

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 948**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2016 PCT/US2016/025550**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16161282**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2016 E 16726215 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3277689**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos como inhibidores LSD1**

30 Prioridad:

03.04.2015 US 201562142717 P

24.06.2015 US 201562183906 P

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

30.04.2020

73 Titular/es:

INCYTE CORPORATION (100.0%)

1801 Augustine Cut-Off

Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

HE, CHUNHONG;

LI, ZHENWU;

WU, LIANGXING;

YAO, WENQING y

ZHANG, FENGLEI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 757 948 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

Compuestos heterocíclicos como inhibidores LSD1

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención está dirigida a compuestos y composiciones heterocíclicas de los mismos que son inhibidores de LSD1 útiles en el tratamiento de enfermedades como el cáncer.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las modificaciones epigenéticas pueden afectar la variación genética pero, cuando están desreguladas, también pueden contribuir al desarrollo de diversas enfermedades (Portela, A. y M. Esteller, Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*, 2010. 28 (10): p. 1057-68; Lund, AH y M. van Lohuizen, Epigenetics and cancer. *Genes Dev*, 2004. 18 (19): p. 2315-35). Recientemente, en profundidad, los estudios de genómica del cáncer han descubierto que muchos genes reguladores epigenéticos son a menudo mutados o su propia expresión es anormal en una variedad de cánceres (Dawson, MA y T. Kouzarides, *ancer epigenetics: from mechanism to therapy*. *Cell*, 2012. 150(1): p. 12-27; Waldmann, T. y R. Schneider, Targeting histone modifications-epigenetics in cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 2013. 25(2): p. 184-9; Shen, H. and P.W. Laird, Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell*, 2013. 153 (1): p. 38-55). Esto implica que los reguladores epigenéticos funcionan como impulsores del cáncer o son permisivos para la tumorigénesis o la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, los reguladores epigenéticos desregulados son objetivos terapéuticos atractivos.

[0003] Una enzima particular que se asocia con las enfermedades humanas es desmetilasa-1 (LSD1) específica a lisina, la primera desmetilasa de histona descubierta (Shi, Y., et al., desmetilación de histona mediada por el homólogo de amina oxidasa nuclear LSD1. *Cell*, 2004. 119 (7): p. 941-53). Se compone de tres dominios principales: el SWIRM N-terminal que funciona en la orientación de nucleosomas, el dominio de la torre que participa en la interacción proteína-proteína, como el corepresor transcripcional, el corepresor del factor de transcripción silenciador RE1 (CoREST) y, por último, el dominio catalítico terminal C cuya secuencia y estructura comparten homología con las monoamina oxidasas dependientes del dinucleótido de la flavina (FAD) (es decir, MAO-A y MAO-B) (Forneris, F., et al., Structural basis of LSD1-CoREST selectivity in histone H3 recognition. *J Biol Chem* 2007. 282 (28): p. 20070-4; Anand, R. y R. Marmorstein, Structure and mechanism of lysine-specific demethylase enzymes. *J Biol Chem*, 2007. 282(49): p. 35425-9; Stavropoulos, P., G. Blobel, y A. Hoelz, Crystal structure and mechanism of human lysine-specific demethylase-1. *Nat Struct Mol Biol*, 2006. 13(7): p. 626-32; Chen, Y., et al., Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1). *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*, 2006. 103(38): p. 13956-61). LSD1 también comparte un buen grado de homología con otra desmetilasa específica de lisina (LSD2) (Karytinios, A., et al., Una nueva histona desmetilasa dependiente de flavinas de mamíferos. *J Biol Chem*, 2009. 284 (26): p. 17775- 82) Aunque el mecanismo de acción bioquímico se conserva en dos isoformas, se cree que las especificidades del sustrato son distintas con una superposición relativamente pequeña. Las reacciones enzimáticas de LSD1 y LSD2 dependen del proceso redox de FAD y se cree que el requisito de un nitrógeno protonado en la lisina metilada limita la actividad de LSD1/2 a lisinas mono y di-metiladas en la posición de 4 o 9 de histona 3 (H3K4 o H3K9). Estos mecanismos diferencian el LSD1/2 de otras familias de histonas desmetilasa (es decir, la familia que contiene el dominio Jumonji) que pueden desmetilar lisinas mono, di y tri-metiladas a través de reacciones dependientes de alfa-cetoglutarato (Kooistra, SM y K. Helin, mecanismos moleculares y funciones potenciales de desmetilasas de histona. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012. 13 (5): p. 297-311; Mosammaparast, N. e Y. Shi, Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases. *Annu Rev Biochem*, 2010. 79: p. 155-79).

[0004] Las marcas de histonas metiladas en H3K4 y H3K9 están generalmente acopladas con activación y represión transcripcional, respectivamente. Como parte de los complejos corepresores (p. ej., CoREST), se ha informado que LSD1 desmetila H3K4 y reprime la transcripción, mientras que LSD1, en el complejo receptor de hormonas nucleares (p. ej., receptor de andrógenos), puede desmetilar H3K9 para activar la expresión génica (Metzger, E., et al., LSD1 desmetila marcas de histona represivas para promover la transcripción dependiente del receptor de andrógenos. *Nature*, 2005. 437 (7057): p. 436-9; Kahl, P., et al., Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence. *Cancer Res*, 2006. 66 (23): p. 11341-7). Esto sugiere que la especificidad del sustrato de LSD1 puede determinarse por factores asociados, regulando así expresiones genéticas alternativas de una manera dependiente del contexto. Además de las proteínas histonas, el LSD1 puede desmetilar las proteínas que no son histonas. Estos incluyen p53 (Huang, J., et al., P3 is regulated by the lysine demethylase LSD1. *Nature*, 2007. 449 (7158): p. 105-8.), E2F (Kontaki, H. e I. Talianidis, Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death. *Mol Cell*, 2010. 39(1): p. 152-60), STAT3 (Yang, J., et al., Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010. 107(50): p. 21499-504), Tat (Sakane, N., et al., Activation of HIV transcription by the viral Tat protein requires a demethylation step mediated by lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1). *PLoS Pathog*, 2011. 7(8): p. e1002184), y subunidad diana miosina fosfatasa 1 (MYPT1) (Cho, HS, et al., Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells. *Cancer Res*, 2011. 71 (3): p. 655-60). Las listas de sustratos no históricos están creciendo con los avances técnicos en estudios de proteómica funcional. Estos sugieren roles oncogénicos adicionales de LSD1 más allá de regular la remodelación de la cromatina. LSD1 también se asocia con

otros reguladores epigenéticos, como la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1) (Wang, J., et al., The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation. *Nat Genet*, 2009. 41 (1): p. 125-9) y complejos de histona desacetilasas (HDAC) (Hakimi, MA, et al., A core-BRAF35 complex containing histone deacetylase mediates repression of neuronal-specific genes. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*, 2002. 99 (11): p. 7420-5; Lee, MG, et al., Functional interplay between histone demethylase and deacetylase enzymes. *Mol Cell Biol*, 2006. 26(17): p. 6395-402; You, A., et al., CoREST is an integral component of the CoRESThuman histone deacetylase complex. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.*, 2001. 98(4): p. 1454-8). Estas asociaciones aumentan las actividades de DNMT o HDAC. Por lo tanto, los inhibidores de LSD1 pueden potenciar los efectos de los inhibidores de HDAC o DNMT. De hecho, los estudios preclínicos ya han demostrado ese potencial (Singh, MM, et al., Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors. *Neuro Oncol*, 2011. 13(8): p. 894-903; Han, H., et al., Synergistic reactivation of epigenetically silenced genes by combinatorial inhibition of DNMTs and LSD1 in cancer cells. *PLoS One*, 2013. 8(9): p. e75136).

[0005] LSD1 ha informado de contribuir a una variedad de procesos biológicos, incluyendo la proliferación celular, la transición epitelio-mesénquima (EMT), y biología de células madre (tanto de células madre embrionarias como células madre de cáncer) o auto-renovación y la transformación celular de las células somáticas (Chen, Y., et al., Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1): A potential molecular target for tumor therapy. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2012. 22(1): p. 53-9; Sun, G., et al., Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation. *Mol Cell Biol*, 2010. 30(8): p. 1997-2005; Adamo, A., M.J. Barrero, and J.C. Izpisua Belmonte, LSD1 and pluripotency: a new player in the network. *Cell Cycle*, 2011. 10(19): p. 3215-6; Adamo, A., et al., LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells. *Nat Cell Biol*, 2011. 13(6): p. 652-9). En particular, las células madre cancerosas o las células iniciadoras de cáncer tienen algunas propiedades pluripotentes de células madre que contribuyen a la heterogeneidad de las células cancerosas. Esta característica puede hacer que las células cancerosas sean más resistentes a las terapias convencionales, como la quimioterapia o la radioterapia, y luego desarrollar recurrencia después del tratamiento (Clevers, H., The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med*, 2011. 17(3): p. 313-9; Beck, B. y C. Blanpain, Unravelling cancer stem cell potential. *Nat Rev Cancer*, 2013. 13(10): p. 727-38). Se informó que LSD1 mantiene un fenotipo de células madre iniciadoras de tumores o cáncer indiferenciado en un espectro de cánceres (Zhang, X., et al., Pluripotent Stem Cell Protein Sox2 Confers Sensitivity to LSD1 Inhibition in Cancer Cells. *Cell Rep*, 2013. 5(2): p. 445-57; Wang, J., et al., Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties. *Cancer Res*, 2011. 71(23): p. 7238-49). Las leucemias mieloides agudas (AML) son un ejemplo de células neoplásicas que retienen algunas de sus células madre menos diferenciadas como el fenotipo o el potencial de células madre leucémicas (LSC). El análisis de las células de AML, incluidas las matrices de expresión génica y la inmunoprecipitación de cromatina con secuenciación de próxima generación (ChIP-Seq), reveló que LSD1 puede regular un subconjunto de genes involucrados en múltiples programas oncogénicos para mantener LSC (Harris, WJ, et al., The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. *Cancer Cell*, 2012. 21(4): p. 473-87; Schenk, T., et al., Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-transretinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. *Nat Med*, 2012. 18(4): p. 605-11). Estos hallazgos sugieren un beneficio terapéutico potencial de los inhibidores de LSD1 dirigidos a cánceres que tienen propiedades de células madre, como las AML.

[0006] La sobreexpresión de LSD1 se observa con frecuencia en muchos tipos de cánceres, que incluyen cáncer de vejiga, NSCLC, carcinomas de mama, cáncer de ovario, glioma, cáncer colorrectal, sarcoma, incluye condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rabdomyosarcoma, neuroblastoma, cáncer de próstata, esófago. carcinoma de células escamosas y carcinoma papilar de tiroides. En particular, los estudios encontraron que la sobreexpresión de LSD1 se asoció significativamente con cánceres clínicamente agresivos, por ejemplo, cáncer de próstata recurrente, NSCLC, glioma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de ovario, carcinoma de células escamosas esofágicas y neuroblastoma. En estos estudios, la eliminación de la expresión de LSD1 o el tratamiento con pequeños inhibidores moleculares de LSD1 dieron como resultado una disminución de la proliferación de células cancerosas y/o la inducción de apoptosis. Ver, por ejemplo, Hayami, S., et al., Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. *Int J Cancer*, 2011. 128(3): p. 574-86; Lv, T., et al., Over-expression of LSD1 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e35065; Serce, N., et al., Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast. *BMC Clin Pathol*, 2012. 12: p. 13; Lim, S., et al., Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology. *Carcinogenesis*, 2010. 31(3): p. 512-20; Konovalov, S. and I. Garcia-Bassets, Analysis of the levels of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human ovarian tumors and the effects of chemical LSD1 inhibitors in ovarian cancer cell lines. *J Ovarian Res*, 2013. 6(1): p. 75; Sareddy, G.R., et al., KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas. *Oncotarget*, 2013. 4(1): p. 18-28; Ding, J., et al., LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer. *Br J Cancer*, 2013. 109(4): p. 994-1003; Bannani-Baiti, I.M., et al., Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol*, 2012. 43(8): p. 1300-7; Schulte, J.H., et al., Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy. *Cancer Res*, 2009. 69(5): p. 2065-71; Crea, F., et al., The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer. *Mol Cancer*, 2012. 11: p. 52; Suikki, H.E., et al., Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer. *Prostate*, 2010. 70(8): p. 889-98; Yu, Y., et al., High expression of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma.

Biochem Biophys Res Commun, 2013. 437(2): p. 192-8; Kong, L., et al., Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma. Rom J Morphol Embryol, 2013. 54(3): p. 499-50.

[0007] Recientemente, se informó que la inducción de la expresión de CD86 mediante la inhibición de la actividad de LSD1 (Lynch, JT, et al., CD86 expression as a surrogate cellular biomarker for pharmacological inhibition of the histone demethylase lysine-specific demethylase 1. Anal Biochem, 2013. 442(1): p. 104-6). La expresión de CD86 es un marcador de maduración de las células dendríticas (DC) que están involucradas en la respuesta inmune antitumoral. En particular, CD86 funciona como un factor coestimulador para activar la proliferación de células T (Greaves, P. y JG Gribben, The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. Blood, 2013. 121(5): p. 734-44; Chen, L. y D.B. Flies, Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nat Rev Immunol, 2013. 13 (4): p. 227-42).

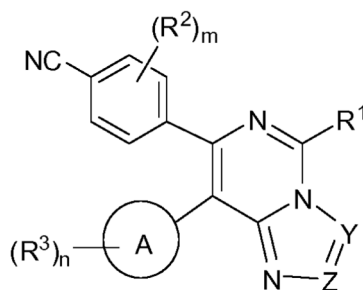
[0008] Además de jugar un papel en el cáncer, la actividad de LSD1 también se ha asociado con la patogénesis viral. Particularmente, la actividad de LSD1 parece estar relacionada con replications virales y expresiones de genes virales. Por ejemplo, el LSD1 funciona como un coactivador para inducir la expresión génica de los genes tempranos virales inmediatos de varios tipos de virus del herpes, incluido el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela zóster (VZV) y el citomegalovirus humano β -herpesvirus (Liang, Y., et al., Targeting the JMJD2 histone demethylases to epigenetically control herpesvirus infection and reactivation from latency. Sci Transl Med, 2013. 5(167): p. 167ra5; Liang, Y., et al., Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks alpha-herpesvirus lytic replication and reactivation from latency. Nat Med, 2009. 15 (11): p. 1312-7). En este contexto, un inhibidor de LSD1 mostró actividad antiviral al bloquear la replicación viral y alterar la expresión génica asociada al virus.

[0009] Estudios recientes también han demostrado que la inhibición de la LSD1 ya sea por agotamiento genético o intervención farmacológica aumentó la expresión del gen de la globina fetal en las células eritroides (Shi, L., et al., Lysine-specific demethylase 1 is a therapeutic target for fetal hemoglobin induction. Nat Med, 2013. 19(3): p. 291-4; Xu, J., et al., Corepressor-dependent silencing of fetal hemoglobin expression by BCL11A. Proc Natl Acad Sci EE.UU., 2013. 110(16): p. 6518-23). Inducir el gen de la globina fetal sería potencialmente beneficioso terapéuticamente para la enfermedad de las β -globinopatías, incluidas la β -talasemia y la enfermedad de células falciformes donde la producción de β -globina normal, un componente de la hemoglobina adulta, se ve afectada (Sankaran, VG y SH Orkin, The switch from fetal to adult hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013. 3(1): p. a011643; Bauer, D.E., S.C. Kamran, y S.H. Orkin, Reawakening fetal hemoglobin: prospects for new therapies for the beta-globin disorders. Blood, 2012. 120(15): p. 2945-53). Además, la inhibición de LSD1 puede potenciar otras terapias utilizadas clínicamente, como la hidroxiurea o la azacitidina. Estos agentes pueden actuar, al menos en parte, aumentando la expresión del gen de la γ -globina a través de diferentes mecanismos.

[0010] En resumen, la LSD1 contribuye al desarrollo de tumores mediante la alteración de las marcas epigenéticas en las histonas y no histonas proteínas. Los datos acumulados han validado que el agotamiento genético o la intervención farmacológica de LSD1 normaliza las expresiones genéticas alteradas, lo que induce programas de diferenciación en tipos de células maduras, disminuye la proliferación celular y promueve la apoptosis en las células cancerosas. Por lo tanto, los inhibidores de LSD1 solos o en combinación con fármacos terapéuticos establecidos serían efectivos para tratar las enfermedades asociadas con la actividad de LSD1.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0011] La presente invención se refiere a, entre otras cosas, un compuesto de fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que las variables constituyentes se definen en las reivindicaciones.

[0012] La presente invención se dirige además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IIIa y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

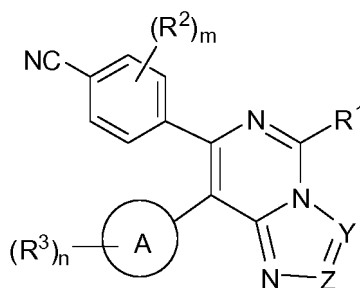
[0013] La presente invención se dirige además a un método de inhibición de LSD1 comprende poner en contacto la LSD1 *in vitro* con un compuesto de fórmula I.

[0014] Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método de modulación de LSD1 comprende poner en contacto el LSD1 con un compuesto de Fórmula IIIa. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método de mediación de LSD1 que comprende poner en contacto el LSD1 con un compuesto de Fórmula IIIa. Los compuestos de la presente invención pueden usarse en un método de modulación de la señalización de LSD1 que comprende poner en contacto el LSD1 con un compuesto de Fórmula IIIa.

[0015] La presente invención se dirige además a compuesto de fórmula IIIa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por LSD1 en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula IIIa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0016] La presente invención proporciona, entre otras cosas, la LSD1 de inhibición de compuestos tal como un compuesto de fórmula IIIa:



IIIa

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros o el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros del anillo A tienen cada uno al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 anillos que forman heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde N o S está opcionalmente oxidado;

y en el que un átomo de carbono formando un anillo de C₃₋₁₀ cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

Y es CR⁴;

Z es CR⁵;

R¹ es H, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, NHOH, NHOC₁₋₆ alquilo, Cy¹, CN, O^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)R^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, -L¹-R⁶ o -L²-NR⁷R⁸;

en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo y C₂₋₆ alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy¹, halo, CN, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} y S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

L¹ es un enlace, -O-, -NR⁹-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, C₁₋₄ alquileno;

en donde R⁹ es H, alquilo C₁₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆ o -C(O)OC₁₋₆ alquilo;

L² es un enlace, -C(O)-, C₁₋₄ alquileno, -OC₁₋₄ alquileno-, -C₁₋₄ alquileno-O-, -C₁₋₄ alquileno-NR⁹-, o -NR⁹-alquileno C₁₋₄;

R², en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, OH, CN, halo, NH₂, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, NHC₁₋₄ alquilo, N(C₁₋₄ alquilo)₂ y C₁₋₄ alquiltio;

R³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, Cy², halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo y C₂₋₆ alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2},

$C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

o dos sustituyentes R^3 adyacentes en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros, un anillo cicloalquilo C₃₋₆ fusionado o un heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^A seleccionados independientemente, en el que un anillo de carbono del anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros o anillo de cicloalquilo fusionado C₃₋₆ está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo;

alternativamente, dos sustituyentes R^A unidos al mismo carbono del anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros o anillo cicloalquilo C₃₋₆ fusionado tomados juntos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente de H, Cy^3 , halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo y C₂₋₆ alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3 , halo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^6 es heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros-C₁₋₄ alquilo, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o heterocicloalquilo-C₁₋₄ alquilo de 4 a 10 miembros, cada uno que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^A seleccionados independientemente;

R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y S además del átomo de nitrógeno conectado a R^7 y R^8 , en el que un átomo de carbono formando un anillo del grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo oxo, y en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^B independientemente seleccionados;

cada R^A se selecciona independientemente de H, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, Cy^2 , C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₄ alquilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₄ alquilo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en donde dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, Cy^3 , C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₄ alquilo, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, CN, NO_2 , O^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

cada R^B se selecciona independientemente entre H, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, Cy^3 , C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₄ alquilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₄ alquilo, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, Cy^4 , C₃₋₁₀ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros-C₁₋₄ alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros-C₁₋₄ alquilo están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

cada Cy^1 , Cy^2 , Cy^3 y Cy^4 se selecciona independientemente de C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy} ;

cada R^{Cy} se selecciona independientemente de H, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ cianoalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, C₃₋₇ cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C₁₋₄ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo-C₁₋₄ alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)-C₁₋₄ alquilo-, oxo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en donde dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, alquinilo C₂₋₆, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo-C₁₋₄ alquilo, cicloalquilo C₃₋₇, C₁₋₄ alquilo, (5-6 miembros heteroarilo)-C₁₋₄ alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)-C₁₋₄ alquilo son cada

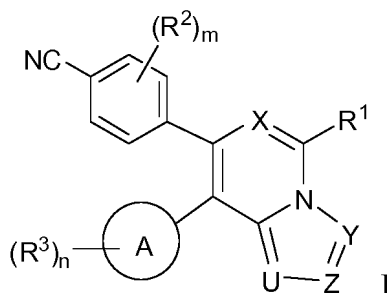
$\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$,
 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, en donde
 dicho C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros
 están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de
 halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$,
 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{R}^{\text{b5}}$,
 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$,
 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ y $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

cada R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , y R^{d4} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-6} alqueno
 y C_{2-6} alquino, en el que dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno y C_{2-6} alquino están cada uno opcionalmente
 sustituidos con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo,
 C_{1-4} cianoalquilo, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$,
 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$,
 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ y
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

o cualquier R^{c4} y R^{d4} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5,
 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de
 C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$,
 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$,
 $\text{NR}^{\text{c5}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e5}})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{NR}^{\text{c5}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b5}}$, $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b5}}$ y
 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}$;

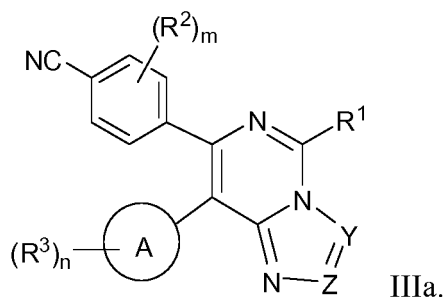
cada R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , y R^{d5} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-4} alqueno
 y C_{2-4} alquino, en el que dicho C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno y C_{2-4} alquino están cada uno opcionalmente
 sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alquilo,
 C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilamino, di(C_{1-4} alquilo) amino, C_{1-4} haloalquilo, y C_{1-4} haloalcoxi;
 cada R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} y R^{e5} se selecciona independientemente de H, C_{1-4} alquilo y CN;
 el subíndice m es 1 o 2;
 y el subíndice n es 1, 2, 3 o 4.

