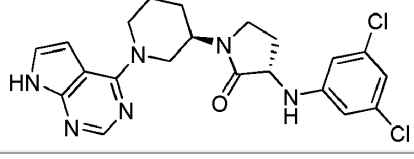
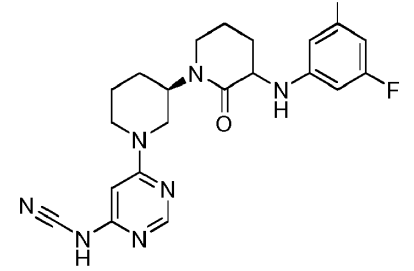
327	 <chem>Nc1ncnc2c(F)nc(N2)c1N3CC[C@H](C(=O)Nc4cc(Cl)cc(Cl)c4)CC3O</chem>	A
328	 <chem>Nc1ncnc2c(F)nc(N2)c1N3CC[C@H](C(=O)Nc4cc(Cl)cc(Cl)c4)CC3O</chem>	C
329	 <chem>Nc1ncnc2c(F)nc(N2)c1N3CC[C@H](C(=O)Nc4cc(Cl)cc(Cl)c4)CC3O</chem>	A
330	 <chem>Nc1ncnc2c(F)nc(N2)c1N3CC[C@H](C(=O)Nc4cc(Cl)cc(Cl)c4)CC3O</chem>	B
331	 <chem>Nc1ncnc2c(F)nc(N2)c1N3CC[C@H](C(=O)Nc4cc(Cl)cc(Cl)c4)CC3O</chem>	D

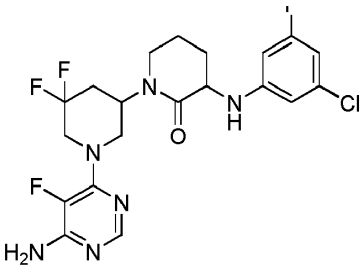
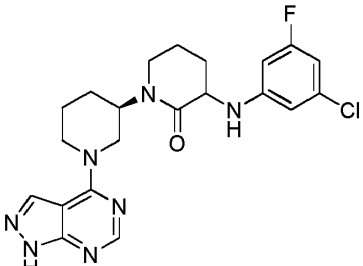
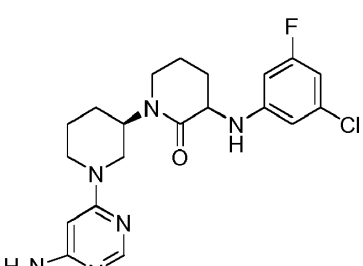
332		A
333		C
334		A
335		A
336		C

337		A
338		C
339		A
340		B
341		A

342		D
343		D
344		A
345		A
346		A

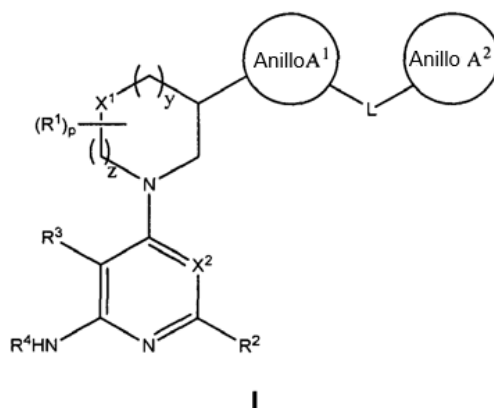
347		A
348		A
349		A
350		A
351		B
352		A

353		A
354		B
355		A
356		B
357		A
358		B

359		A
360		A
361		A
* = Compuesto referencia ^a Ver Ejemplo 41.		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



en donde:

X^1 es $-O-$, $-CR^5R^6-$ o $-NR^7-$;