[0017] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula I:



en la que X es N, y U es N.

[0018] Los compuestos de la invención tienen la fórmula IIIa:



[0019] En algunas realizaciones, Y es CR^4 .

[0020] En algunas realizaciones, Z es CR^5 .

[0021] En algunas realizaciones, Y y Z son cada uno CH.

[0022] En algunas realizaciones, el anillo A es C₆₋₁₀ arilo, heteroarilo de 5-10 miembros, o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en el que el heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros del anillo A cada uno tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de N, O y S, en donde N o S está opcionalmente oxidado; y en donde un átomo de carbono formador de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo.

[0023] En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, o heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en el que el heteroarilo de 5-6 miembros o heterocicloalquilo de 4-7 miembros de anillo A cada uno tiene al menos un átomo de carbono de formación del anillo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos formadores de anillos seleccionados entre N, O y S, en donde N o S está opcionalmente oxidado; y en donde un átomo de carbono formador de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo.

[0024] En algunas realizaciones, el anillo A es C₆₋₁₀ arilo.

[0025] En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo.

[0026] En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros. En algunas realizaciones, el anillo A es heteroarilo de 5 miembros.

[0027] En algunas realizaciones, el anillo A es piridilo, 1H-indazolilo, 1H-pirrolol[2,3-b]piridinilo o 1H-benzo[d]imidazolilo.

[0028] En algunas realizaciones, el anillo A es piridilo.

[0029] En algunas realizaciones, el anillo A es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de N, O y S, en donde N o S está opcionalmente oxidado, y en donde un átomo de carbono formador de anillo está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo.

[0030] En algunas realizaciones, el anillo A es heterocicloalquilo de 4-7 miembros que tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de N, O y S, en donde N o S se oxida opcionalmente, y en donde un átomo de carbono formador de anillo está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo.

[0031] En algunas realizaciones, el anillo A es 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indolilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazolilo; 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo; 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo; 3-metilo-2-oxo-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazin-7-ilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazolilo; 1H-bencimidazolilo; 2-oxo-2,3-dihidro[1,3]oxazol[4,5-b]piridinilo, o 2,3-dihidro-1-benzofuranilo.

[0032] En algunas realizaciones, el anillo A es 2,3-dihidro-1H-indolilo; 2,3-dihidro-1,3-benzoxazolilo; 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo; 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; o 2,3-dihidro-1-benzofurano.

[0033] En algunas realizaciones, el anillo A es 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indolilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazolilo; 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo; 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; o 2,3-dihidro-1-benzofurano.

[0034] En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina; 2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo; 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-ilo; 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-ilo; piridilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazolilo; 1,3-benzotiazol-5-ilo; 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo; 1H-pirrolol[2,3-b]piridinilo; 8-quinoxalina-6-ilo; 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-ilo; o 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo.

[0035] En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo; piridilo; 1H-indazolilo; 1H-pirrolol[2,3-b]piridinilo; 1H-benzo[d]imidazolilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indolilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazolilo; 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo; 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo; 3-metilo-2-oxo-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazin-7-ilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazolilo; 1H-bencimidazolilo; 2-oxo-2,3-dihidro[1,3]oxazol[4,5-b]piridinilo; 2,3-dihidro-1-benzofuranilo; 2,3-dihidro-1H-indolilo; 2,3-dihidro-1,3-benzoxazolilo; 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina; 2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-ilo; 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-ilo; 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-ilo; 1,3-benzotiazol-5-ilo; 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo; 8-quinoxalina-6-ilo; o 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-ilo.

[0036] En algunas realizaciones, R³, en cada aparición, se selecciona independientemente de Cy², C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, y NR^{c2}R^{d2}, en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², C(O)R^{b2} y C(O)NR^{c2}R^{d2}.

- 5 **[0037]** En algunas realizaciones, R³ es, en cada aparición, CN, metilo, metoxi, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, -C(O)N(CH₃)₂, dimetilamino, 4-metilpiperazinilmetilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilcarbonilmetilo, morfolinilmetilo, morfolinoetilo o 3-ciano-1-pirrolidinilmetilo.
- 10 **[0038]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes R³ adyacentes en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo fusionado de 5 ó 6 miembros de anillo heterocicloalquilo, un anillo de C₃₋₆ cicloalquilo fusionado, o un anillo de heteroarilo fusionado de 5 o de 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^A seleccionados independientemente; en el que un carbono del anillo del anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros o anillo C₃₋₆ cicloalquilo fusionado se reemplaza opcionalmente por un grupo carbonilo; alternativamente, dos sustituyentes R^A unidos al mismo carbono del heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros o cicloalquilo C₃₋₆ fusionado tomados juntos forman un anillo C₃₋₆ cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros.
- 15 **[0039]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes R^A unidos al mismo carbono del heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros o C₃₋₆ cicloalquilo fusionado tomados juntos forman un grupo ciclopropilo.
- 20 **[0040]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes R³ en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo fusionado seleccionado de 1-metilpirrolidina, 4-metilo-3-oxo-morfolina, 1-metilimidazol, 1-metilpiperidina, 1-metilo-2-oxopirrolidina y 1-metilpirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^A.
- 25 **[0041]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes R³ adyacentes en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo fusionado seleccionado de pirrolidina, 3-oxo-morfolina, imidazol, piperidina, 2-oxopirrolidina, y pirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^A.
- 30 **[0042]** En algunas realizaciones, R³ es C₁₋₆ alquilo, halo, C₁₋₆ hidroxialquilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a2}, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, - (C₁₋₆ alquilo) -NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, piperazinilmetilo, 4-metilpiperazinilmetilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilcarbonilmetilo, morfolinilmetilo o 3-ciano-1-pirrolidinilo.
- 35 **[0043]** En algunas realizaciones, R³ es C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a2}, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, piperazinilmetilo, 4-metilpiperazinilmetilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilcarbonilmetilo, morfolinilmetilo o 3-ciano-1-pirrolidinilo.
- 40 **[0044]** En algunas realizaciones, R³ es CN, F, hidroximetilo, (CH₃O)C(O)N(CH₃)-, (CH₃O)C(O)N(CH₃)-metilo, difluorometilo, amino, metilo, metoxi, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, -C(O)N(CH₃)₂, dimetilamino, 4-metilpiperazinilmetilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilcarbonilmetilo, morfolinilmetilo, morfolinoetilo, o 3-ciano-1-pirrolidinilmetilo.
- 45 **[0045]** En algunas realizaciones, R³ es, en cada aparición, CN, F, hidroximetilo, (CH₃O)C(O)N(CH₃)-, (CH₃O)C(O)N(CH₃)-metilo, difluorometilo, metilo, metoxi, -C(O)N(CH₃)₂, dimetilamino, morfolinilmetilo, (CH₃)S(O₂)N(CH₃)-metilo, (CH₃)₂NC(O)N(CH₃)-metilo, Cl, 1-hidroxietilo, metoximetilo, isopropilo, etilo, (CH₃)S(O₂)N(CH₃)-, o etoxi.
- 50 **[0046]** En algunas realizaciones, R³ es CN, F, hidroximetilo, (CH₃O)C(O)N(CH₃)-, (CH₃O)C(O)N(CH₃)-metilo, difluorometilo, amino, metilo, metoxi, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, -C(O)N(CH₃)₂, dimetilamino, 4-metilpiperazinilmetilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilcarbonilmetilo, morfolinilmetilo, morfolinoetilo, o 3-ciano-1-pirrolidinilmetilo, (CH₃)S(O₂)N(CH₃)-metilo, (CH₃)₂NC(O)N(CH₃)-metilo, Cl, 1-hidroxietilo, metoximetilo, isopropilo, etilo, (CH₃)S(O₂)N(CH₃)- o etoxi.
- 55 **[0047]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes R³ en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros, C₃₋₆ cicloalquilo fusionado o heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes R^A seleccionados independientemente, en el que un carbono del anillo del heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros o C₃₋₆ cicloalquilo fusionado está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo.
- 60 **[0048]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes R³ en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes R^A independientemente seleccionados, en donde un carbono del anillo del heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros se reemplaza opcionalmente por un grupo carbonilo.
- 65 **[0049]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes R³ en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo fusionado de 2,3-dihidro-1H-pirrolilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolilo; 2,3-dihidro-oxazolilo; 2-oxo-2,3-dihidrooxazolilo; 3,4-dihidro-2H-1,4-oxazinilo; 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-oxazinilo; o grupo 2,3-dihidro-furanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes R^A seleccionados

independientemente.

- 5 **[0050]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes R^3 en el anillo A, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo 2,3-dihidro-1H-pirrolilo fusionado, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^A .
- 10 **[0051]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes R^3 en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^A .
- 15 **[0052]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes R^3 en el anillo A, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo 2,3-dihidro-oxazolilo fusionado, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^A .
- 20 **[0053]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes R^3 en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo fusionado grupo 2-oxo-2,3-dihidro-oxazolilo, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^A .
- [0054]** En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes R^3 en el anillo A, tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo 2,3-dihidro-furanilo fusionado, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^A .
- 25 **[0055]** En algunas realizaciones, R^A es C_{1-4} alquilo.
- [0056]** En algunas realizaciones, R^A es metilo.
- [0057]** En algunas realizaciones, R^A es $-C(O)NR^{c4}R^{d4}$, en el que R^{c4} y R^{d4} son cada uno, independientemente seleccionado de H y C_{1-4} alquilo.
- 30 **[0058]** En algunas realizaciones, R^A es $-C(O)N(CH_3)_2$.
- [0059]** En algunas realizaciones, R^1 es $-L^1-R^6$ o $-U-NR^7R^8$.
- 35 **[0060]** En algunas realizaciones, R^1 es $-U-NR^7R^8$, en el que L^2 es un enlace, $-C(O)-$, C_{1-4} alquileo, $-O-C_{1-4}$ alquileo, $-C_{1-4}$ alquileo-O-, C_{1-4} alquileo-NH- o $-NH-C_{1-4}$ alquileo.
- [0061]** En algunas realizaciones, L^2 es un grupo $-O-C_{1-4}$ alquileo.
- 40 **[0062]** En algunas realizaciones, R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y S, además del átomo de nitrógeno conectado a R^7 y R^8 , en donde un átomo de carbono formador de anillo del grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo oxo, y en donde el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^B seleccionados independientemente.
- 45 **[0063]** En algunas realizaciones, R^1 es $-L^1-R^6$.
- [0064]** En algunas realizaciones, L^1 es $-O-$.
- 50 **[0065]** En algunas realizaciones, R^6 es de 5 a 10 miembros heteroarilo- C_{1-4} alquilo o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros- C_{1-4} alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^A seleccionados independientemente.
- 55 **[0066]** En algunas realizaciones, R^6 es heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros- C_{1-4} alquilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyente R^A seleccionados independientemente.
- [0067]** En algunas realizaciones, R^6 es pirrolidinilo- C_{1-4} alquilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^A independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, R^6 es pirrolidinilo-metileno, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^A seleccionados independientemente.
- 60 **[0068]** En algunas realizaciones, R^6 es piperidinilo- C_{1-4} alquilo que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^A independientemente seleccionados. En algunas realizaciones, R^6 es piperidinilo-metileno, que está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^A seleccionados independientemente.
- 65 **[0069]** En algunas realizaciones, R^1 es OR^{a1} .
- [0070]** En algunas realizaciones, R^1 es OR^{a1} , en el que R^{a1} es C_{1-6} alquilo sustituido con Cy^4 .

[0071] En algunas realizaciones, R¹ es OR^{a1}, en el que R^{a1} es metileno sustituido con Cy⁴.

[0072] En algunas realizaciones, R¹ es OR^{a1}, en el que R^{a1} es metileno sustituido con 4-10 heterocicloalquilo de opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

[0073] En algunas realizaciones, R¹ es OR^{a1}, en donde R^{a1} es metileno sustituido con heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}.

[0074] En algunas realizaciones, Cy⁴ es pirrolidinilo o piperidinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes independientes completamente seleccionados de R^{Cy}.

[0075] En algunas realizaciones, R¹ es (1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi, (1-etilpiperidina-3-ilo)metoxi, (2-cianoetilo-piperidina-3-ilo)metoxi, (2-hidroxietilpiperidina-3-ilo)metoxi, (2-metoxietilpiperidina-3-ilo)metoxi, 4-dimetilaminopiperidina-1-ilo, 3-dimetilaminopirrolidina-1-ilo, 7-metilo-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-ilo, o (1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi.

[0076] En algunas realizaciones, R¹ es (1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi o metoxi (1-metilpirrolidina-3-ilo). En algunas realizaciones, R¹ es (1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi, (1-etilpiperidina-3-ilo)metoxi, (2-cianoetilo piperidina-3-ilo)metoxi, 4-dimetilaminopiperidina-1-ilo, 3-dimetilaminopirrolidina-1-ilo, (2-hidroxipropilpiperidina-3-ilo)metoxi o 2-hidroxi-2-metilpropilo)piperidina-3-ilo]metoxi

[0078] En algunas realizaciones, R¹ es (1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi, (1-etilpiperidina-3-ilo)metoxi, (2-cianoetilo piperidina-3-ilo)metoxi, (2-hidroxietilpiperidina-3-ilo)metoxi, (2-metoxietilpiperidina-3-ilo)metoxi, 4-dimetilaminopiperidina-1-ilo, 3-dimetilaminopirrolidina-1-ilo, 7-metilo-2,7-diazaspiro[4.4]non-2-ilo, (1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi o 2-hidroxi-2-metilpropilo)piperidina-3-ilo]metoxi.

[0079] En algunas realizaciones, R² es H.

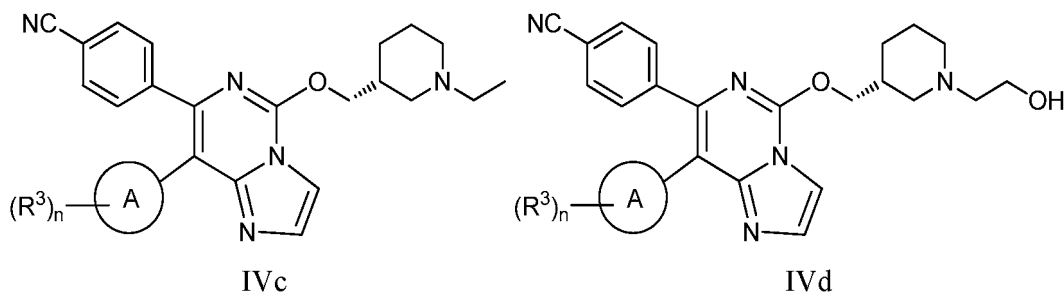
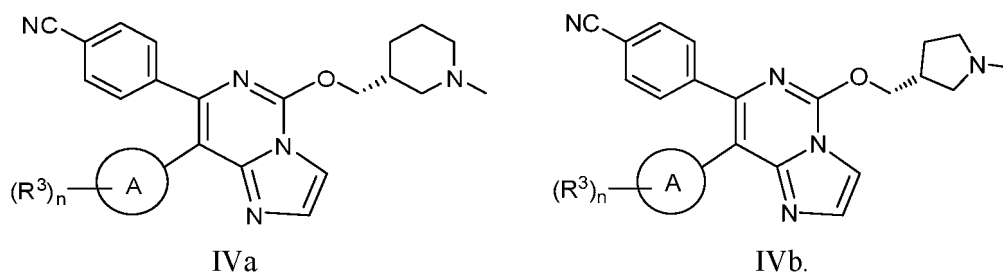
[0080] En algunas realizaciones, R⁴ es H.

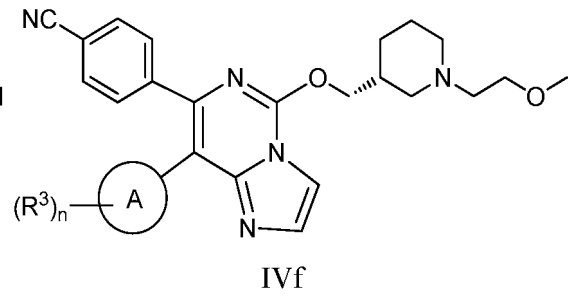
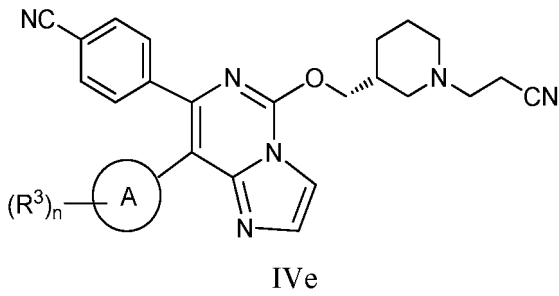
[0081] En algunas realizaciones, R⁵ es H.

[0082] En algunas realizaciones, m es 1.

[0083] En algunas realizaciones, n es 1.

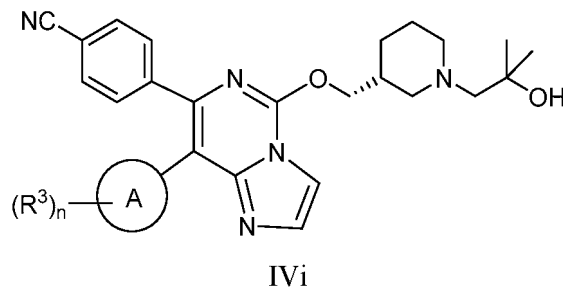
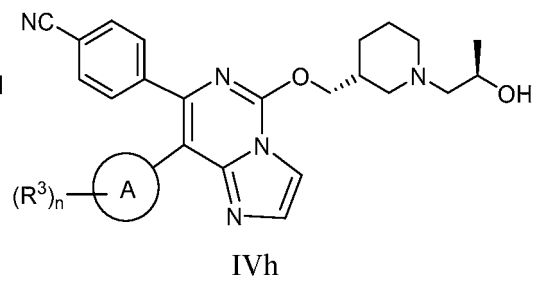
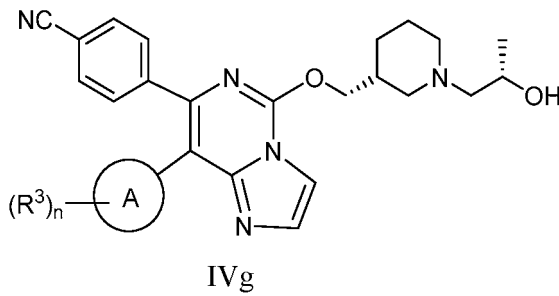
[0084] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tiene Fórmula IVa, IVb, IVc, IVd, IVe o IVf:





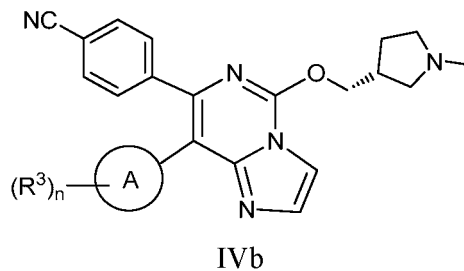
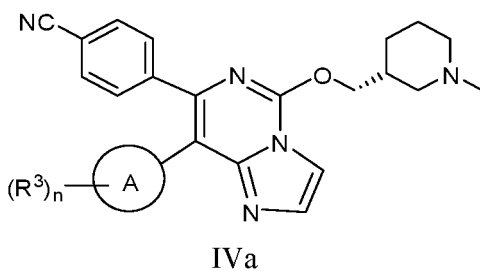
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0085] En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en este documento tienen la fórmula IVg, IVh o IVi:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0086] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IVa o IVb:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0087] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IVa.

[0088] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IVb.

[0089] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IVc.

[0090] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IVd.

[0091] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IVe.

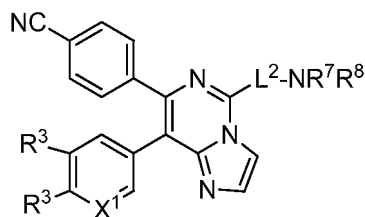
[0092] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IVf.

[0093] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IVg.

[0094] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IVh.

[0095] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula IVi.

[0096] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula I, la presente divulgación proporciona compuestos que tienen la Fórmula V:



V

en la que X¹ es CH o N.

[0097] En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula V:

dos sustituyentes R³ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 miembros o un anillo heteroarilo fusionado de 5 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^A seleccionados independientemente, en donde un carbono del anillo de los 5 miembros fusionados el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo;

X¹ es N o CH;

L² es un enlace o alquileo O-C₁₋₄; y

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y S además del átomo de nitrógeno conectado a R⁷ y R⁸, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R seleccionados independientemente B sustituyentes.

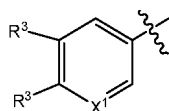
[0098] En algunos aspectos de estas realizaciones, X¹ es CH. En otros aspectos de estas realizaciones X¹ es N. En algunos aspectos de estas realizaciones, L² es un enlace, -C(O)-, C₁₋₄ alquileo-, -O-C₁₋₄ alquileo-, -C₁₋₄ alquileo-O-, -C₁₋₄ alquileoNR⁹-, o -NR⁹-C₁₋₄ alquileo-. En algunos aspectos de estas realizaciones, dos sustituyentes R³ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 miembros o un heteroarilo fusionado de 5 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^A seleccionados independientemente, en los que un carbono del anillo del anillo heterocicloalquilo de 5 miembros fusionado se reemplaza opcionalmente por un grupo carbonilo. En algunos casos, un anillo de carbono del anillo heterocicloalquilo de 5 miembros fusionado se reemplaza por un grupo carbonilo. En algunos casos, R^A es alquilo C₁₋₄ tal como metilo. En algunos casos, el anillo heterocicloalquilo de 5 miembros fusionado o el heteroarilo de 5 miembros fusionado tiene 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados de O, N o S. En algunos aspectos de estas realizaciones, R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N y S como miembros del anillo, en el que un átomo de carbono formador de anillo del grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo oxo, y en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^B seleccionados independientemente. En algunos casos, R^B es C₁₋₄ alquilo tal como metilo.

[0099] En una realización de compuestos de Fórmula V, L² es un enlace. En otra realización de los compuestos de Fórmula V, L² es -O-C₁₋₄ alquileo-. En aún otra realización de compuestos de Fórmula V, L² es -OCH₂-.

[0100] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula V, dos sustituyentes R³ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de pirazol fusionado opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^A. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^A es alquilo C₁₋₄ tal como metilo.

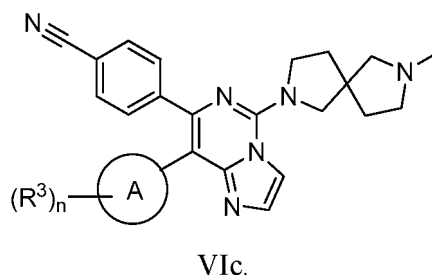
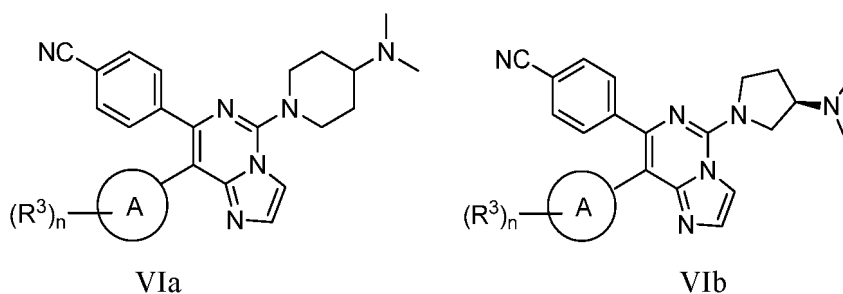
[0101] En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula V, dos sustituyentes R³ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 2-oxo-oxazolidina fusionado, que está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 R^B sustituyentes. En algunos aspectos de estas realizaciones, R^B es C₁₋₄ alquilo tal como metilo.

[0102] En algunas realizaciones, el resto



5 en la fórmula V es 1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo, 1-metilo-1H-indazol-5-ilo, 3-metilo-2-oxo-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina-7-ilo; 1,3-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-ilo; 3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo; 5-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo; 4-metilo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-ilo; 2-(difluorometilo)-1-metilo-1H-bencimidazol-5-ilo; 1,2-dimetilo-1H-bencimidazol-5-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo, 6-(2-oxopirrolidina-1-ilo)piridina-3-ilo, 1-metilo-1H-bencimidazol-5-ilo, 6-metoxi-5-metilpiridina-3-ilo, 4-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo, 3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-6-ilo, 1-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2-metilnicotinonitrilo o 5,6-dimetilpiridina-3-ilo.

15 **[0103]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen Fórmula VIa, VIb o VIc:



40 **[0104]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula VIa.

45 **[0105]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula VIb.

50 **[0106]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula VIc.

[0107] Se aprecia que ciertas características de la invención, que, por claridad, se describen en el contexto de distintos modos de realización, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

[0108] Como se usa en este documento, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente monovalente, o dos átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente divalente como un grupo oxo terminal. Debe entenderse que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia. A lo largo de las definiciones, el término "C_{i-j}" indica un rango que incluye los puntos finales, en donde i y j son enteros e indican el número de carbonos. Los ejemplos incluyen C₁₋₄, C₁₋₆ y similares.

[0109] El término "z miembros" (donde z es un número entero) típicamente describe el número de átomos que forman el anillo en un resto en el que el número de átomos que forman el anillo es z. Por ejemplo, el piperidinilo es un ejemplo de un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros, el pirazolilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 5 miembros, el piridilo es un ejemplo de un anillo de heteroarilo de 6 miembros y 1, 2, 3, 4-tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

[0110] Como se usa en el presente documento, el término "C_{1-j} alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene

carbonos i a j. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo y *t*-butilo.

5 **[0111]** Como se usa en este documento, el término "C_{i-j} alquileo", empleado solo o en combinación con otros términos, significa un anillo saturado grupo hidrocarbonado divalente que une que puede ser de cadena lineal o ramificada, que tiene i a j carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquileo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 3 átomos de carbono o de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquileo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como metileno, etileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,2-propileno, 1,1-propileno, isopropileno y similares.

10 **[0112]** Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi^{C_{i-j}}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene carbonos i a j. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi y propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi). En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono.

15 **[0113]** Como se usa en este documento, "C_{i-j} alqueno", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo insaturado grupo hidrocarburo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene i a j carbonos. En algunas realizaciones, el resto alqueno contiene 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alqueno de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, *n*-propeno, isopropeno, *n*-buteno, *sec*-buteno y similares.

20 **[0114]** Como se usa en el presente documento, "alquino C_{i-j}", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tienen i a j carbonos. Los grupos alquino de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etino, propin-1-ilo, propin-2-ilo y similares. En algunas realizaciones, el resto alquino contiene 2 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono.

25 **[0115]** Como se usa en este documento, el término "C_{i-j} alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH(alquilo), en el que el grupo alquilo tiene de i a j átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilamino es -NH(C₁₋₄ alquilo) tal como, por ejemplo, metilamino, etilamino o propilamino.

30 **[0116]** Como se usa en este documento, el término "di-C_{i-j} alquilamino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -N(alquilo)₂, en el que cada uno de los dos grupos alquilo tiene, independientemente, i a j átomos de carbono. En algunas realizaciones, cada grupo alquilo tiene independientemente 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo dialquilamino es -N(C₁₋₄ alquilo)₂ tal como, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino.

35 **[0117]** Como se usa en el presente documento, el término "C_{i-j} alquiltio", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -S-alquilo, en el que el grupo alquilo tiene átomos de carbono i a j. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquiltio es C₁₋₄ alquiltio tal como, por ejemplo, metiltio o etiltio.

40 **[0118]** Como se usa en este documento, el término "amino", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -NH₂.

45 **[0119]** Tal como se utiliza aquí, el término "arilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un anillo monocíclico o policíclico (*p. ej.*, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados) de hidrocarburo aromático, tales como, pero no limitado a fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, antraceno, fenantreno y similares. En algunas realizaciones, arilo es C₆₋₁₀ arilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es un anillo de naftaleno o un anillo de fenilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo es fenilo.

50 **[0120]** Como se usa en el presente documento, el término "arilo-C_{1-j} alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo. Un ejemplo de un grupo arilo-C_{1-j} alquilo es bencilo.

55 **[0121]** Tal como se utiliza aquí, el término "carbonilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo -C(O).

60 **[0122]** Como se usa en este documento, el término "C_{i-j} cicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto hidrocarburo cíclico no aromático que tiene i a j átomos de carbono que forman el anillo, que puede contener opcionalmente uno o más grupos alqueno como parte de la estructura del anillo. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (*p. ej.*, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). También se incluyen en la definición de restos cicloalquilo que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común) con el anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados benzo de ciclopentano, ciclohexano, ciclohexano y similares. Un grupo cicloalquilo que incluye un anillo aromático fusionado se puede unir al núcleo o andamio a través de cualquier átomo formador de anillo, incluido un átomo formador de anillo del grupo

aromático fusionado. Uno o más átomos de carbono formadores de anillo de un grupo cicloalquilo pueden oxidarse para formar enlaces carbonilo. En algunas realizaciones, cicloalquilo es C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o C₅₋₆ cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcamilo y similares. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0123] Como se usa en este documento, el término "C_{i-j} cicloalquilo-C_{i-j} alquilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo. Un ejemplo de un grupo C_{i-j} cicloalquilo-C_{i-j} alquilo es ciclopropilmetilo.

[0124] Como se usa en el presente documento, "C_{i-j} haloalcoxi", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-haloalquilo que tiene i a j átomos de carbono. Un ejemplo de grupo haloalcoxi es OCF₃. Un ejemplo adicional de grupo haloalcoxi es OCHF₂. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi está fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalcoxi es C₁₋₄ haloalcoxi.

[0125] Tal como se utiliza aquí, el término "halo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un átomo de halógeno seleccionado entre F, Cl, I o Br. En algunas realizaciones, "halo" se refiere a un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl o Br. En algunas formas de realización, el sustituyente halo es F.

[0126] En la presente memoria, el término "C_{i-j} haloalquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un alquilo que tiene de un átomo de halógeno a 2s + 1 átomos de halógeno que puede ser igual o diferente, donde "s" es el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, en donde el grupo alquilo tiene i a j átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo está fluorado solamente. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo. En algunas realizaciones, el grupo haloalquilo es trifluorometilo. En algunas realizaciones, el grupo alquilo tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de carbono.

[0127] Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilo", usado sólo o en combinación con otros términos, se refiere a un resto monocíclico o policíclico (p. ej., que tiene de 2, 3 o 4 anillos fusionados) aromático heterocíclico, que tiene uno o más miembros de anillo heteroatómico seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 miembro de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es de 5 a 10 miembros o de 5 a 6 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es de 5 miembros. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es de 6 miembros. Cuando el grupo heteroarilo contiene más de un miembro de anillo de heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los átomos de nitrógeno en el (los) anillo(s) del grupo heteroarilo pueden oxidarse para formar N-óxidos. Grupos heteroarilo ejemplar incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, azolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzisoxazolilo, imidazo[1,2-b]tiazolilo, purinilo, triazinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es piridilo, 1H-indazolilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo o 1H-benzo[d]imidazolilo.

[0128] Un heteroarilo de 5 miembros es un grupo heteroarilo que tiene cinco átomos formadores de anillo que comprende en el que uno o más de los átomos formadores de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1 o 2 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 5 miembros tiene 1 miembro de anillo heteroatómico. Los miembros de formación de anillo de ejemplo incluyen CH, N, NH, O y S. Los heteroarilos de anillo de cinco miembros de ejemplo son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, tetrazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 3, 4-triazolilo, 1, 3, 4-tiadiazolilo y 1, 3, 4-oxadiazolilo.

[0129] Un heteroarilo de 6 miembros es un grupo heteroarilo que tiene seis átomos formadores de anillo en el que uno o más de los átomos formadores de anillo es N. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 o 2 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo de 6 miembros tiene 1 miembro de anillo heteroatómico. Los miembros de formación de anillo de ejemplo incluyen CH y N. Los heteroarilos de anillo de seis miembros de ejemplo son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

[0130] Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo-C_{i-j} alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo heteroarilo. Un ejemplo de un grupo heteroarilo-C_{i-j} alquilo es piridilmetilo.

[0131] Como se usa en este documento, el término "heterocicloalquilo", empleado solo o en combinación con otros

términos, se refiere a sistema de anillo heterocíclico no aromático, que puede contener opcionalmente una o más insaturaciones, como parte de la estructura del anillo, y que tiene al menos un miembro del anillo heteroatómico seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre y oxígeno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1, 2 o 3 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 o 2 miembros de anillo heteroatómico. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene 1 miembro de anillo heteroatómico. Cuando el grupo heterocicloalquilo contiene más de un heteroátomo en el anillo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los miembros que forman el anillo de ejemplo incluyen CH, CH₂, C(O), N, NH, O, S, S(O), y S(O)₂. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (p. ej., que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados), que incluyen sistemas espiro. También se incluyen en la definición de restos heterocicloalquilo que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tienen un enlace en común con) el anillo no aromático, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina, dihidrobenzofurano, y similares. Un grupo heterocicloalquilo que incluye un anillo aromático fusionado se puede unir al núcleo o armazón a través de cualquier átomo formador de anillo, que incluye un átomo formador de anillo del grupo aromático fusionado. Los átomos formadores de anillo S o N pueden opcionalmente "oxidarse" para incluir uno o dos grupos oxo según lo permita la valencia (p. ej., sulfonilo o sulfinilo u N-óxido). Uno o más átomos de carbono formadores de anillo del grupo heterocicloalquilo pueden incluir un resto oxo para formar un carbonilo formador de anillo. En algunas realizaciones, un átomo de nitrógeno formador de anillo puede cuaternizarse. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es de 5 a 10 miembros, de 4 a 10 miembros, de 4 a 7 miembros, de 5 miembros o de 6 miembros. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 1, 2, 3, 4-tetrahidro-quinolinilo, dihidrobenzofuranilo, azetidino, azepanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, 2-oxopirrolidinilo, 3-oxomorfolinilo, 2-oxooxazolidinilo, y piranilo. Otros ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen 2,3-dihidro-1H-pirrolilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolilo; 2,3-dihidro-oxazolilo; 2-oxo-2,3-dihidro-oxazolilo; 3,4-dihidro-2H-1,4-oxazinilo; 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-oxazinilo; o 2,3-dihidro-furanilo. En realizaciones adicionales, el grupo heterocicloalquilo es azetidino, piperidinilo, pirrolidinilo, diazapanilo o diazaspirononano. En otras realizaciones adicionales, el grupo heterocicloalquilo es 2,3-dihidro-1H-indolilo; 2,3-dihidro-1,3-benzoxazolilo; 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo; 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; o 2,3-dihidro-1-benzofurano.

[0132] Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo-C_{1-*j*} alquilo", empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo heterocicloalquilo. Un ejemplo de un grupo heterocicloalquilo-C_{1-*j*} alquilo es pirrolidinilmetilo.

[0133] Los compuestos descritos en este documento pueden ser asimétricos (p. ej., que tienen uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereoisómeros, están destinados a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente inactivos son conocidos en la técnica, tales como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C = N y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

[0134] Cuando los compuestos de la invención contienen un centro quiral, los compuestos pueden ser cualquiera de los estereoisómeros posibles. En compuestos con un solo centro quiral, la estereoquímica del centro quiral puede ser (R) o (S). En compuestos con dos centros quirales, la estereoquímica de los centros quirales puede ser cada uno independientemente (R) o (S), de modo que la configuración de los centros quirales puede ser (R) y (R), (R) y (S); (S) y (R), o (S) y (S). En compuestos con tres centros quirales, la estereoquímica de cada uno de los tres centros quirales puede ser cada uno independientemente (R) o (S), de modo que la configuración de los centros quirales puede ser (R), (R) y (R); (R), (R) y (S); (R), (S) y (R); (R), (S) y (S); (S), (R) y (R); (S), (R) y (S); (S), (S) y (R); o (S), (S) y (S).

[0135] La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico formador de sal ópticamente activo. Los agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido β-camporsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α-metilbencilamina (p. ej., formas *S* y *R*, o formas diastereoisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1, 2-diaminociclohexanoetilamina y similares.

[0136] La resolución de mezclas racémicas también se puede llevar a cabo mediante elución en una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (p. ej., dinitrobenzoilfenilglicina). La composición solvente de elución adecuada puede ser determinada por un experto en la materia.

[0137] Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del

intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos de ejemplo incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactim, pares amida-ácido imídico, pares enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1, 2, 4-triazol, 1H- y 2H- isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada.

[0138] Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa.

[0139] El término "compuesto" como se usa en este documento se entiende que incluye todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, y los isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos aquí identificados por nombre o estructura como una forma tautomérica particular pretenden incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique lo contrario. Los compuestos de la invención no están limitados por la manera en que se fabrican o forman. Por ejemplo, la presente invención incluye compuestos que se preparan sintéticamente, formados a través de un proceso biológico o transformación, o una combinación de los mismos.

[0140] Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (p. ej., hidratos y solvatos) o se pueden aislar.

[0141] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en un compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97% o al menos aproximadamente el 99% en peso de los compuestos de la invención, o sal de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

[0142] La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

[0143] Las expresiones "temperatura ambiente" y "temperatura de habitación", como se usa en este documento, se entienden en la técnica, y se refieren en general a una temperatura de, p. ej., una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura ambiente en la que la reacción se lleva a cabo, p. ej., a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C.

[0144] La presente invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, p. ej., a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (p. ej., metanol, etanol, iso-propanol o butanol) o acetonitrilo (MeCN) se prefieren. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), pág. 1418, Berge y col., J. Pharm. Sci., 1977, 66 (1), 1-19, y en Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002).