X^2 es $=CR^8-$ o $=N-$;

p es 0-5;

y es 0, 1, o 2;

z es 0, 1, o 2, en donde z es 0 o 1 cuando y es 2, y z es 1 o 2 cuando y es 0;

cada R^1 es independientemente halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)C(=NR)N(R)_2$, $-C(=NR)N(R)_2$, $-C=NOR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-12} alifático, fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

dos grupos R^1 en átomos de carbono adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

dos grupos R^1 en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un puente opcionalmente sustituido de un grupo bicíclico en puente, en donde el puente es una cadena de hidrocarbano C_{1-3} en donde una unidad de metileno se reemplaza opcionalmente con $-NR-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-S-$, o $-S-$, o:

dos grupos R^1 en el mismo átomo de carbono se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo espiro fusionado opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo carboxílico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-6} alifático, fenilo, un anillo carboxílico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo heteroarilo, saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

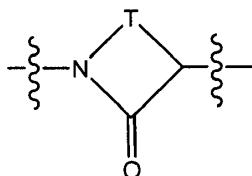
cada uno de R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , y R^8 es independientemente R , halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)N(R)_2$, $-N(R)C(=NR)N(R)_2$, $-C(=NR)N(R)_2$, $-C=NOR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de C_{1-12} alifático, fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:

$N(R)N(R)_2$, $-N(R)C(=NR)N(R)_2$, $-C(=NR)N(R)_2$, $-C=NOR$, $-N(R)C(O)N(R)_2$, $-N(R)SO_2N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, o $-OC(O)N(R)_2$; o:

R^3 y R^4 se toman opcionalmente juntos con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

cada uno de R^4 y R^7 es independientemente R , $-CN$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, $-C(O)C(O)R$, $-C(O)CH_2C(O)R$, $-C(O)N(R)_2$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, o $-S(O)_2N(R)_2$;

Anillo A^1 es:



en donde T es una cadena de hidrocarbano lineal o ramificada, saturada o insaturada bivalente C_{1-5} , en donde una, dos o tres unidades de metileno de T son opcionalmente y se reemplazan independientemente con $-C(R)_2-$, $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR)-$, $-N=N-$, o $-C(=N_2)-$;

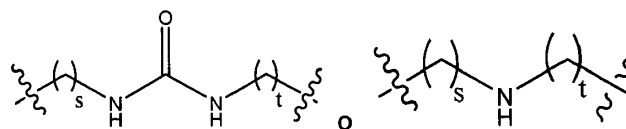
Anillo A^2 es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7–10 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

L es una cadena de hidrocarbano lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida bivalente C_{1-7} o enlace covalente, en donde una, dos o tres unidades de metileno de L se reemplazan independientemente con $-Cy-$, $-CR_2-$, $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR)-$, $-N=N-$, o $-C(=N_2)-$, en donde al menos una unidad de metileno de L se reemplaza con $-N(R)-$; y

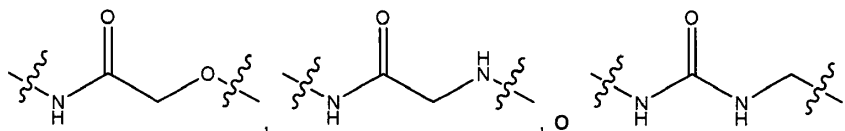
cada Cy es independientemente un anillo bivalente opcionalmente sustituido seleccionado de fenileno, un carbocicileno de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado, un heterocicileno monocíclico de 3–7 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un heteroarileno de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

en donde además sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede sustituirse con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede sustituirse con R° ; $-CH=CHPh$, que puede sustituirse con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ piridilo que puede sustituirse con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4} \text{ alquileo lineal o ramificado}) O-N(R^\circ)_2$; o $-(C_{1-4} \text{ alquileo lineal o ramificado}) C(O)O-N(R^\circ)_2$ en donde cada R° es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$; en donde además los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, o $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-OPh$ no sustituido, o un anillo arilo saturado o parcialmente insaturado no sustituido de 5–6 miembros que tiene 0–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