[0145] Las siguientes abreviaturas se pueden usar en la presente memoria: AcOH (ácido acético); Ac₂O (anhídrido acético); aq. (acuoso); atm. (atmósfera (s)); Boc (*t*-butoxicarbonilo); BOP ((benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato); br (ancho); Cbz (carboxibencilo); calc. (calculado); d (doblete); dd (doblete de dobletes); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); DCM (diclorometano); DIAD (*N*, *N'*-diisopropilo azidodicarboxilato); DIEA (*N*, *N*-diisopropiletilamina); DIPEA (*N*, *N*-diisopropiletilamina); DMF (*N*, *N*-dimetilformamida); Et (etilo); EtOAc (acetato de etilo); g (gramo(s)); h (hora(s)); HATU (*N*, *N*, *N'*, *N'*-tetrametilo-O-(7-azabenzotriazol-1-ilo) hexafluorofosfato de uronio); HCl (ácido clorhídrico); HPLC (cromatografía líquida de alta resolución); Hz (hercios); IPA (alcohol isopropílico); J (constante de acoplamiento); LCMS (cromatografía líquida - espectrometría de masas); m (multiplete); M (molar); *m*CPBA (ácido 3-cloroperóxibenzoico); MS (espectrometría de masas); Me (metilo); MeCN

(acetonitrilo); MeOH (metanol); mg (miligramo(s)); min. (minutos(s)); mL (mililitro(s)); mmol (milimoles(s)); N (normal); nM (nanomolar); NMP (N-metilpirrolidiona); RMN (espectroscopía de resonancia magnética nuclear); OTf (trifluorometanosulfonato); Ph (fenilo); pM (picomolar); RP-HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa); s (singlete); t (triplete o terciario); TBS (terc-butildimetilsililo); terciario (terciario); tt (triplete de trillizos); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); μg (microgramo(s)); μL (microlitro(s)); μM (micromolar); % en peso (porcentaje en peso).

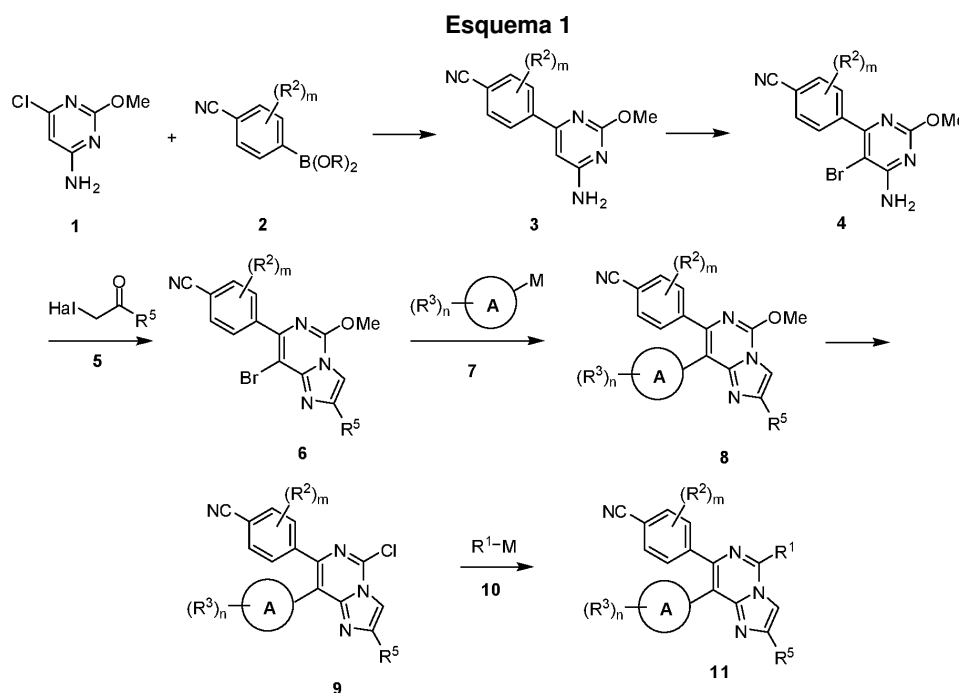
Síntesis

[0146] Los compuestos de la invención, incluyendo sales de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse según cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

[0147] Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o los productos a las temperaturas a las que se llevan a cabo las reacciones, p. ej., temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del disolvente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción particular, el experto en la materia puede seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

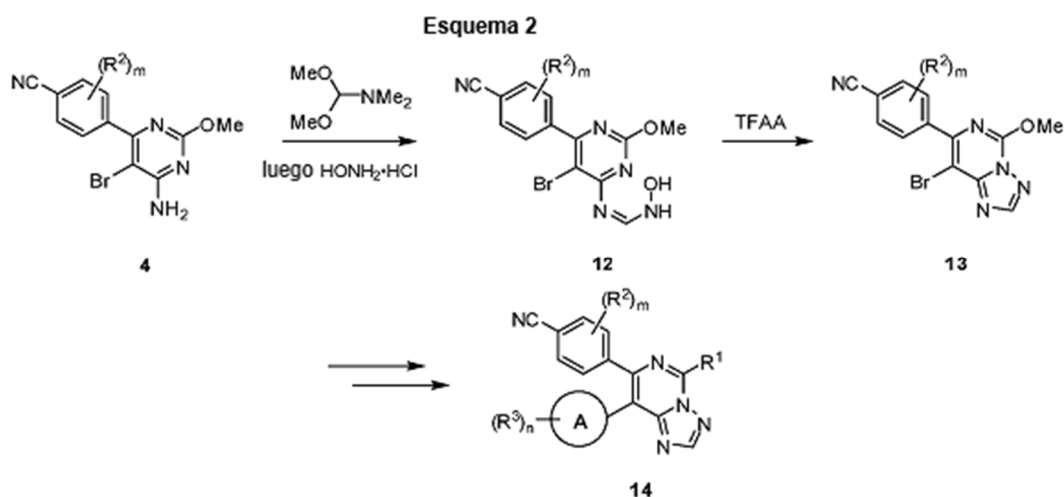
[0148] La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, p. ej., en PGM Wuts y TW Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (2006). Los grupos protectores en los esquemas sintéticos están típicamente representados por "PG".

[0149] Las reacciones pueden ser controladas de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede controlarse por medios espectroscópicos, como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (p. ej., ^1H o ^{13}C), espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (p. ej., UV-visible), espectrometría de masas o métodos cromatográficos como cromatografía líquida de rendimiento (HPLC), cromatografía líquida-espectroscopía de masas (LCMS) o cromatografía en capa fina (TLC). Los expertos en la técnica pueden purificar los compuestos mediante una variedad de métodos, incluida la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. *Combi. Chem.* 2004, 6 (6), 874-883) y cromatografía de sílice en fase normal.

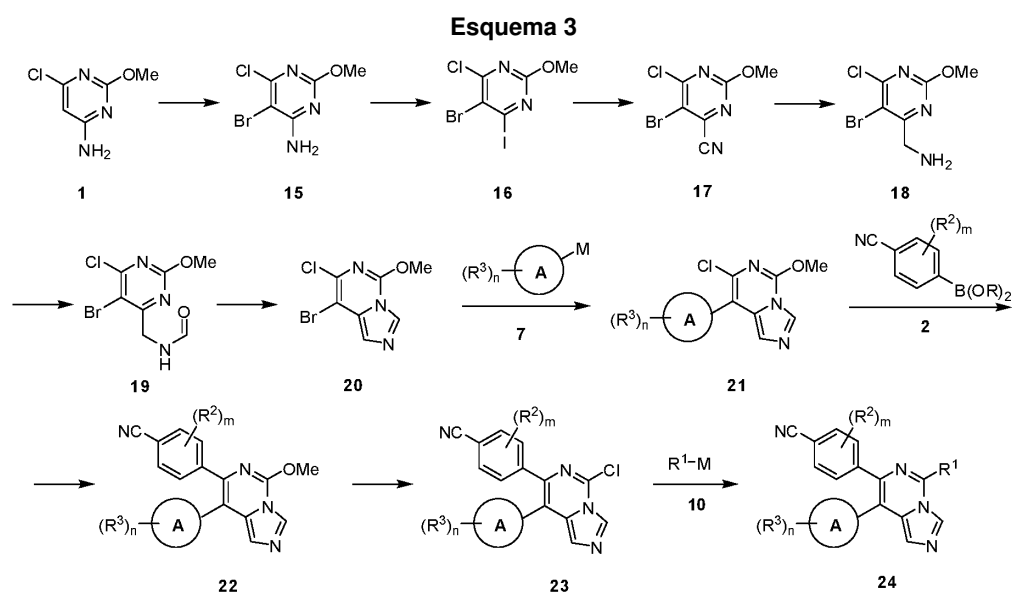


[0150] Los compuestos de la invención pueden prepararse por la ruta sintética descrita en el **Esquema 1**. El material de partida comercialmente disponible **1** puede experimentar el acoplamiento de Suzuki con el ácido borónico o éster de fórmula **2** ($R = \text{H}$ o alquilo) en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio y una base tal como carbonato de potasio) para proporcionar el compuesto **3**. Bromación del compuesto **3** en presencia de N-bromosuccinimida (NBS) puede dar el compuesto de fórmula **4**. La condensación del compuesto **4** con los

derivados de carbonilo de fórmula **5** (Hal es un haluro tal como Cl o Br) a temperatura elevada puede generar el compuesto bicíclico de fórmula **6**. El bromuro en el compuesto **6** puede acoplarse a un compuesto de fórmula **7**, en la que M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido [p. ej., M es B(OR)₂, Sn(Alquilo)₄ o Zn-Hal], según las condiciones de acoplamiento estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada) o condiciones de acoplamiento estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio), o condiciones de acoplamiento estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio) para dar el derivado de fórmula **8**. Alternativamente, el compuesto **7** puede ser una amina cíclica (donde M es H y está unida a un nitrógeno de amina) y el acoplamiento del arilbromuro **6** con la amina cíclica **7** se puede realizar en condiciones de aminación de Buchwald (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio y una base tal como terc de sodio-butóxido). La conversión del grupo metoxi en el compuesto **8** en cloruro se puede lograr en presencia de cloruro de fosforilo (POCl₃) a temperatura adecuada para dar el compuesto de fórmula **9**. Desplazamiento del cloruro en el compuesto **9** con un nucleófilo de fórmula **10** (en donde R¹-M es un alcohol o una amina, p. ej., M es H que está unido a un alcohol oxígeno o un nitrógeno amina) en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o diisopropiletilamina a temperatura elevada puede dar compuesto de fórmula **11**. Alternativamente, el acoplamiento del compuesto **9** con el compuesto **10** se puede realizar en condiciones estándar de Suzuki (cuando M es ácido o éster borónico), o condiciones de acoplamiento estándar de Stille [cuando M es Sn(alquilo)₄], o condiciones de acoplamiento estándar de Negishi (cuando M es Zn-Hal) para dar el compuesto **11**.

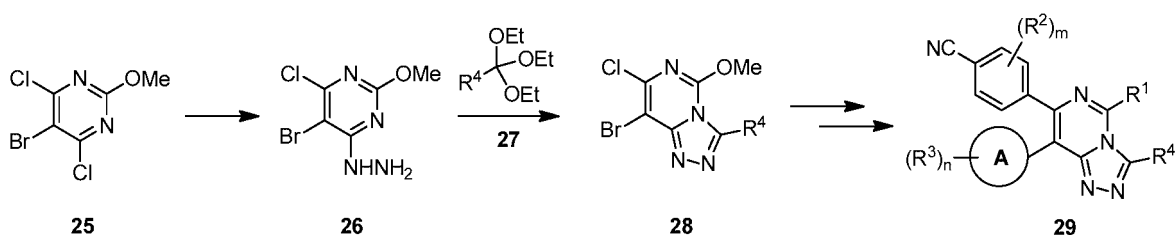


[0151] Los compuestos de la invención pueden prepararse a través de la ruta sintética descrita en el **Esquema 2** a partir del compuesto **4** que se puede preparar como se describe en el **Esquema 1**. El compuesto **4** se puede convertir en un derivado de formamidoxima de fórmula **12** haciendo reaccionar con N,N-dimetilformamida dimetilo acetal, seguido de tratamiento con hidroxilamina. El derivado de formamidoxima **12** puede experimentar ciclación tras el tratamiento con anhídrido trifluoroacético (TFAA) para proporcionar el compuesto de triazol de fórmula **13**. La preparación del compuesto **14** a partir del compuesto **13** se puede lograr usando condiciones similares a las descritas en el **Esquema 1** (es decir, condiciones usadas para la preparación del compuesto **11** del compuesto **8**).



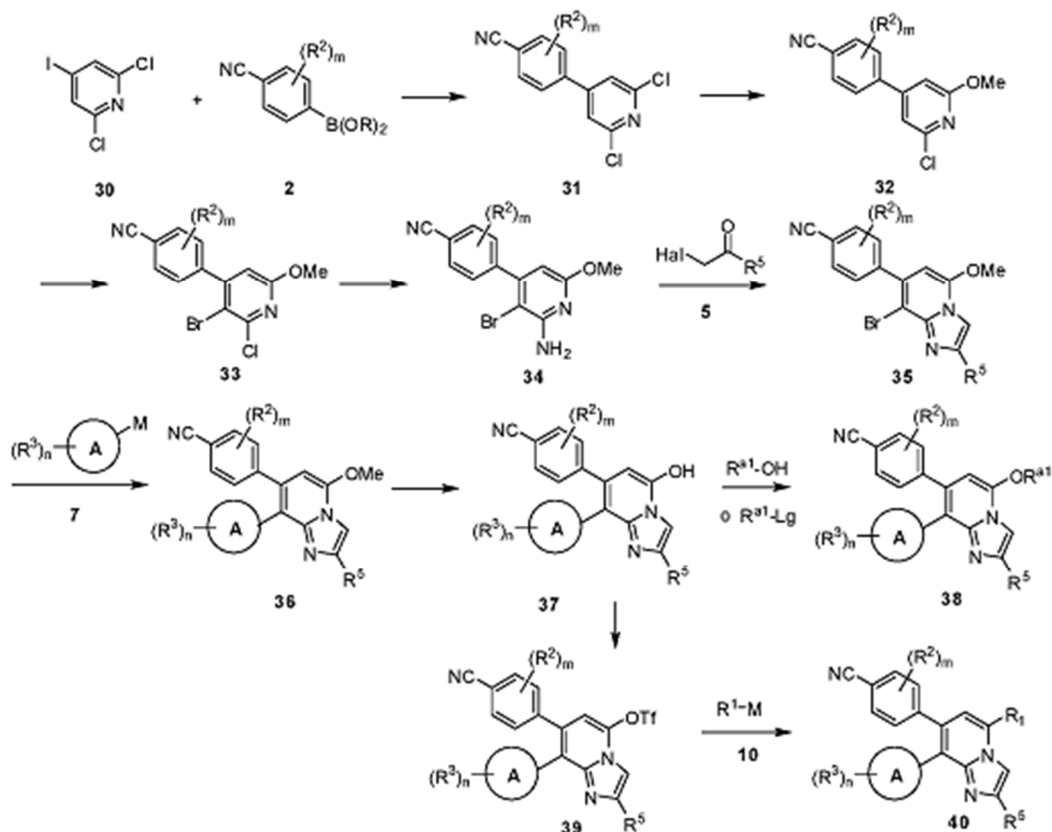
[0152] Los compuestos de la invención se pueden preparar a través de la ruta de síntesis descrita en el **Esquema 3**. La bromación del compuesto **1** con un reactivo adecuado tal como NBS puede dar el compuesto **15**. El grupo amino en el compuesto **15** se puede convertir al yodo en presencia de un nitrito adecuado como el nitrito de isoamilo y una fuente de yodo como el yoduro de cobre (CuI) para dar el compuesto **16**. La cianización selectiva del compuesto **16** usando Zn(CN)₂ en presencia de un catalizador puede liberar el cianuro de pirimidilo de fórmula **17**. La reducción del cianuro con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), hidruro de litio y aluminio (LAH) o borano (BH₃) puede proporcionar la amina **18**. La acilación de la amina **18** usando anhídrido acético fórmico puede generar una amida intermedia **19**, que puede experimentar ciclación tras el tratamiento con POCl₃ para proporcionar un derivado de imidazol bicíclico de fórmula **20**. La introducción del anillo **A** se puede lograr mediante el acoplamiento selectivo del compuesto **20** con el compuesto **7** usando condiciones similares descritas en el **Esquema 1** (es decir, condiciones **21** para la preparación del compuesto **8** a partir del compuesto **6**) para dar el compuesto de fórmula **21**. El acoplamiento Suzuki del compuesto **21** con éster/ácido borónico de fórmula **2** puede dar el compuesto **22**, que puede convertirse en el cloruro de arilo **23** haciendo reaccionar con POCl₃. El acoplamiento del cloruro de arilo **23** con el compuesto **10** usando condiciones similares como se describe en el **Esquema 1** puede generar el compuesto de fórmula **24**.

Esquema 4



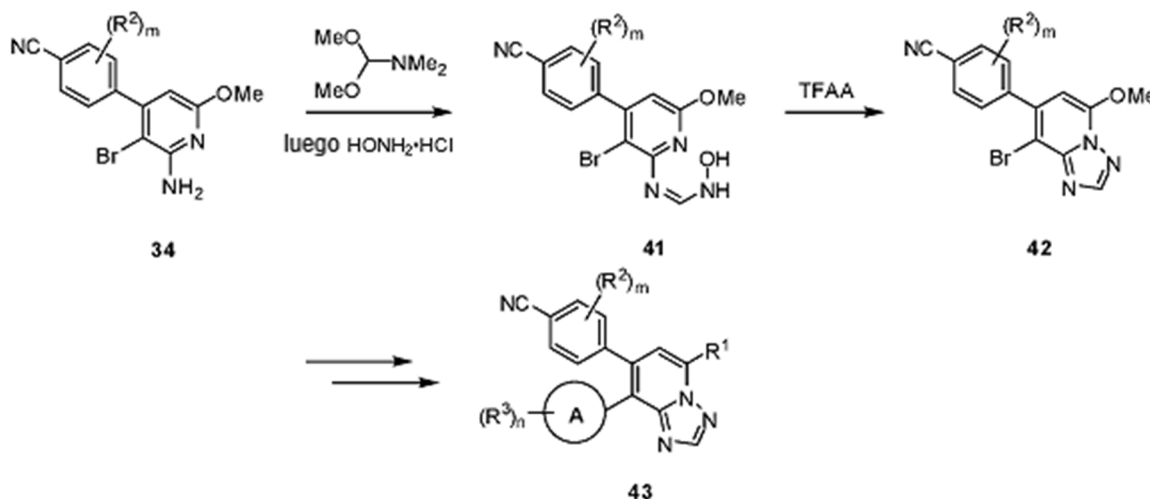
[0153] Los compuestos de la invención se pueden preparar a través de la ruta de síntesis descrita en el **Esquema 4** a partir del compuesto comercialmente disponible **25**. La introducción del resto de hidrazina se puede lograr mediante el desplazamiento de S_NAr del cloruro en el compuesto **25** con hidrazina para dar el compuesto **26**. Se puede realizar una reacción de condensación entre el compuesto **26** con el compuesto de fórmula **27** a temperatura elevada para producir el compuesto **28**. Preparación del compuesto **29** a partir del compuesto **28** puede lograrse usando procedimientos similares a los descritos en el **Esquema 3** (es decir, condiciones usadas para la preparación del compuesto **24** a partir del compuesto **20**).

Esquema 5



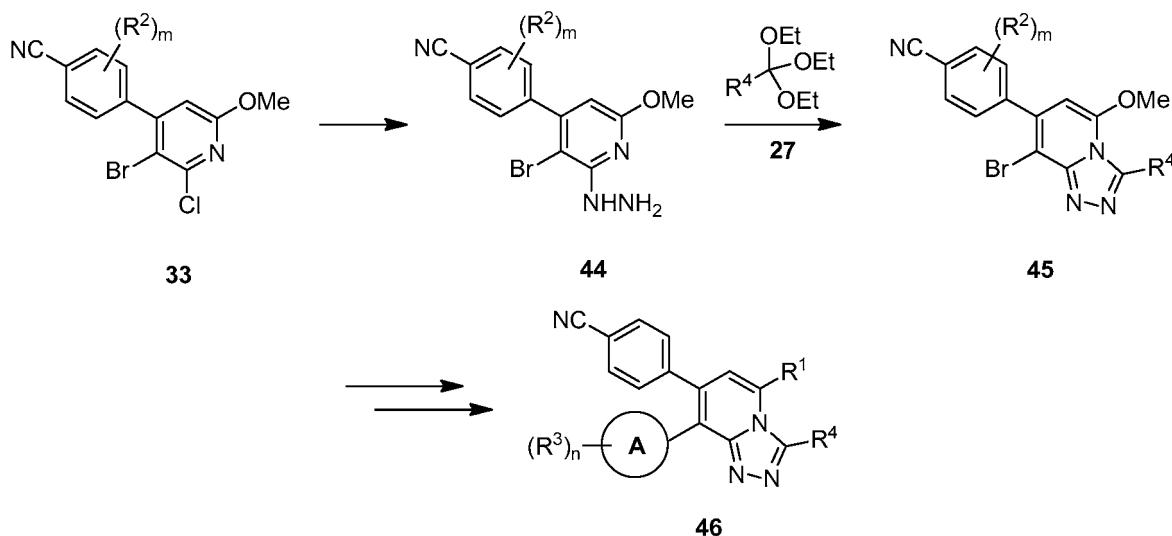
[0154] Los compuestos de la invención se pueden preparar a través de la ruta de síntesis descrita en el **Esquema 5**. El acoplamiento Suzuki selectivo de derivado yodo de fórmula **30** con ácido/éster borónico **2** en condiciones estándar de acoplamiento de Suzuki (es decir, en la presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada) puede dar diclorocompuesto **31**. El desplazamiento selectivo de uno de los cloruros en el compuesto **31** con metoxi al reaccionar con metóxido de sodio puede dar el compuesto **32**. Brominación **22** del compuesto **32** en condiciones adecuadas (es decir, en presencia de NBS) puede dar el compuesto **33**, que puede reaccionar con amoníaco para dar el derivado de aminopiridina **34**. La condensación del compuesto **34** con el compuesto **5** puede dar el compuesto bicíclico **35**. La instalación del anillo **A** se puede lograr usando condiciones similares a las descritas en el **Esquema 1** (es decir, condiciones usadas para la preparación del compuesto **8** a partir del compuesto **6**) para dar el compuesto **36**. El derivado de fenol **37** se puede preparar por desmetilación del compuesto **36** en condiciones adecuadas [es decir, tribromuro de boro (BBr₃) o yoduro de trimetilsililo (TMSI)]. El compuesto **38** puede prepararse a partir del compuesto **37** mediante reacción de Mitsunobu con un alcohol (R^{a1}-OH) o alquilación con R^{a1}-Lg (Lg es un grupo saliente tal como haluro u OM). Alternativamente, el fenol **37** puede convertirse en triflato **39** en condiciones adecuadas (es decir, en presencia de anhídrido trifílico y una base tal como piridina). El acoplamiento del triflato **39** con el compuesto **10** se puede realizar bajo condiciones estándar de Suzuki (cuando M es ácido o éster borónico), o condiciones estándar de acoplamiento de Stille [cuando M es Sn(Alquilo)₄], o condiciones estándar de acoplamiento de Negishi (cuando M es Zn-Hal) para dar el compuesto **40**.

Esquema 6



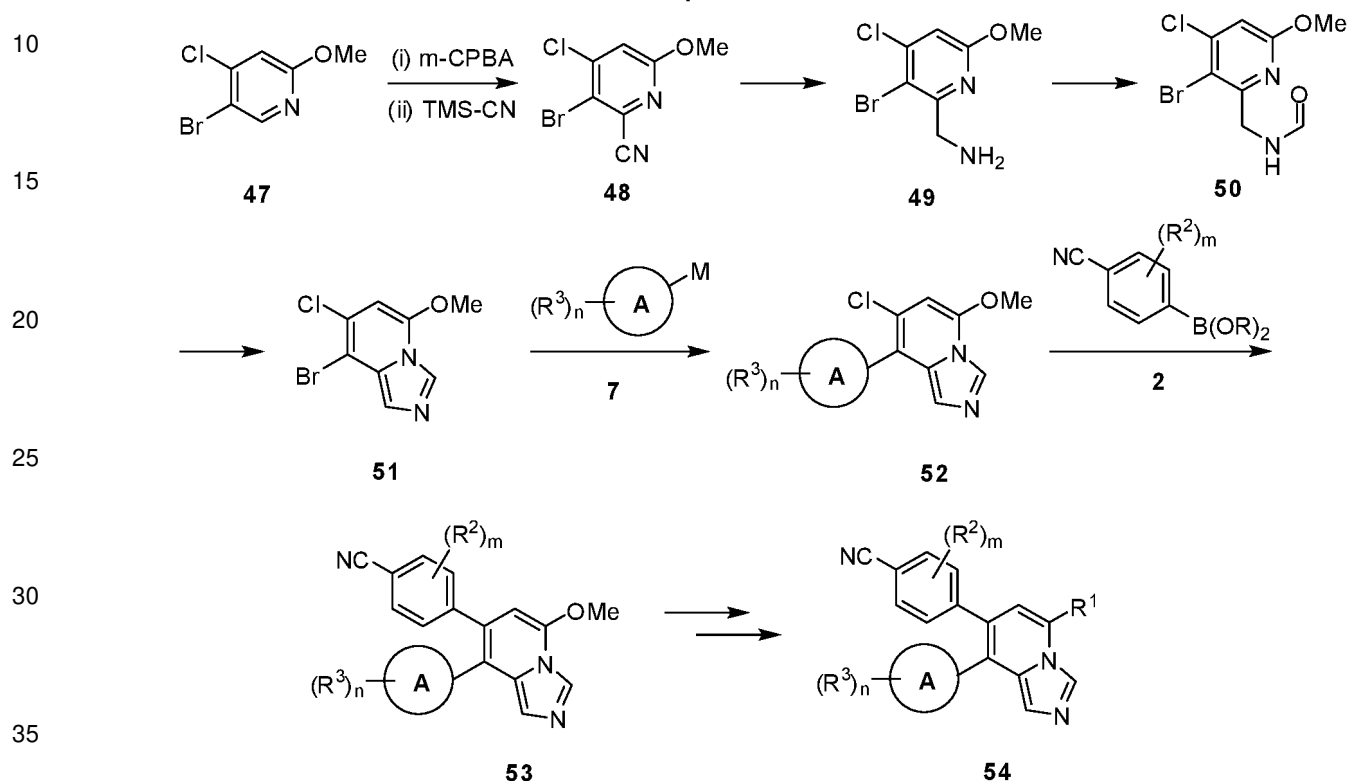
[0155] los compuestos de la invención se puede preparar usando la ruta sintética descrita en el **Esquema 6**. La condensación de aminopiridina **34** con N,N-dimetilformamida dimetilo acetal, seguido de tratamiento con hidroxilamina puede dar la formamidoxime derivado de fórmula **41**, que puede experimentar ciclación tras el tratamiento con anhídrido trifluoroacético (TFAA) para proporcionar el compuesto de triazol de fórmula **42**. La preparación del compuesto **43** a partir del compuesto **42** se puede lograr usando condiciones sintéticas similares a las descritas en el **Esquema 5** (es decir, procedimientos utilizados para la preparación del compuesto **40** o **38** a partir del compuesto **35**).

Esquema 7



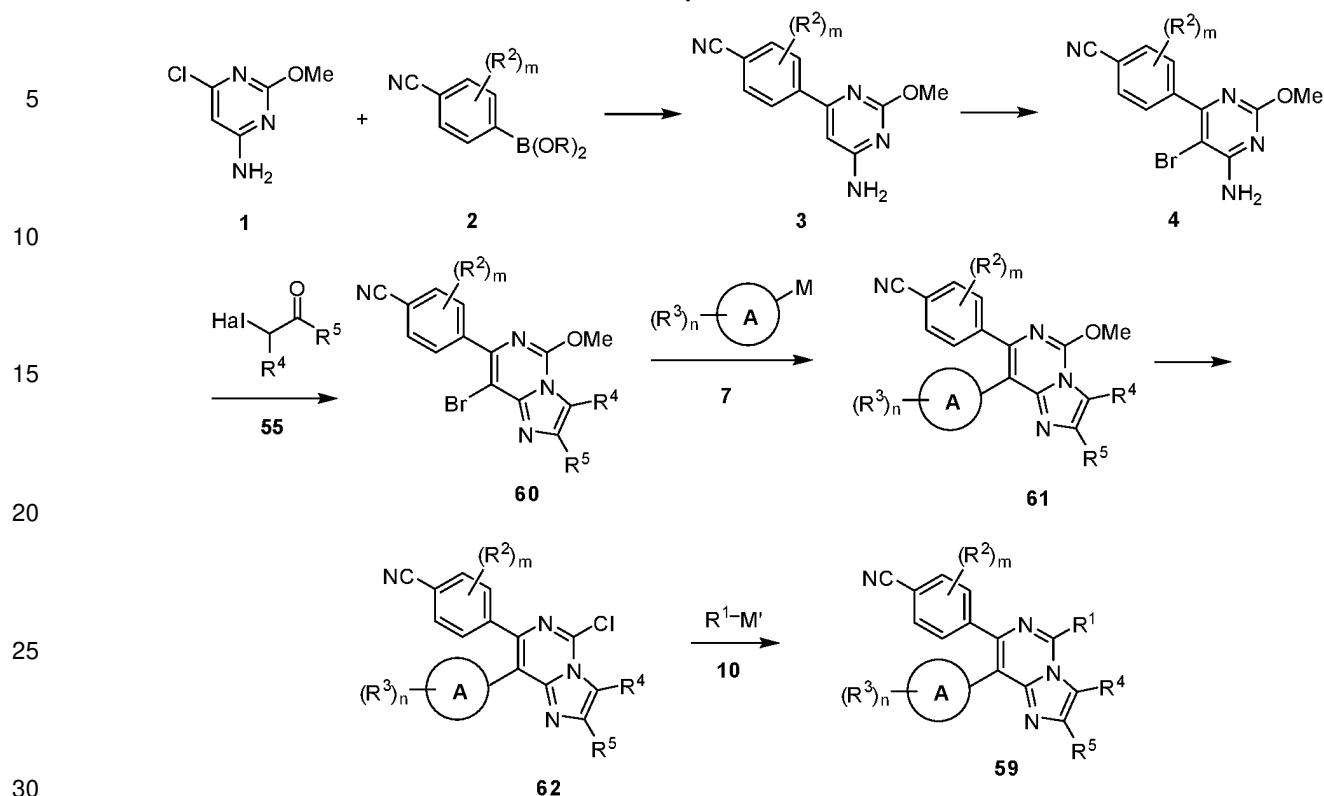
[0156] Los compuestos de la invención se pueden preparar usando la ruta sintética descrita en el **Esquema 7**. La introducción del resto de hidrazina se puede lograr a través de SNAr desplazamiento del cloruro de en el compuesto **33** con hidrazina para dar el compuesto **44**. Se puede realizar una reacción de condensación entre el compuesto **44** con el compuesto de fórmula **27** a temperatura elevada para producir el compuesto **45**. La preparación del compuesto **46** a partir del compuesto **45** se puede lograr usando procedimientos similares a los descritos en el **Esquema 5** (es decir, procedimientos utilizados para la preparación del compuesto **40** o **38** a partir del compuesto **35**).

Esquema 8



[0157] Los compuestos de la invención se pueden preparar a través de la ruta de síntesis descrita en el **Esquema 8** a partir del compuesto comercialmente disponible **47**. La introducción selectiva de un grupo ciano se puede lograr mediante la oxidación de la piridina **47** con ácido meta-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) a N-óxido, seguido de tratamiento con cianuro de trimetilsililo (TMS-CN) para dar el derivado de ciano **48**. Reducción del ciano con un agente reductor adecuado tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), hidruro de litio y aluminio (LAH) o borano (BH₃) puede proporcionar la amina **49**. La acilación de la amina **49** usando anhídrido fórmico acético puede generar una amida intermedia **50**, que puede someterse a ciclación tras el tratamiento con POCl₃ para proporcionar un derivado de imidazol bicíclico de fórmula **51**. La instalación del anillo **A** se puede lograr bajo condiciones estándar de acoplamiento cruzado (es decir, condiciones utilizadas para la preparación del compuesto **8** a partir del compuesto **6** como se describe en el **Esquema 1**) para dar el compuesto **52**. Suzuki de acoplamiento de la imidazopiridina el cloruro **52** con ácido borónico/éster **2** puede dar el compuesto **53**. El compuesto **54** se puede preparar a partir del compuesto **53** usando condiciones similares a las descritas en el **Esquema 5** (es decir, condiciones usadas para la preparación del compuesto **38** o **40** a partir del compuesto **36**).

Esquema 9



[0158] Los compuestos de la invención se pueden preparar a través de la ruta de síntesis descrita en el **Esquema 9**. El material de partida **1** comercialmente disponible puede someterse a acoplamiento de Suzuki con el ácido borónico o éster de fórmula **2** ($R = H$ o alquilo) en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio y una base tal como carbonato de potasio) para proporcionar el compuesto **3**. Bromación del compuesto **3** en presencia de N-bromosuccinimida (NBS) puede dar el compuesto de fórmula **4**. La condensación del compuesto **4** con los derivados de carbonilo de fórmula **55** (Hal es un haluro tal como Cl o Br) a temperatura elevada puede generar el compuesto bicíclico de fórmula **60**. El bromuro en el compuesto **60** puede acoplarse a un compuesto de fórmula **7**, en la que M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido [p. ej., M es $B(OR)_2$, $Sn(Alquilo)_4$ o $Zn-Hal$], según condiciones de acoplamiento estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio y un su base utilizable) o condiciones de acoplamiento estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio), o condiciones de acoplamiento estándar de Negishi (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio) para dar el derivado de fórmula **61**. Alternativamente, el compuesto **7** puede ser una amina cíclica (donde M es H y está unida a un nitrógeno de amina) y el acoplamiento del bromuro de arilo **60** con la amina cíclica **7** se puede realizar en condiciones de aminación de Buchwald (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio y una base como de sodio terc-butóxido) para producir un compuesto de fórmula **61**. La conversión del grupo metoxi en el compuesto **61** en cloruro se puede lograr en presencia de cloruro de fosforilo ($POCl_3$) a temperatura adecuada para dar el compuesto de fórmula **62**. Desplazamiento del cloruro en el compuesto **62** con un nucleófilo de fórmula **10** (en la que R^1-M' es un alcohol o una amina, p. ej., M' es H que está unido a un oxígeno de alcohol o un nitrógeno de amina) en presencia de una base adecuada tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, carbonato de potasio o diisopropiletilamina a temperatura elevada puede dar el compuesto de fórmula **59**. Alternativamente, el acoplamiento del compuesto **62** con el compuesto **10** se puede realizar en condiciones estándar de Suzuki (cuando M es ácido o éster borónico), o condiciones estándar de acoplamiento de Stille [cuando M es $Sn(Alquilo)_4$], o condiciones de acoplamiento Negishi estándar (cuando M es $Zn-Hal$) para dar el compuesto **59**.

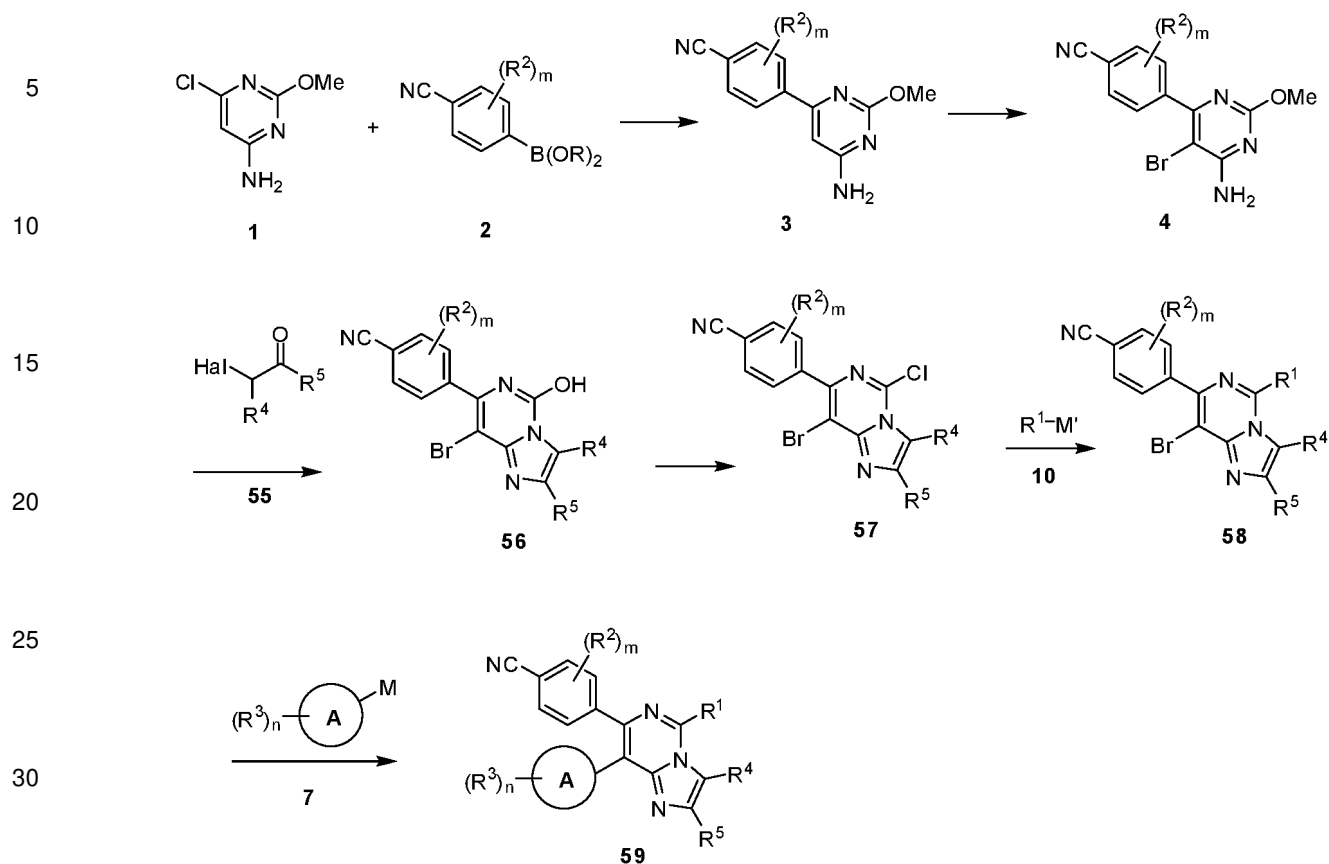
35
40
45
50
55

55

60

65

Esquema 10



[0159] Compuestos de la invención se pueden preparar a través de la ruta sintética descrita en el **Esquema 10**. El material de partida **1** disponible comercialmente puede experimentar acoplamiento de Suzuki con el éster de fórmula **2** ($R = H$ o alquilo) en condiciones estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio y una base tal como carbonato de potasio) para proporcionar el compuesto **3**. La bromación del compuesto **3** en presencia de N-bromosuccinimida (NBS) puede dar el compuesto de fórmula **4**. Condensación del compuesto **4** con los derivados de carbonilo de fórmula **55** (Hal es un haluro tal como Cl o Br) a temperatura elevada puede generar el compuesto bicíclico de fórmula **56**. El grupo hidroxilo en el compuesto **56** puede reemplazarse con un haluro (tal como, p. ej., Cl), tratando el compuesto **56** con un haluro de ácido (p. ej., cloruro de ácido, como por ejemplo tricloruro de fósforo o cloruro de fosforilo (oxicloruro de fósforo)) para producir un compuesto de fórmula **57**. Desplazamiento del cloruro en el compuesto **57** con un nucleófilo de fórmula **10** (en donde R^1-M' es un alcohol o un amina, p. ej., M' es H que está unida a un alcohol o un nitrógeno de amina) en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio o diisopropilamina a temperatura elevada puede dar el compuesto de fórmula **58**. Alternativamente, el acoplamiento del compuesto **57** con el compuesto **10** se puede realizar en condiciones estándar de Suzuki (cuando M es ácido o éster borónico), o condiciones de acoplamiento estándar de Stille [cuando M es $Sn(\text{Alquilo})_4$], o condiciones de acoplamiento estándar de Negishi (cuando M es Zn-Hal) para dar el compuesto **58**. El bromuro en el compuesto **58** se puede acoplar a un compuesto de fórmula **7**, en donde M es un ácido borónico, un éster borónico o un metal apropiadamente sustituido [p. ej., M es $B(O)_2$, $Sn(\text{Alquilo})_4$, o Zn-Hal], en condiciones de acoplamiento estándar de Suzuki (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio y una base adecuada) o condiciones de acoplamiento estándar de Stille (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio), o condiciones de acoplamiento Negishi estándar (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio) para dar el derivado de fórmula **59**. Alternativamente, el compuesto **7** puede ser una amina cíclica (donde M es H y unido a un nitrógeno de amina) y el acoplamiento de bromuro de arilo **58** con la amina cíclica **7** se puede realizar en condiciones de aminación de Buchwald (p. ej., en presencia de un catalizador de paladio y una base tal como terc-butóxido sódico) para producir un compuesto de fórmula **59**.