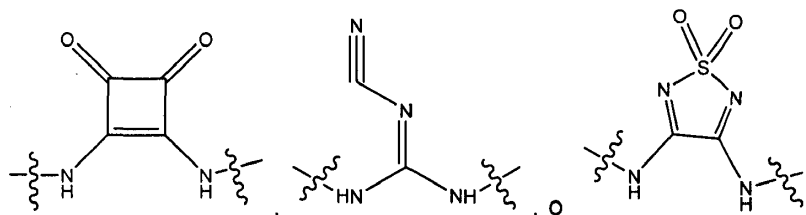
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde (a) L es una cadena de hidrocarbano lineal o ramificada opcionalmente sustituida, saturada o insaturada bivalente C_{1-5} , en donde una, dos o tres unidades de metileno de L se reemplazan independientemente con $-Cy-$, $-CR_2-$, $-NR-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)SO_2-$, $-SO_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(=S)-$, $-C(=NR)-$, $-N=N-$, o $-C(=N_2)-$, o en donde (b) L es:



en donde s y t son independientemente 0, 1, o 2, y la suma de s y t es 0–4, o en donde (c) L es:



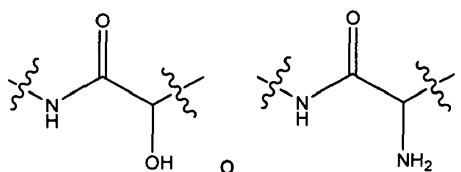
0
en donde (d) L es:



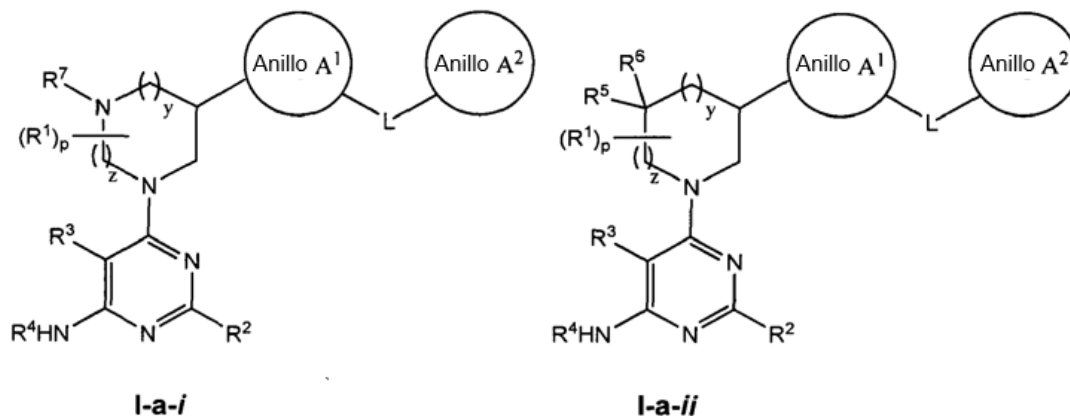
en donde (e) L es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-$, o $-\text{NHSO}_2-$, preferentemente en donde L es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ o $-\text{NH}-$.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde (a) al menos una unidad de metileno de L se reemplaza con $-N(R)-$ y R es hidrógeno, o en donde (b) una unidad de metileno de L se reemplaza con $-C(O)-$, o en donde (c) al menos una unidad de metileno de L se reemplaza con $-CR_2-$, o en donde (d) al menos una unidad de metileno de L se reemplaza con $-O-$.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde L se sustituye con halógeno, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, R , $-\text{OR}$, NH_2 , $-\text{N}(\text{R})_2$, o $-\text{COOH}$, preferentemente en donde L se sustituye con un grupo seleccionado de $-\text{OH}$, $-\text{OR}$, NH_2 , o $-\text{N}(\text{R})_2$, en donde R es C_{1-6} alifático, con mayor preferencia en donde L se sustituye con $-\text{OH}$ o $-\text{NH}_2$, con mayor preferencia en donde L es:

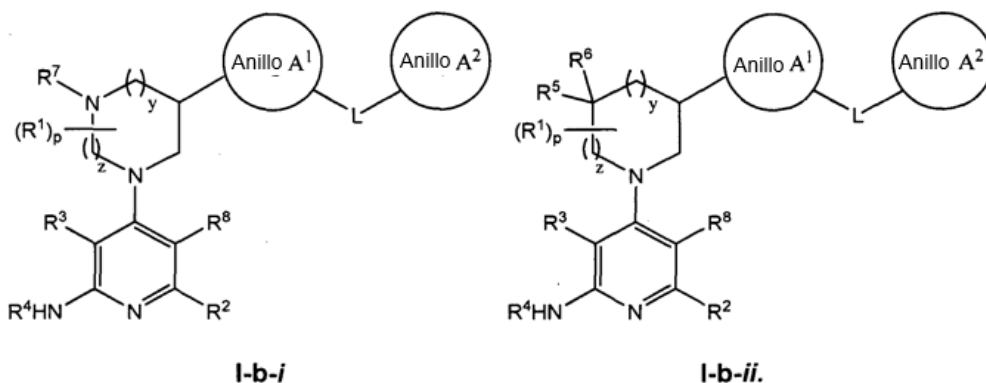


5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde (a) el compuesto es de fórmula I-a-ii:

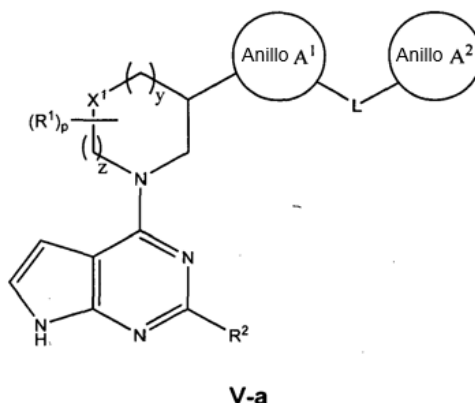


o

en donde (b) el compuesto es de fórmula I-b-i, o I-b-ii:

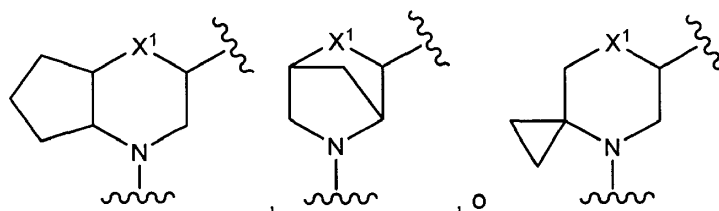


6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^3 y R^4 se unen junto con sus átomos interventores para formar un pirrol o pirazol opcionalmente sustituido, preferentemente en donde R^3 y R^4 se unen juntos para formar un pirrol o pirazol no sustituido, con mayor preferencia en donde el compuesto es de fórmula V-a:



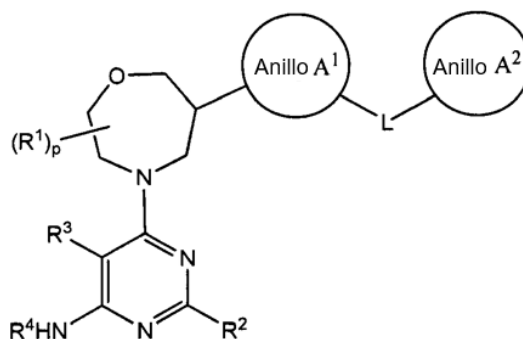
7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde (a) R^4 es hidrógeno, o en donde (b) R^3 es halógeno o $-\text{CN}$.
8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^1 es halógeno, $-\text{CN}$, o C_{1-6} alifático, opcionalmente sustituido preferentemente en donde R^1 es C_{1-4} alquilo no sustituido o halógeno-sustituido C_{1-4} alquilo, con mayor preferencia en donde R^1 es metil o $-\text{CF}_3$.
9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde p es 0, 1, 2, o 3, preferentemente en donde p es 0.
10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde p es al menos dos, y:
- (a) dos grupos R^1 en átomos de carbono adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo carboxílico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, un anillo carboxílico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros, un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o:
- (b) dos grupos R^1 en átomos de carbono no adyacentes se toman juntos con sus átomos interventores para formar un puente opcionalmente sustituido de un grupo bicíclico en puente, en donde el puente es una cadena de hidrocarburo C_{1-3} en donde una unidad de metileno se reemplaza opcionalmente con $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, o $-\text{S}-$, o:
- (c) dos grupos R^1 en el mismo átomo de carbono se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo espiro opcionalmente sustituido fusionado seleccionado de un anillo carboxílico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros, o un anillo heterocíclico monocíclico saturado o parcialmente

insaturado de 3–7 miembros que tiene 1–2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, preferentemente en donde dos R^1 grupos se toman juntos con sus átomos interventores para formar un anillo bicíclico que tienen una fórmula:



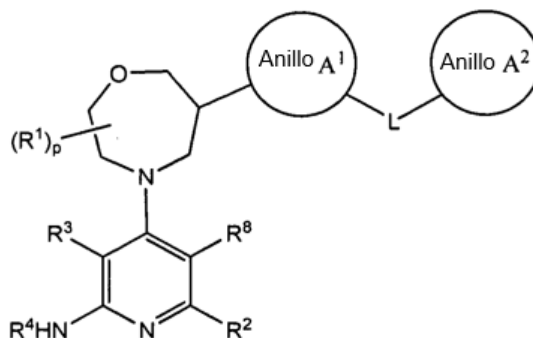
en donde el anillo bicíclico es opcionalmente además sustituido con uno, dos o tres grupos R^1 , con mayor preferencia en donde R^2 es hidrógeno, C_{1-6} alifático, o $-N(R)_2$, con mayor preferencia en donde R^2 es hidrógeno.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde (a) z es 1, o en donde (b) X^1 es $-CR^5R^6-$, preferentemente en donde al menos uno de R^5 y R^6 es un C_{1-10} alquilo sustituido o no sustituido, con mayor preferencia en donde al menos uno de R^5 y R^6 es un C_{1-5} alquilo sustituido con un grupo hidroxilo.
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde X^1 es $-CR^5R^6$ y en donde X^1 es $-CH_2-$.
13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde X^1 es $-NR^7-$, preferentemente en donde (a) R^7 es hidrógeno u opcionalmente sustituido C_{1-6} alifático, o en donde (b) R^7 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, C_{1-4} hidroxilalquilo, acetilo, o SO_2CH_3 , o en donde (c) R^7 es hidroxietilo.
14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde z es 2, preferentemente en donde (a) el compuesto es de fórmula I-a-iii:



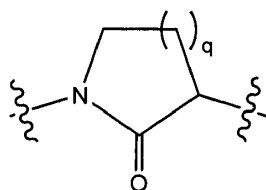
I-a-iii

o en donde (b) el compuesto es de fórmula I-b-iii:

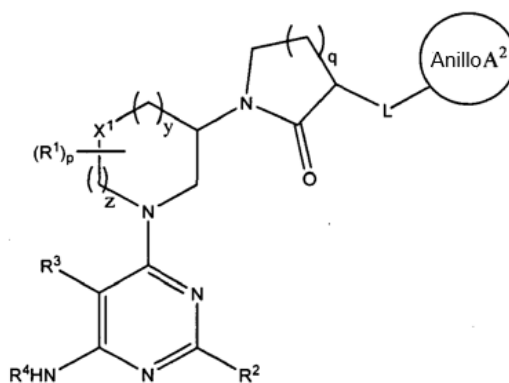


I-b-iii

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde y es 0.
 16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde anillo A¹ es:

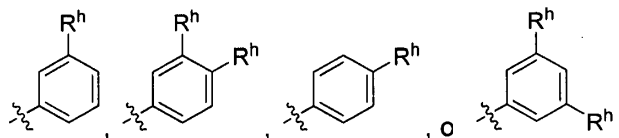


y es opcionalmente sustituido,
 en donde q es 0–4, con mayor preferencia
 en donde (a) q es 1, o
 en donde (b) q es 2, o
 en donde (c) q es 3, o
 en donde (d) el compuesto es de fórmula XI:



XI

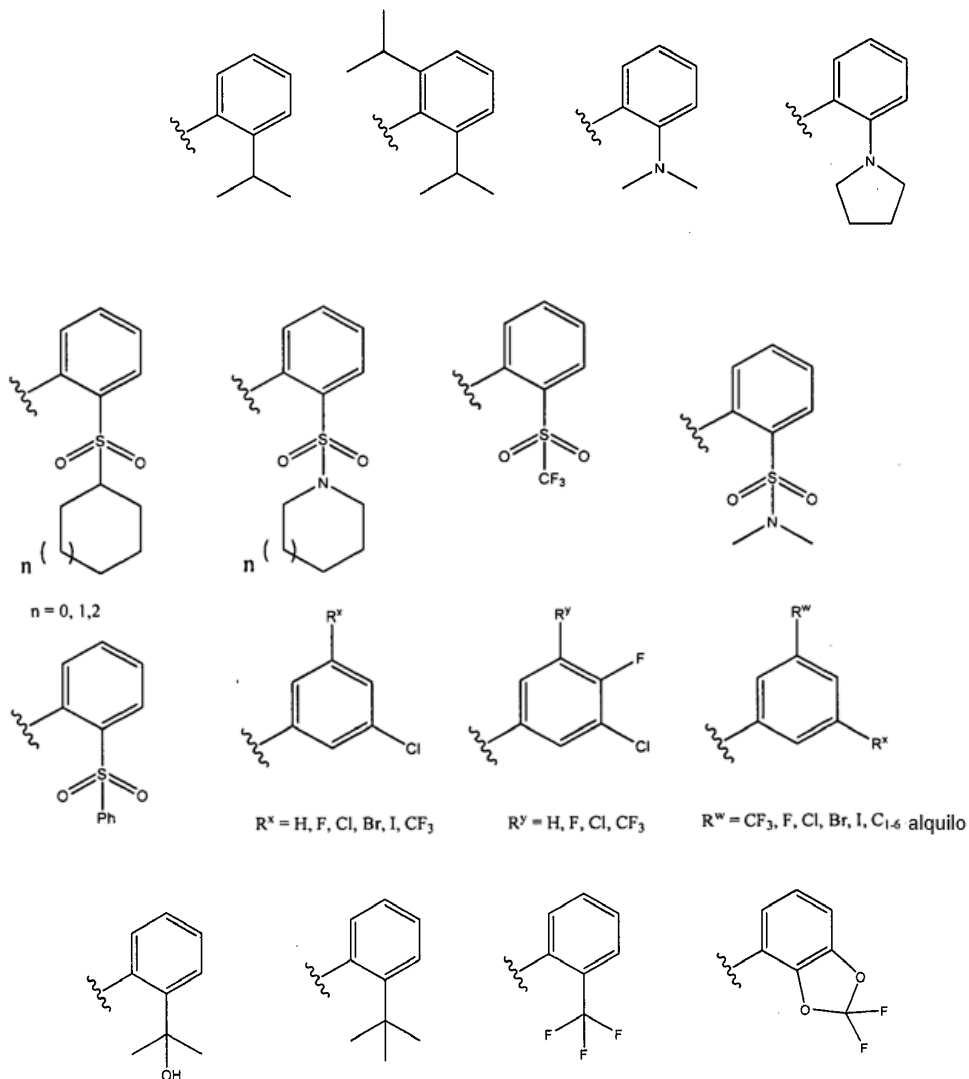
17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el anillo A² es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, preferentemente
 en donde (a) anillo A² es bicíclico, o
 en donde (b) anillo A² es fenilo opcionalmente sustituido, preferentemente en donde sustituyentes en el anillo A² se seleccionan de R, halógeno, –CN, –CF₃, –OH, –OR, –NH₂, –N(R)₂, –COOH, –SR, –S(O)R, –S(O)₂R, –S(O)N(R)₂, –S(O)₂N(R)₂, con mayor preferencia en donde anillo A² es de la fórmula:



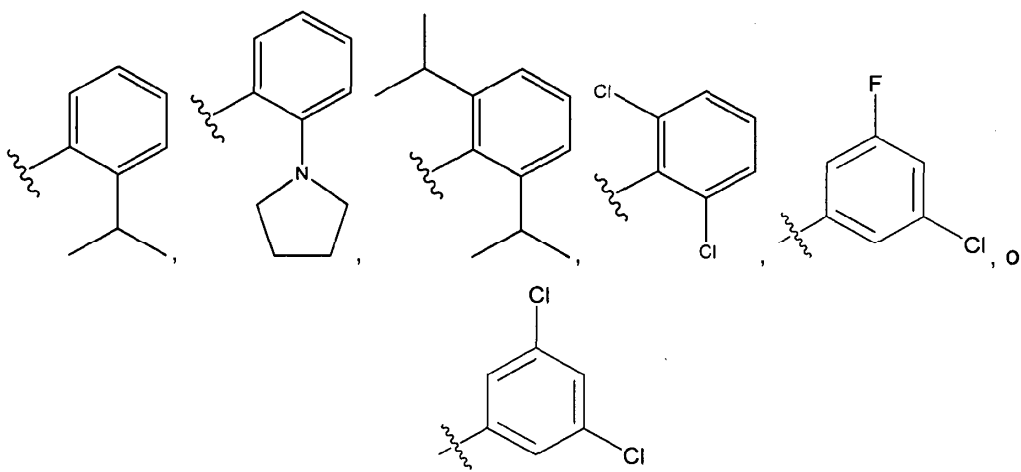
en donde R^h es F, Cl, Br, o I.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde anillo A² es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8–10 miembros, un anillo heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1–3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8–10 miembros que tiene 1–4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, y en donde anillo A² es fenilo opcionalmente sustituido, y en donde los carbonos orto en el anillo A² son independientemente R, halógeno, –CN, –CF₃, –OH, –OR, –NH₂, –N(R)₂, o –COOH, preferentemente
 en donde (a) los carbonos orto en el anillo A² son independientemente hidrógeno, halógeno, u opcionalmente sustituido C_{1–6} alifático, o
 en donde (b) un carbono orto en el anillo A² se sustituye con una porción de 1–pirrolidina opcionalmente sustituida, o

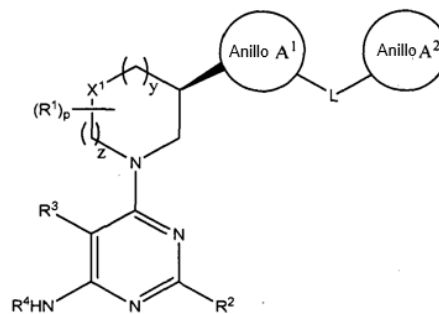
en donde (c) anillo A² se selecciona de:



preferentemente
en donde anillo A² es:



19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula II-b:



II-b

20. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
21. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una composición del mismo, para usar en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en trastornos autoinmunes, trastornos inflamatorios, y cánceres, preferentemente en donde el trastorno es artritis reumatoide, o en donde el trastorno es lupus, o en donde el trastorno es leucemia o linfoma.