Métodos de uso

[0160] los compuestos de la invención son inhibidores de LSD1 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la actividad de LSD1. Para los usos descritos en este documento, se puede usar cualquiera de los compuestos de la invención, incluida cualquiera de las realizaciones de los mismos.

[0161] También se describe un método de modulación de LSD1 que comprende poner en contacto el LSD1 con un compuesto de Fórmula I. También se describe un método de mediación de LSD1 que comprende poner en contacto

el LSD1 con un compuesto de Fórmula I. Además se describe un método de modular la LSD1 de señalización comprende poner en contacto la LSD1 con un compuesto de fórmula I.

5 **[0162]** En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son selectivos para LSD1 sobre LSD2, lo que significa que los compuestos se unen o inhiben LSD1 con mayor afinidad o potencia, en comparación con LSD2. En general, la selectividad puede ser al menos aproximadamente 5 veces, al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces.

10 **[0163]** Como inhibidores de LSD1, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por LSD1. El término "enfermedad mediada por LSD1" o "trastorno mediado por LSD1" se refiere a cualquier enfermedad o afección en la que LSD1 desempeña un papel, o donde la enfermedad o afección está asociada con la expresión o actividad de LSD1. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o disminuir la gravedad de enfermedades y afecciones en las que se sabe que LSD1 desempeña un papel.

15 **[0164]** Las enfermedades y afecciones tratables usando los compuestos de la invención incluyen, en general, cánceres, inflamación, enfermedades autoinmunes, patogénesis inducida por virus, beta-globinopatías y otras enfermedades relacionadas con la actividad de LSD1.

20 **[0165]** Los cánceres tratables usando compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, p. ej., hematológicas cánceres, sarcomas, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cánceres óseos, cánceres del sistema nervioso, cánceres ginecológicos, y cánceres de piel.

25 **[0166]** Los cánceres hematológicos ejemplares incluyen linfomas y leucemias tales como leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (LMC), linfoma de células difusas grandes B (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluyendo NHL recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, enfermedades mieloproliferativas (p. ej., mielofibrosis primaria (PMF), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (ET)), síndrome de mielodisplasia (SMD) y mieloma múltiple.

30 **[0167]** Sarcomas ejemplares incluyen condrosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma, hamartoma, y teratoma.

35 **[0168]** Los cánceres pulmonares ejemplares incluyen cáncer de pulmón de células pequeñas (CPNM), carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, hamartoma condromatoso y mesotelioma.

40 **[0169]** Los cánceres gastrointestinales ejemplares incluyen cánceres de esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoideos, vólculo, tumores pequeños, vip (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoideos, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosos, hamartoma, leiomioma) y cáncer colorrectal.

45 **[0170]** Los cánceres del tracto genitourinario incluyen cánceres de riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma]), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma) y testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma).

50 **[0171]** Los cánceres de hígado ejemplares incluyen hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular y hemangioma.

55 **[0172]** Los cánceres de hueso ejemplares incluyen, p. ej., sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma maligno de tumor de células gigantes, osteocronofoma (osteocronoma), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes.

60 **[0173]** Los cánceres ejemplares del sistema nervioso incluyen cánceres de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis) astrocitoma, meduoblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos) y la médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma), así como el neuroblastoma y la enfermedad de los litos.

65 **[0174]** Los cánceres ginecológicos ejemplares incluyen cánceres de útero (carcinoma endometrial), cuello uterino

(carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma ovárico (cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosa, tumores de células granulosa, tumores de células de Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides (rabdomyosarcoma embrionario) y trompas de Falopio (carcinoma).

[0175] Los cánceres de piel ejemplares incluyen melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides.

[0176] Los compuestos de la invención pueden además usarse para tipos de cáncer a tratar donde LSD1 puede sobreexpresarse incluyendo, p. ej., de mama, de próstata, cabeza y cuello, laringe, oral, y los cánceres de tiroides (p. ej., carcinoma papilar del tiroides).

[0177] Los compuestos de la invención pueden utilizarse además para tratar trastornos genéticos como el síndrome de Cowden y síndrome de Bannayan-Zonana.

[0178] Los compuestos de la invención pueden además usarse para tratar enfermedades virales tales como herpes simplex virus (HSV), virus de la varicela zoster (VZV), citomegalovirus humano, virus de la hepatitis B (HBV), y adenovirus.

[0179] Los compuestos de la invención además se pueden utilizar para los beta-globinopathies a tratar, incluyendo, p. ej., betatalasemia y anemia de células falciformes.

[0180] Como se usa en el presente documento, el término "contacto" se refiere a la unión de restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una proteína LSD1 con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como un ser humano, que tiene una proteína LSD1, así como, p. ej., introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene la proteína LSD1.

[0181] Como se usa en el presente documento, el término "individual" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferiblemente humanos.

[0182] Como se usa en este documento, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal que un investigador está buscando en un tejido, sistema, animal, individuo o humano, veterinario, médico u otro clínico.

[0183] Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad; p. ej., inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (*es decir*, deteniendo un mayor desarrollo de la patología y/o sintomatología) o mejorando la enfermedad; p. ej., mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (*es decir*, revertir la patología y/o sintomatología), como disminuir la gravedad de la enfermedad.

[0184] Como se usa en el presente documento, el término "prevención" o "prevenir" se refiere a prevenir la aparición y el desarrollo de una enfermedad; p. ej., prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

50 *Terapias de combinación*

[0185] Los compuestos de la invención se pueden usar en tratamientos de combinación en los que el compuesto de la invención se administra junto con otros tratamientos tales como la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales son típicamente aquellos que normalmente se usan para tratar la afección particular a tratar. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, p. ej., agentes quimioterapéuticos, agentes antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, JAK, PIM, PI3K, PD-1, PD-L1, bromodominio, indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO), TAM, inhibidores de FGFR y otras terapias dirigidas a tumores (moléculas pequeñas o de naturaleza biológica) para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por LSD1. El uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente de forma simultánea o secuencial. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente descripción pueden usarse en combinación con una vacuna, una inmunoterapia, tal como inmunoterapia con LADD, CRS-207 o DPX-Survivac para el tratamiento del cáncer.

[0186] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con un agente terapéutico que se dirige a un regulador epigenético. Los ejemplos de reguladores epigenéticos incluyen inhibidores de bromodominio, las histona lisina metiltransferasas, histona arginina metilo transferasas, histona desmetilasas,

histona desacetilasas, histona acetilasas y metiltransferasas de ADN. Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen, *p. ej.*, vorinostat.

5 **[0187]** Para tratar el cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con agentes quimioterapéuticos, agonistas o antagonistas de receptores nucleares u otros agentes antiproliferativos. Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con una terapia médica tal como cirugía o radioterapia, *p. ej.*, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen cualquiera de: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, 10 altretamina, anastrozol, trióxido arsénico, asparaginasa, azacitidina, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, bortezomib, busulfán intravenoso, susulfán oral, calusterona, capecitabina, carboplatino, carmustina, cetuximab, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dalteparina sódica, dasatinib, daunorubicina, decitabina, diftitox, denileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, dromostanolona propionato, eculizumab, epirubicina, erlotinib, estramustina, fosfato 15 etopósido, exemestano, citrato de fentanilo, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab ozogamicina, goserelina acetato, histrelina de etilo, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, mesilato de imatinib, interferón alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosilato, lenalidomida, letrozol, leucovorina, acetato de leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, acetato de megestrol, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, mitomicina C, mitotano. maleato, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, 20 testolactona, talidomida, tioguanina, tiotepa, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, tretinoína, mostaza de uracilo, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, zooronato, vorinostat.

25 **[0188]** En algunas realizaciones, los fármacos biológicos contra el cáncer, tales como anticuerpos y citocinas, se pueden combinar con los compuestos de la presente invención. Además, los fármacos que modulan el microambiente o las respuestas inmunes se pueden combinar con los compuestos de la invención. Los ejemplos de tales fármacos incluyen anticuerpos anti-Her2, anticuerpos anti-CD20, anti-CTLA1, anti-PD-1, anti-PDL1 y otros fármacos inmunoterapéuticos.

30 **[0189]** Para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con terapias dirigidas, que incluyen inhibidores de la quinasa JAK (Ruxolitinib, selectivo JAK1/2 y JAK1 adicionales), inhibidores de la quinasa Pim, inhibidores de la quinasa TAM, inhibidores de quinasa PI3, incluidos los selectivos de PI3K-delta (*p. ej.*, INCB50797), inhibidores de PI3K- selectivos y de amplio espectro PI3K, inhibidores de MEK, inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, inhibidores de BRAF, inhibidores de mTOR, 35 inhibidores de proteasoma (Bortezomib, Carfilzomib), inhibidores de HDAC panobinostat, vorinostat), inhibidores de ADN metilo transferasa, dexametasona, inhibidores de bromo y miembros de la familia extra terminal (*p. ej.*, inhibidores de bromodominio o inhibidores de BET como INCB54329 e INCB57643), inhibidores de FGFR (*p. ej.*, INCB54828, INCB62079 e INCB63904) e inhibidores de indoleamina 2,3-dioxigenasa (*p. ej.*, epacadostat y GDC0919).

40 **[0190]** Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un corticosteroide tal como triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, cortisona, prednisolona o flumetolona.

45 **[0191]** Para el tratamiento de afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con un inmunosupresor tal como acetónido de fluocinolona (Retisert®), rimexolona (AL-2178, Vexol, Alcon) o ciclosporina (Restasis®).

50 **[0192]** Para tratar afecciones autoinmunes o inflamatorias, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con uno o más agentes adicionales seleccionados de Dehydrex™ (Holles Labs), Civamida (Opko), hialuronato de sodio (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), ciclosporina (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101 (T) (testosterona, Argentis), AGR1012 (P) (Argentis), ecabet sódico (Senju-Ista), gefarnato (Santen), ácido 15-(s) -hidroxieicosatetraenoico (15(s)-HETE), cevilemina, doxiciclina (ALTY-0501, Alacrity), minociclina, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), ciclosporina A (Nova22007, Novagali), oxitetraciclina (Duramicina, MOLI1901, CF10, Lantibio) 2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-[6-[(3-yodofenilo)metilamino]purina-9-ilo]-N-metilo-oxolano-2-carbamilo, Can-Fite Biopharma), voclosporina (LX212 o LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 55 (análogo de resolución sintética, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazona (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipida (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Universidad de Pennsylvania y Temple University), pilocarpina, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), etabonato de loteprednol, rituximab, diquafosol tetrasódico (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehidroepiandrosterona, anakinra, efalizumab, micofenolato sódico, 60 etanercept (Embrex®), hidroxicloraquina, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), o talidomida.

[0193] Para tratar la beta-talasemia o la enfermedad de células falciformes, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con uno o más agentes adicionales tales como Hydrea® (hidroxiurea).

65 **[0194]** En algunas realizaciones, el compuesto de la invención se puede administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados de un antibiótico, antivírico, antifúngico, anestésico, agentes antiinflamatorios que incluyen

antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, y agentes antialérgicos. Los ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, netilmicina y kanamicina; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, lomefloxacina, levofloxacina y enoxacina; naftiridina; sulfonamidas; polimixina; cloranfenicol; neomicina; paramomicina; colistimetato; bacitracina; vancomicina; tetraciclinas; rifampicina y sus derivados ("rifampicina"); cicloserina; betalactámicos; cefalosporinas; anfotericinas; fluconazol; flucitosina; natamicina; miconazol; ketoconazol; corticosteroides diclofenaco; flurbiprofeno; ketorolaco; suprofeno cromolina; lodoxamida; levocabastina; nafazolina; antazolina; feniramina; o antibiótico azalida.

[0195] Otros ejemplos de agentes, uno o más de los cuales también se puede combinar un compuesto inhibidor de LSD1 proporcionado incluyen: un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer tal como donepezilo y rivastigmina; un tratamiento para la enfermedad de Parkinson, como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinirol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexifenidilo y amantadina; un agente para tratar la esclerosis múltiple (EM) como el interferón beta (p. ej., Avonex® y Rebif®), acetato de glatiramer y mitoxantrona; un tratamiento para el asma tal como albuterol y montelukast; un agente para tratar la esquizofrenia como ziprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; un agente antiinflamatorio tal como un corticosteroide, tal como dexametasona o prednisona, un bloqueador de TNF, ILO-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; un agente inmunomodulador, que incluye agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; un factor neurotrófico como un inhibidor de acetilcolinesterasa, un inhibidor de MAO, un interferón, un anticonvulsivo, un bloqueador de canales iónicos, riluzol o un agente antiparkinsoniano; un agente para tratar enfermedades cardiovasculares como un betabloqueante, un inhibidor de la ECA, un diurético, un nitrato, un bloqueador de los canales de calcio o una estatina; un agente para el tratamiento de enfermedades del hígado, como un corticosteroide, colestiramina, un interferón y un agente antiviral; un agente para tratar trastornos de la sangre, como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento; o un agente para tratar trastornos de inmunodeficiencia como la gammaglobulina.

[0196] Los compuestos de la presente descripción se pueden utilizar en combinación con uno o más inhibidores inmunes de punto de control. Los inhibidores de punto de control inmunitario ejemplares incluyen inhibidores contra moléculas de punto de control inmunitario tales como CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginasa, CD137 (también conocido como 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 y PD-L2. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmune es una molécula de punto de control estimulante seleccionada entre CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR y CD137. En algunas realizaciones, la molécula de punto de control inmune es una molécula de punto de control inhibitoria seleccionada de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 y VISTA. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden usarse en combinación con uno o más agentes seleccionados entre inhibidores KIR, inhibidores TIGIT, inhibidores LAIR1, inhibidores CD160, inhibidores 2B4 e inhibidores beta TGFR.

[0197] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es anticuerpo anti-PD1, anticuerpo anti-PD-L1, o anticuerpo anti-CTLA-4.

[0198] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de PD-1, p. ej., un anticuerpo monoclonal anti-PD-1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab, pembrolizumab (también conocido como MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001 o AMP-224. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-1 es nivolumab o pembrolizumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD1 es pembrolizumab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti PD-1 es SHR-1210.

[0199] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de PD-L1, p. ej., un anticuerpo monoclonal antiPD-L1. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (también conocido como RG7446) o MSB0010718C. En algunas realizaciones, el anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 es MPDL3280A o MEDI4736.

[0200] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de CTLA-4, p. ej., un anticuerpo anti-CTLA-4. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CTLA-4 es ipilimumab.

[0201] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de LAG3, p. ej., un anticuerpo anti-LAG3. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-LAG3 es BMS-986016 o LAG525.

[0202] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de GITR, p. ej., un anticuerpo anti-GITR. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-GITR es TRX518 o MK-4166.

[0203] En algunas realizaciones, el inhibidor de una molécula de punto de control inmune es un inhibidor de OX40, p. ej., un anticuerpo anti-OX40 o proteína de fusión OX40L. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-OX40 es MEDI0562. En algunas realizaciones, la proteína de fusión OX40L es MEDI6383.

[0204] Los compuestos de la presente descripción se pueden utilizar en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer. En algunas realizaciones, el agente es un agente alquilante, un

inhibidor de proteasoma, un corticosteroide o un agente inmunomodulador. Los ejemplos de un agente alquilante incluyen ciclofosfamida (CY), melfalan (MEL) y bendamustina. En algunas realizaciones, el inhibidor del proteasoma es carfilzomib. En algunas realizaciones, el corticosteroide es dexametasona (DEX). En algunas realizaciones, el agente inmunomodulador es lenalidomida (LEN) o pomalidomida (POM).

5

Formulación, formas de dosificación y administración

[0205] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluidas las membranas transdérmicas, epidérmicas, oftálmicas y mucosas, incluido el suministro intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (p. ej., por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluso por nebulizador; intratraqueal o intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o inyección o infusión; o administración intracraneal, p. ej., intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis en bolo, o puede ser, p. ej., mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Los portadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

20

[0206] Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos (excipientes) farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de dicho vehículo en forma de, p. ej., una cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, p. ej., hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

30

[0207] Al preparar una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se puede moler a un tamaño de partícula de menos de 200 mallas. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, p. ej., aproximadamente 40 mallas.

35

[0208] Los compuestos de la invención pueden molerse usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para la formación de comprimidos y para otros tipos de formulaciones. Las preparaciones finamente divididas (nanoparticuladas) de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos conocidos en la técnica, p. ej., véase la aplicación internacional N° WO 2002/000196.

40

[0209] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metilo y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

50

[0210] Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 5 a aproximadamente 1.000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

55

[0211] El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrado realmente será determinada generalmente por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluida la afección a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

60

[0212] Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un

65

excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se dispersa típicamente de manera uniforme en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, p. ej., de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

[0213] Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0214] Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas o oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, sésamo aceite, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

[0215] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden respirar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede conectar a una tienda de máscaras faciales o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

[0216] Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas realizaciones, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrófobos seleccionados de, p. ej., parafina líquida, polioxietilen alquilo éter, propilenglicol, vaselina blanca, y similares. Las composiciones portadoras de cremas se pueden basar en agua en combinación con glicerol y uno o más de otros componentes, p. ej., monoestearato de glicerina, monoestearato de glicerina PEG y alcohol cetilesteárico. Los geles pueden formularse usando alcohol isopropílico y agua, adecuadamente en combinación con otros componentes tales como, p. ej., glicerol, hidroxietilcelulosa y similares. En algunas realizaciones, las formulaciones tópicas contienen al menos aproximadamente 0,1, al menos aproximadamente 0,25, al menos aproximadamente 0,5, al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2 o al menos aproximadamente 5% en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden empaquetar adecuadamente en tubos de, p. ej., 100 g que se asocian opcionalmente con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, p. ej., psoriasis u otra afección de la piel.

[0217] La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando, así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

[0218] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse estérilmente. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, la preparación liofilizada se combina con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuestos típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

[0219] La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar según, p. ej., el uso particular para el que se realiza el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de una serie de factores que incluyen dosificación, características químicas (p. ej., hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente

10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Es probable que la dosis dependa de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis efectivas se pueden extrapolar a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o de modelos animales.

[0220] Las composiciones de la invención pueden incluir además uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como un quimioterapéutico, esteroide, compuesto antiinflamatorio o inmunosupresor, ejemplos de los cuales se enumeran anteriormente.

[0221] Los compuestos de la invención pueden proporcionarse con o utilizarse en combinación con un par de diagnóstico. Como se usa en el presente documento, el término "diagnóstico complementario" se refiere a un dispositivo de diagnóstico útil para determinar el uso seguro y efectivo de un agente terapéutico. Por ejemplo, se puede usar un diagnóstico complementario para personalizar la dosis de un agente terapéutico para un sujeto determinado, identificar subpoblaciones apropiadas para el tratamiento o identificar poblaciones que no deberían recibir un tratamiento en particular debido a un mayor riesgo de un efecto secundario grave.

[0222] En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se usa para controlar la respuesta al tratamiento en un paciente. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se usa para identificar un sujeto que es probable que se beneficie de un compuesto o agente terapéutico dado. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se usa para identificar a un sujeto que tiene un mayor riesgo de efectos secundarios adversos por la administración de un agente terapéutico, en comparación con un estándar de referencia. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario es una herramienta de diagnóstico o imagen *in vitro* seleccionada de la lista de dispositivos de diagnóstico complementarios aprobados o aprobados por la FDA. En algunas realizaciones, el diagnóstico complementario se selecciona de la lista de pruebas que han sido aprobadas por el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica.

Los compuestos marcados y métodos de ensayo

[0223] Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados de la invención (radio-marcado, fluorescente-marcado, etc.) que serían útiles no sólo en las técnicas de imagen, sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar LSD1 en muestras de tejido, incluido el humano, y para identificar ligandos de LSD1 mediante la unión por inhibición de un compuesto marcado. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de LSD1 que contienen dichos compuestos marcados.

[0224] La presente invención incluye además compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto "isotópico" o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos son reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen pero no están limitados a ³H (también escrito como T para tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I y ¹³¹I. El radionúclido que se incorpora en los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado.

[0225] Debe entenderse que un "compuesto radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionúclido. En algunas realizaciones, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S y ⁸²Br. En algunas realizaciones, el compuesto incorpora 1, 2 o 3 átomos de deuterio.

[0226] La presente invención puede incluir además métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en los compuestos de la invención. Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos son bien conocidos en la técnica, y un experto en la materia reconocerá fácilmente los métodos aplicables a los compuestos de la invención.

[0227] Un compuesto marcado de la invención puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, el compuesto de prueba) que está marcado puede evaluarse por su capacidad para unirse a LSD1 mediante el monitoreo de su variación de concentración cuando entra en contacto con LSD1, a través del seguimiento del etiquetado. Por ejemplo, un compuesto de prueba (marcado) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une al LSD1 (es decir, el compuesto estándar). En consecuencia, la capacidad de un compuesto de prueba para competir con el compuesto estándar para unirse a LSD1 se correlaciona directamente con su afinidad de unión. Por el contrario, en algunos otros ensayos de detección, el compuesto estándar está marcado y los compuestos de prueba no están etiquetados. Por consiguiente, la concentración del compuesto estándar marcado se controla para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y de este modo se determina la afinidad de unión relativa del compuesto de prueba.

[0228] La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados. Se encontró que los compuestos de los Ejemplos son inhibidores de LSD1 como se describe a continuación.

EJEMPLOS

[0229] A continuación se proporcionan procedimientos experimentales para compuestos de la invención. Las purificaciones preparatorias por LC-MS de algunos de los compuestos preparados se realizaron en sistemas de fraccionamiento dirigido por masa de Waters. La configuración básica del equipo, los protocolos y el software de control para el funcionamiento de estos sistemas se han descrito en detalle en la literatura. Véase, p. ej., "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); and "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Los compuestos separados se sometieron típicamente a cromatografía líquida analítica de espectrometría de masas (LCMS) para control de pureza en las siguientes condiciones: Instrumento; Serie Agilent 1100, LC/MSD, Columna: Waters Sunfire™ C18 Tamaño de partícula de 5 µM, 2,1 x 5,0 mm, Tampones: fase móvil A: 0,025% de TFA en agua y fase móvil B: acetonitrilo; gradiente del 2% al 80% de B en 3 minutos con un caudal de 2,0 ml/minuto.

[0230] Algunos de los compuestos preparados también se separaron en una escala preparativa mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC) con detector MS o cromatografía flash (gel de sílice) como se indica en los Ejemplos. Las condiciones típicas de la columna de cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa preparativa (RP-HPLC) son las siguientes: pH = 2 purificaciones: Waters Sunfire™ C18 Tamaño de partícula de 5 µM, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0.1% TFA (ácido trifluoroacético) en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de optimización de método específico de compuesto como se describe en la literatura [ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Peines, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Típicamente, la velocidad de flujo usada con la columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

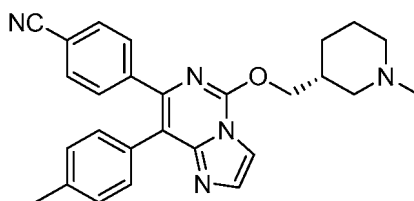
[0231] pH = 10 purificaciones: Waters XBridge C18 Tamaño de partícula de 5 µM, columna de 19 x 100 mm, eluyendo con fase móvil A: 0,15% de NH4OH en agua y fase móvil B: acetonitrilo; la velocidad de flujo fue de 30 ml/minuto, el gradiente de separación se optimizó para cada compuesto utilizando el protocolo de Optimización de método específico de compuesto como se describe en la literatura [Ver "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Peines, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Típicamente, la velocidad de flujo usada con una columna de 30 x 100 mm fue de 60 ml/minuto.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

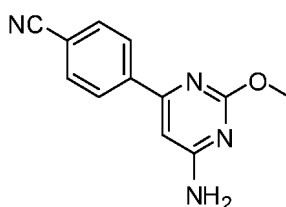
4-(8-(4-metilfenilo)-5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0232]



Paso 1: 4-(6-Amino-2-metoxipirimidina-4-ilo)benzonitrilo

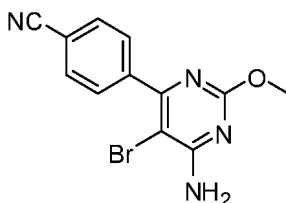
[0233]



[0234] A una mezcla de 6-cloro-2-metoxipirimidina-4-amina (*Ark Pharm, Cat N° AK-25131*: 1,3 g, 8,0 mmol), (4-cianofenilo)ácido borónico (1,41 g, 9,60 mmol) y carbonato de sodio (1,7 g, 16 mmol) en 1, 4-dioxano (15 ml) y agua (5 ml) se añadió dicloro (bis{di-terc-butilo[4-(dimetilamino)fenilo]fosforanil})paladio (170 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se añadió agua (20 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y luego se secó para dar el producto deseado (1,7 g, 94%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₁₂H₁₁N₄O (M + H)⁺: m/z = 227,1; encontrado 227,1.

Paso 2: 4-(6-amino-5-bromo-2-metoxipirimidina-4-ilo)benzonitrilo

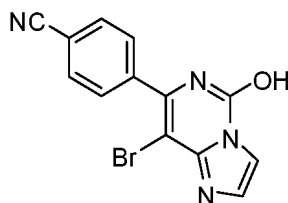
[0235]



[0236] Se añadió N-bromosuccinimida (1,3 g, 7,5 mmol) a una solución de 4-(6-amino-2-metoxipirimidina-4-ilo)benzonitrilo (1,7 g, 7,5 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml)/acetonitrilo (8 ml)/agua (0,5 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h, luego se añadió agua (25 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y luego se secó para dar el producto deseado (2,1 g, 92%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₁₂H₁₀BrN₄O (M+H)⁺: m/z = 305,0; encontrado 305,0.

Paso 3: 4-(8-bromo-5-hidroxiimidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

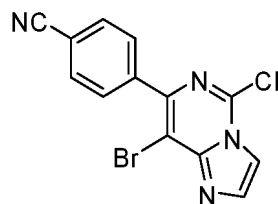
[0237]



[0238] Se añadió cloroacetaldehído (7 M en agua, 6 ml, 42 mmol) a una mezcla de 4-(6-amino-5-bromo-2-metoxipirimidina-4-ilo)benzonitrilo (1,5 g, 4,9 mmol) en alcohol isopropílico (15 ml). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se tituló con acetato de etilo para dar el producto deseado como la sal de HCl (1,3 g, 84%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₁₃H₈BrN₄O (M+H)⁺: m/z = 315,0; encontrado 315,1.

Paso 4: 4-(8-bromo-5-cloroimidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0239]



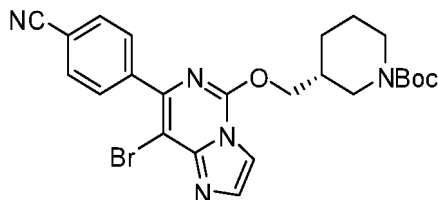
[0240] Se añadió cloruro de fosforilo (12 ml, 130 mmol) a una mezcla de 4-(8-bromo-5-hidroxiimidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo (1,0 g, 3,2 mmol) en acetonitrilo (12 ml). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y luego se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 30% de EtOAc/DCM para dar el producto deseado (0,68 g, 64%). LC-MS calculado para C₁₃H₇BrClN₄ (M+H)⁺: m/z = 333,0; encontrado

333,0.

Paso 5: *terc-butilo (3R)-3-([8-bromo-7-(4-cianofenilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-ilo]oxi)metilo)piperidina-1-carboxilato*

5 [0241]

10



15

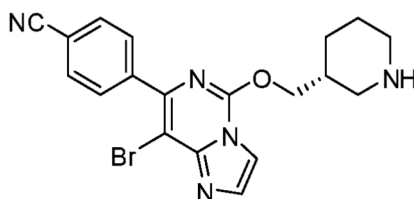
[0242] Hidruro de sodio (49 mg, 1,2 mmol) se añadió a una solución de *terc-butilo (3R)-3-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato* (*D-L Chiral Chemicals, Cat N° L4C-B-393*: 260 mg, 1,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se añadió a una suspensión de 4-(8-bromo-5-cloroimidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo (370 mg, 1,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los combinados extractos se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 40% de EtOAc/DCM para dar el producto deseado (0,52 g, 91%). LC-MS calculado para C₂₄H₂₇BrN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 512,1; encontrado 512,1.

25

Paso 6: *4-{8-bromo-5-[(3R)-piperidina-3-ilmetoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}clorhidrato de benzonitrilo*

30 [0243]

35



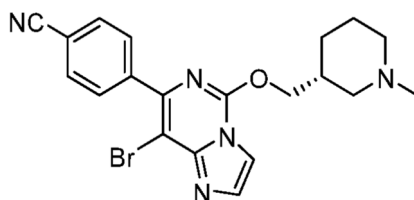
[0244] Se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (3 ml, 12 mmol) a una solución de *terc-butilo (3R)-3-([8-bromo-7-(4-cianofenilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-ilo]oxi)metilo)piperidina-1-carboxilato* (0,52 g, 1,0 mmol) en metileno cloruro (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₁₉H₁₉BrN₅O(M+H)⁺: m/z = 412,1; encontrado 412,1.

45

Paso 7: *4-(8-bromo-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo*

50 [0245]

55



55

[0246] 7,0 M formaldehído en agua (2 ml, 14 mmol) se añadió a una mezcla de 4-{8-bromo-5-[(3R)-piperidina-3-ilmetoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0247] Clorhidrato (400 mg, 0,89 mmol) y *N,N*-diisopropiletamina (310 μL, 1,8 mmol) en cloruro de metileno (8 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (380 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con 1 N

NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM para dar el producto deseado (0,35 g, 92%). LC-MS calculado para C₂₀H₂₁BrN₅O (M+H)⁺: m/z = 426,1; encontrado 426,1.

65

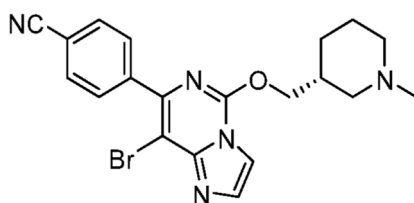
Paso 8: 4-(8-(4-metilfenilo)-5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0248] Una mezcla de (4-metilfenilo)ácido borónico (6,4 mg, 0,047 mmol), 4-(8-bromo-5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo (10 mg, 0,023 mmol), carbonato de sodio (7,5 mg, 0,070 mmol) y dicloro [1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio (II) (1,8 mg, 0,0023 mmol) en alcohol terc-butílico (0,1 ml) y agua (0,2 ml) se purgó primero con nitrógeno, luego se calentó a 105°C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₇H₂₈N₅O(M+H)⁺: m/z = 438,2; encontrado 438,2.

Ejemplo 2

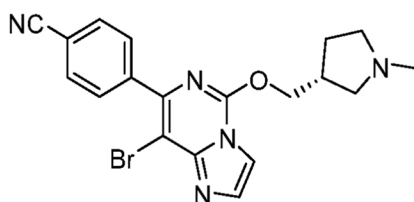
4-(8-(4-metilfenilo)-5-[[3(R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0249]



Paso 1: 4-(8-bromo-5-[[3(R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0250]



[0251] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1, Paso 1-7*, con terc-butilo (3R)-3-(hidroximetilo) pirrolidina-1-carboxilato (*Synnovator, Cat N° PB00887*) que reemplaza el terc-butilo (3R)-3-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato en el *Paso 5*. El producto bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₉H₁₉BrN₅O(M+H)⁺: m/z = 412,1; encontrado 412,1.

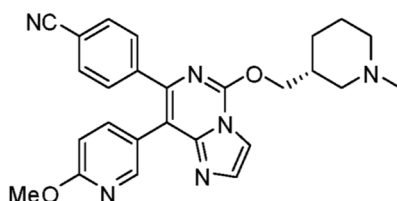
Paso 2: 4-(8-(4-metilfenilo)-5-[[3(R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0252] Una mezcla de (4-metilfenilo)ácido borónico (23 mg, 0,17 mmol), 4-(8-bromo-5-[[3(R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo (35 mg, 0,085 mmol), carbonato de sodio (18 mg, 0,17 mmol) y dicloro [1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio (II) (6,4 mg, 0,0085 mmol) en alcohol terc-butílico (0,5 ml) y agua (0,3 ml) se purgó con nitrógeno, luego se agitó a 105°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₆H₂₆N₅O (M+H)⁺: m/z = 424,2; encontrado 424,2.

Ejemplo 3

4-(8-(6-metoxipiridina-3-ilo)-5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0253]

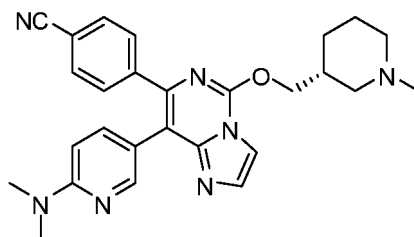


[0254] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con (6-metoxipiridina-3-ilo)ácido borónico (*Aldrich, Cat N° 637610*) reemplazando (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. El producto se purificó por HPLC prep. (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{26}H_{27}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 455,2; encontrado 455,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,9 a 8,4 (m, 2H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 - 3,63 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,00 - 2,78 (m, 5H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 1H), 1,46 - 1,32 (m, 1 H).

Ejemplo 4

4-(8-[6-(dimetilamino)piridina-3-ilo]-5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-yl)benzonitrilo

[0255]

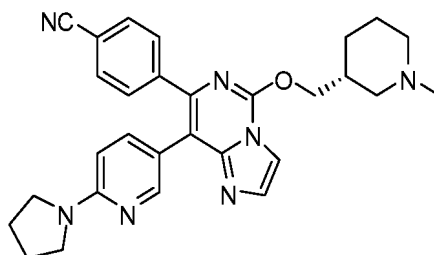


[0256] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con [6-(dimetilamino)piridina-3-ilo]ácido borónico (*Bloques combinados, Cat N° FA-2296*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. El producto se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{30}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 468,3; encontrado 468,2.

Ejemplo 5

4-[5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]-8-(6-pirrolidina-1-ilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0257]



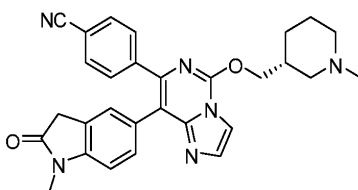
[0258] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 2-pirrolidina-1-ilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina (*Bloques combinados, Cat N° PN-8695*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. El producto se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) a dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{32}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 494,3; encontrado 494,3.

Ejemplo 6

4-(8-(1-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo)-5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0259]

5

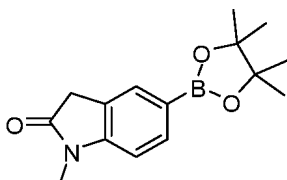


Paso 1: 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-2H-indol-2-ona

1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidro-

10 [0260]

15



[0261] Una mezcla de 5-bromo-1-metilo-1,3-dihidro-2H-indol-2-one (Maybridge, Cat N° CC63010: 0,30 g, 1,3 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametilo-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (500 mg, 2,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (1: 1) (50 mg, 0,07 mmol) y acetato de potasio (390 mg, 4,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 25% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₅H₂₁BNO₃ (M+H)⁺: m/z = 274,2; encontrado 274,1.

25

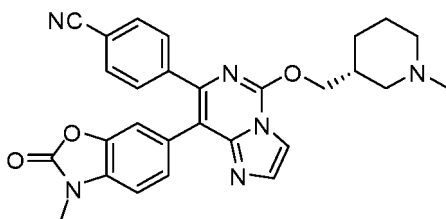
Paso 2: 4-(8-(1-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo)-5-[[3R]-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0262] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 1 con 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (preparado en el Paso 1) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el Paso 8. El producto se purificó por HPLC prep. (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₉H₂₉N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 493,2; encontrado 493,2.

35 Ejemplo 7

4-(8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-5-[[3R]-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

40 [0263]

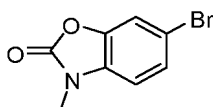


45

50 Paso 1: 6-bromo-3-metilo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

[0264]

55

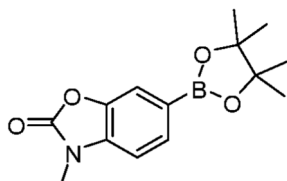


[0265] Una mezcla de 6-bromo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (Aldrich, Cat N° 697036: 0,32 g, 1,5 mmol), yoduro de metilo (0,28 mL, 4,5 mmol) y carbonato de potasio (210 mg, 1,5 mmol) en acetona (3 ml) se calentó a 80°C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los combinados extractos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₈H₇BrNO₂ (M+H)⁺: m/z = 228,0; encontrado 227,9.

65

Paso 2: 3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

[0266]



[0267] Una mezcla del producto crudo del *Paso 1*, 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (580 mg, 2,3 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (1:1) (60 mg, 0,08 mmol) y acetato de potasio (440 mg, 4,5 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgaron con nitrógeno y luego se calentaron a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 25% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{14}H_{19}BNO_4$ (M+H)⁺: m/z = 276,1; encontrado 276,2.

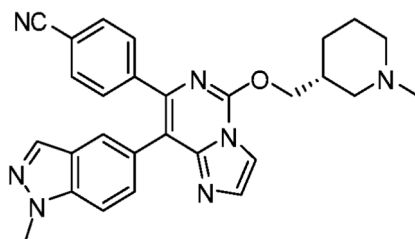
Paso 3: 4-(8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0268] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 3-metilo 1-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (preparada en el *Paso 2*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. El producto se purificó por preparación HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{27}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 495,2; encontrado 495,2. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,07 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 4,68 - 4,62 (m, 1H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,00 - 2,77 (m, 5H), 2,46 - 2,37 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 1H), 1,45 - 1,32 (m, 1H).

Ejemplo 8

4-(8-(1-metilo-1H-indazol-5-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

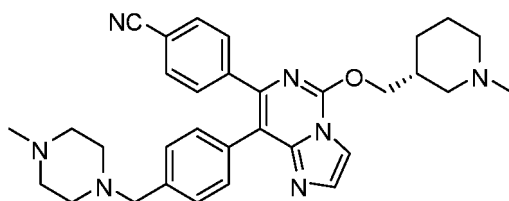
[0269]



[0270] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-indazol (*Adv ChemBlocks, Cat N° C-2063*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. El producto se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{28}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 478,2; encontrado 478,2.

Ejemplo 9 4-(8-{4-[(4-metilpiperazin-1-ilo)metilo]fenilo}-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0271]

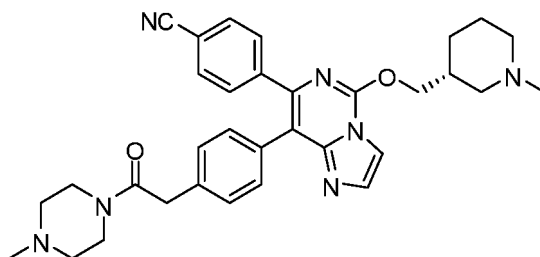


[0272] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 1-metilo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)encilo]piperazina (*Bloques combinados, Cat N° PN-8801*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₃₂H₃₈N₇O (M+H)⁺: m/z = 536,3; encontrado 536,3.

Ejemplo 10

4-(8-{4-[2-(4-metilpiperazin-1-ilo)-2-oxoetil]fenilo}-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi}imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0273]

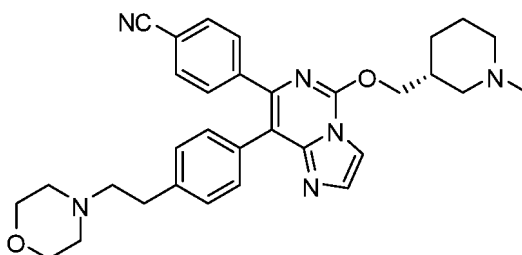


[0274] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 1-metilo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)encilo]acetilo piperazina (*Bloques combinados, Cat N° PN-6945*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla de reacción se purificó por prep-HPLC (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₃₃H₃₈N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 564,3; encontrado 564,3.

Ejemplo 11

4-{5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi}-8-[4-(2-morfolina-4-iletil)fenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonitrilo

[0275]

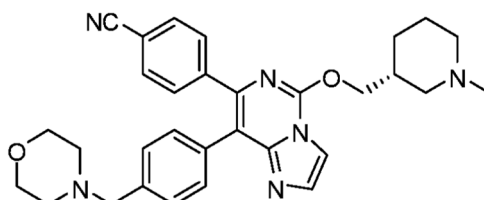


[0276] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con [4-(2-morfolina-4-iletilo)fenilo]ácido borónico (*Bloques combinados, Cat N° BB-5640*) reemplazando (4-metilfenilo)ácido borónico en el *paso 8*. La reacción mezcla se purificó por HPLC prep (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₃₂H₃₇N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 537,3; encontrado 537,3.

Ejemplo 12

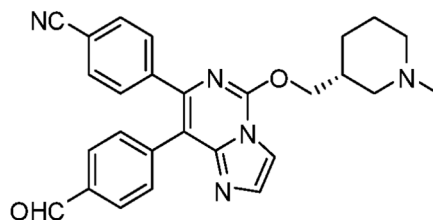
4-{5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi}-8-[4-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonitrilo

[0277]



Paso 1: 4-(8-(4-formilfenilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonitrilo

[0278]



[0279] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con ácido (4-formilfenilo)ácido borónico (*Aldrich*, cat. # 431966) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de MeOH/DCM para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{27}H_{26}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 452,2; encontrado 452,2.

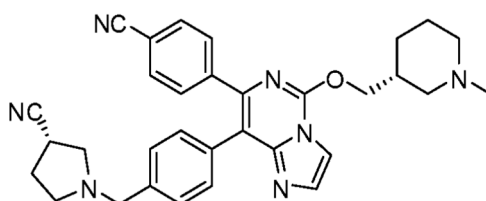
Paso 2: 4-{5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi}-8-[4-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonitrilo

[0280] Una mezcla de 4-(8-(4-formilfenilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonitrilo (9,0 mg, 0,020 mmol) y morfolina (20 μ l, 0,2 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (9,0 mg, 0,043 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC prep. (PH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{31}H_{35}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 523,3; encontrado 523,2.

Ejemplo 13

(3S)-1-[4-(7-(4-cianofenilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)encilo]pirrolidina-3-carbonitrilo

[0281]

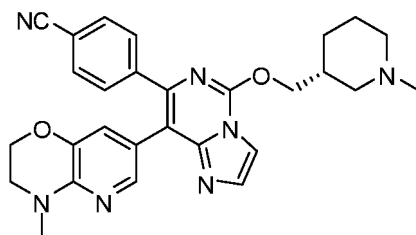


[0282] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 12* con (3S)-pirrolidina-3-carbonitrilo (*Tyger*, Cat. n^o C90004) morfolina reemplazando en el *Paso 2*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{32}H_{34}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 532,3; encontrado 532,3.

Ejemplo 14

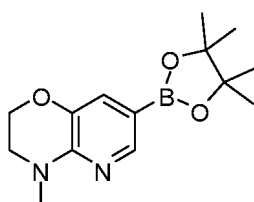
4-(8-(4-metilo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-7-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonitrilo

[0283]



Paso 1: 4-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3, 2-dioxaborolano-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina

[0284]



[0285] Una mezcla de 7-bromo-4-metilo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (Maybridge, Cat N° CC62010: 300 mg, 1 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametilo-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (660 mg, 2,6 mmol), acetato de potasio (380 mg, 3,9 mmol), [1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (1:1) (50 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml, 100 mmol) se purgó con nitrógeno, luego se calentó a 90°C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 40% de EtOAc/DCM para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₄H₂₂BN₂O₃ (M+H)⁺: m/z = 277,2; encontrado 277,1.

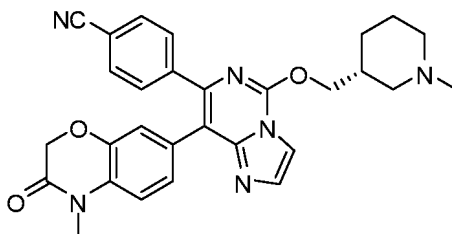
Paso 2: 4-(8-(4-metilo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-7-ilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0286] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 1 con 4-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (preparado en el Paso 1) reemplazando (4-metilfenilo)ácido borónico en el Paso 8. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₈H₃₀N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 496,2; encontrado 496,2.

Ejemplo 15

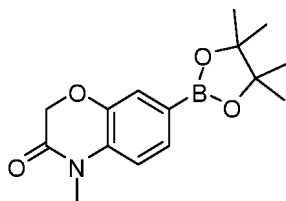
4-(8-(4-metilo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-ilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0287]



Paso 1: 4-metilo-7-(4, 4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona

[0288]



[0289] Una mezcla de 7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona (*bloques combinados*, Cat N° FM-4852: 0,54 g, 2,0 mmol), yoduro de metilo (0,18 ml, 2,9 mmol) y carbonato de potasio (0,81 g, 5,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₁₅H₂₁BNO₄ (M+H)⁺: m/z = 290,2; encontrado 290,1.

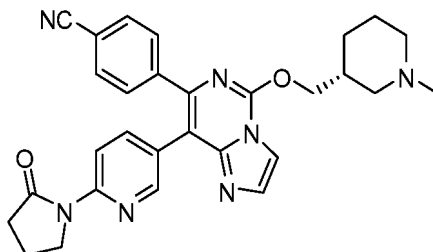
Paso 2: 4-(8-(4-metilo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0290] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 4-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona (preparada en el Paso 1) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el Paso 8. La mezcla de reacción se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₉H₂₉N₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 509,2; encontrado 509,2.

Ejemplo 16

4-{5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi}-8-[6-(2-oxopirrolidina-1-ilo)piridina-3-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0291]

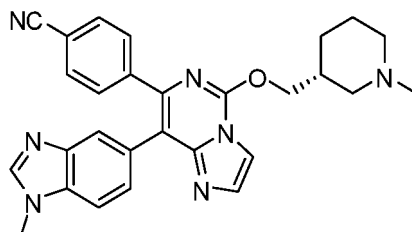


[0292] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 1-[5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina-2-ilo]pirrolidina-2-ona (*JPM2 Pharma*, Cat N° JPM2-00-744) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el Paso 8. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₉H₃₀N₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 508,2; encontrado 508,2.

Ejemplo 17

4-(8-(1-metilo-1H-benzimidazol-5-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0293]



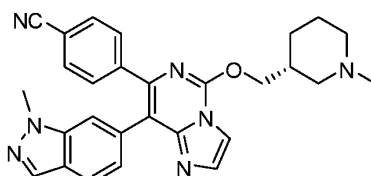
[0294] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con (1-metilo-1H-benzimidazol-5-ilo)ácido borónico (*Bloques combinados*, Cat N° FA-4841) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido

borónico en el *Paso 8*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{28}N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 478,2; encontrado 478,2.

Ejemplo 18

4-(8-(1-metilo-1H-indazol-6-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0295]

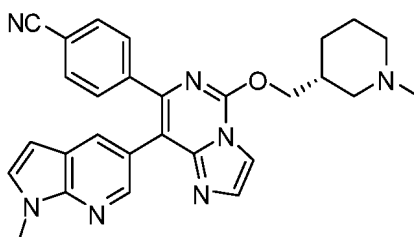


[0296] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con (1-metilo-1H-indazol-6-ilo)ácido borónico (*Aldrich, Cat N° 720798*) reemplazando (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{28}N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 478,2; encontrado 478,1.

Ejemplo 19

4-[5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxil-8-(1-metilo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0297]

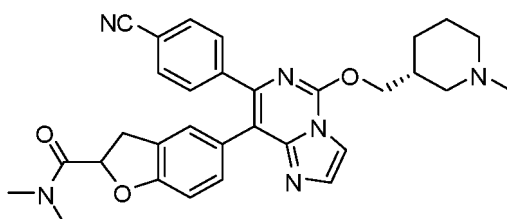


[0298] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (*AstaTech, Cat N° 37406*) reemplazando (4-metilfenilo) ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{28}N_7O$ ($M+H$)⁺: m/z = 478,2; encontrado 478,4.

Ejemplo 20

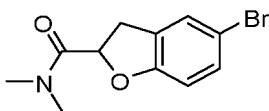
5-(7-(4-cianofenilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-N,N-dimetilo-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxamida

[0299]



Paso 1: 5-bromo-N,N-dimetilo-2,3-dihidro-1-benzofurano-2-carboxamida

[0300]



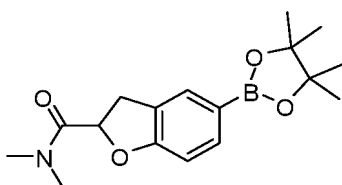
5

[0301] Una mezcla de 5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofurano-2-ácido carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol), dimetilamina 2,0 M en THF (4 ml, 8 mmol), benzotriazol-1-iloxitrina (dimetilamino) se agitó fosfato de hexafluorofosfato (1,2 g, 2,7 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 40% de EtOAc/Hexanos para dar el producto deseado (0,49 g, 88%). LC-MS calculado para $C_{11}H_{13}BrNO_2$ (M+H)⁺: m/z = 270,0; encontrado 270,0.

10

Paso 2: N,N-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1-benzofurano-2-carboxamida

15 [0302]



20

[0303] Una mezcla de 5-bromo-N,N-dimetilo-2,3-dihidro-1-benzofurano-2-carboxamida (0,49 g, 1,8 mmol), 4,4,5,5,4',4',5', 5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (0,51 g, 2,0 mmol), acetato de potasio (0,44 g, 4,5 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (1:1) (70 mg, 0,09 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (50 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (9,0 ml) se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de EtOAc/Hexanos para proporcionar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{17}H_{25}BNO_4$ (M+H)⁺: m/z = 318,2; encontrado 318,1.

25

30

Paso 3: 5-(7-(4-cianofenilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-N,N-dimetilo-2,3-dihidro-1-benzofurano-2-carboxamida

35

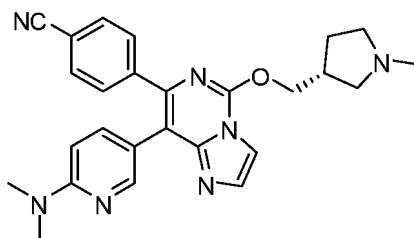
[0304] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con N,N-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2,3-dihidro-1-benzofurano-2-carboxamida (preparado en el *Paso 2*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{31}H_{33}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 537,3; encontrado 537,3.

40

Ejemplo 21

45 4-(8-[6-(dimetilamino)piridina-3-ilo]-5-[(3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

50 [0305]



55

60

[0306] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 2* con reemplazo de [6-(dimetilamino)piridina-3-ilo]ácido borónico (*Bloques combinados, Cat N° FA-2296*) (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 2*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{26}H_{28}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 454,2; encontrado 454,2.

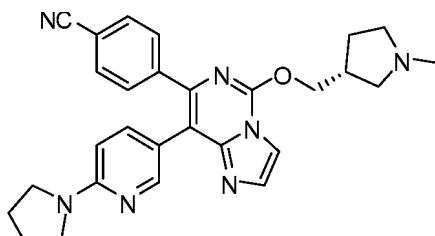
65

Ejemplo 22

4-[5-[[3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]metoxi]-8-(6-pirrolidina-1-ilipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo

5 [0307]

10



15

[0308] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 2* con 2-pirrolidina-1-ilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina (*Bloques combinados, Cat N° PN-8695*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 2*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₈H₃₀N₇O (M+H)⁺: m/z = 480,3; encontrado 480,3.

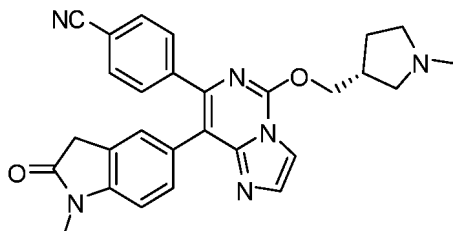
20

Ejemplo 23

25 4-(8-(1-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo)-5-[[3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo

[0309]

30



35

40

45

[0310] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 2* con 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (*Ejemplo 6, Paso 1*) la sustitución de (4-metilfenilo)ácido borónico ácido en *Paso 2*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el deseado producto. LC-MS calculado para C₂₈H₂₇N₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 479,2; encontrado 479,2.

50

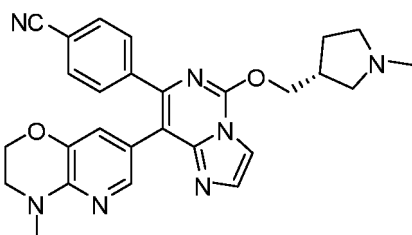
Ejemplo 24

55 4-(8-(4-metilo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-7-ilo)-5-[[3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo

[0311]

60

65

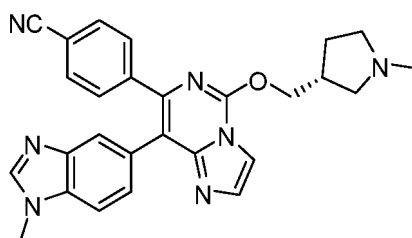


[0312] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 2* con 4-metilo-7-(4, 4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina (*Ejemplo 14, Paso 1*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 2*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{28}N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 482,2; encontrado 482,2.

Ejemplo 25

4-(8-(1-metilo-1H-benzimidazol-5-ilo)-5-[[3(R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0313]

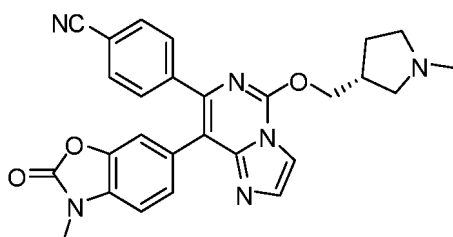


[0314] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 2* con el reemplazo del ácido (1-metilo-1H-benzimidazol-5-ilo)ácido borónico (*Bloques combinados, Cat N° FA-4841*) (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 2*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{26}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 464,2; encontrado 464,2.

Ejemplo 26

4-(8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-5-[[3(R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0315]

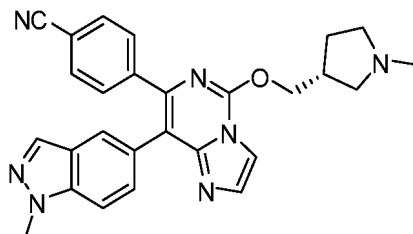


[0316] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 2* con 3-metil1-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (*Ejemplo 7, Paso 2*) reemplazando (4-metilfenilo)ácido borónico ácido en *Paso 2*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH_4OH) para dar el deseado producto. LC-MS calculado para $C_{27}H_{25}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 481,2; encontrado 481,2.

Ejemplo 27

4-(8-(1-metilo-1H-indazol-5-ilo)-5-[[3(R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0317]

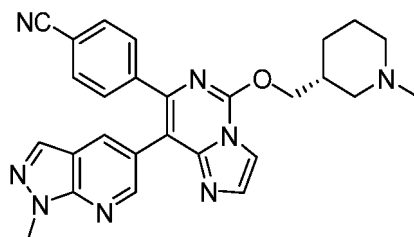


[0318] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 2* con 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-indazol (*Adv ChemBlocks, Cat N° C-2063*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 2*. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (pH = 10, acetonitrilo/agua + NH₄OH) para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₂₇H₂₆N₇O (M+H)⁺: m/z = 464,2; encontrado 464,3.

Ejemplo 28

4-[5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

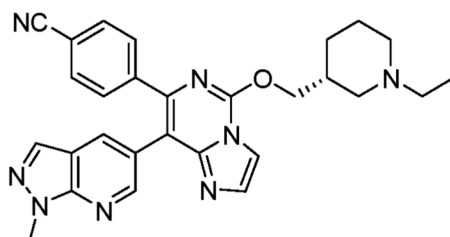
[0319]



[0320] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (*PharmaBlock, Cat N° PB02930*) reemplazando (4-ácido metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₇H₂₇N₈O (M+H)⁺: m/z = 479,2; encontrado 479,2. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 4H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,77-4,72 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H).

Ejemplo 29 4-[5-[[3(R)-1-etilpiperidina-3-ilo]metoxil-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

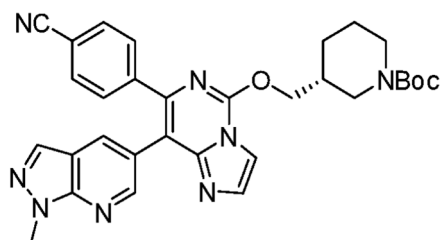
[0321]



Paso 1: tert-butilo (3R)-3-([7-(4-cianofenilo)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-ilo]oxi)metilo)piperidina-1-carboxilato

[0322]

5



10

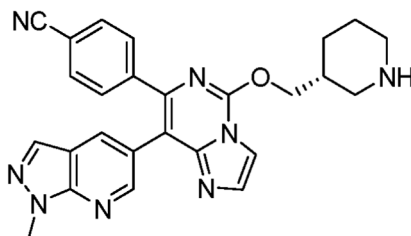
15 **[0323]** Una mezcla de 1-metilo-5-(4, 4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (*PharmaBlock*, *Cat N° PB02930*: 127 mg, 0,492 mmol), terc-butilo (3R)-3-([8-bromo-7-(4-cianofenilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-ilo]oxi)metilo)piperidina-1-carboxilato (preparado en el *Ejemplo 1*, *Paso 5*: 126 mg, 0,246 mmol), carbonato de sodio (52,1 mg, 0,492 mmol) y dicloro [1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio (II) (19 mg, 0,024 mmol) en alcohol terc-butílico (4 ml) y el agua (2 ml) se purgó primero con nitrógeno, luego se agitó y se calentó a 105°C durante 2 h. La reacción mezcla se enfrió a temperatura ambiente después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 10% de MeOH en cloruro de metileno para dar el producto deseado (119 mg, 86%). LCMS calculada para C₃₁H₃₃N₈O₃ (M+H)⁺: m/z = 565,3; encontrado 565,2

25

Paso 2: 4-{8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)-5-[(3R)-piperidina-3-ilmetoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonitrilo

[0324]

30



35

40

45 **[0325]** A una solución de terc-butilo (3R)-3-([7-(4-cianofenilo)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-ilo]oxi)metilo)piperidina- Se añadió ácido trifluoroacético 1-carboxilato (29,5 mg, 0,0522 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) (50 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₂₆H₂₅N₈O (M+H)⁺: m/z = 465,2; encontrado 465,2.

50

Paso 3: 4-[5-([(3R)-1-etilpiperidina-3-ilo]metoxi)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina 7-ilo]benzonitrilo

55

60

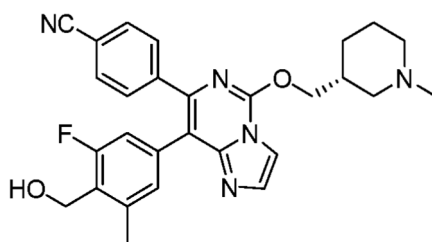
[0326] El producto bruto del Paso 2 se disolvió en a continuación, *N,N*-diisopropiletilamina en cloruro de metileno (0,6 ml) (30 m se añadió L, 0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se añadió acetaldehído (17 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (30 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₈H₂₉N₈O (M+H)⁺: m/z = 493,2; encontrado 493,3. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,40 - 8,35 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 4H), 4,93 - 4,88 (m, 1H), 4,83 - 4,77 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 3,06 - 2,91 (m, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 30

65

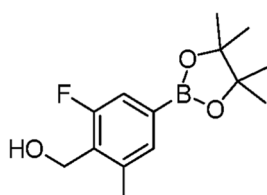
4-(8-[3-fluoro-4-(hidroximetilo)-5-metilfenil]-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0327]



Paso 1: [2-fluoro-6-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]metanol

[0328]



[0329] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 6* con (4-bromo-2-fluoro-6-metilfenilo)metanol (*Oxchem, Cat N° AX8271172*) reemplazando 5-bromo-1-metilo-1, 3-dihidro-2H-indol-2-ona en el *Paso 1*. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, luego se concentró. El producto bruto se usó sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{14}H_{19}BFO_2$ (M+H-H₂O)⁺: m/z = 249,1; encontrado 249,1.

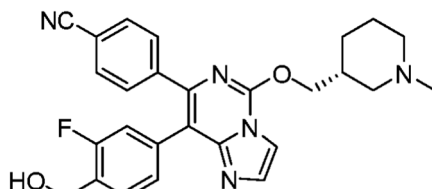
Paso 2: 4-(8-[3-fluoro-4-(hidroximetilo)-5-metilfenil]-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0330] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con [2-fluoro-6-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]metanol reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep. (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como TFA sal. LC-MS calculado para $C_{28}H_{29}FN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 486,2; encontrado 486,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,86 - 4,83 (m, 2H, solapado con H₂O pico), 4,76 - 4,72 (m, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 2,02 - 1,84 (m, 1H), 1,62 - 1,47 (m, 1H).

Ejemplo 31

4-(8-[3-fluoro-4-(hidroximetilo)fenilo]-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0331]



[0332] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 3-fluoro-4-ácido hidroximetilbencenoborónico (*Bloques combinados, Cat N° FA-4306*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{27}FN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 472,2; encontrado 472,2.

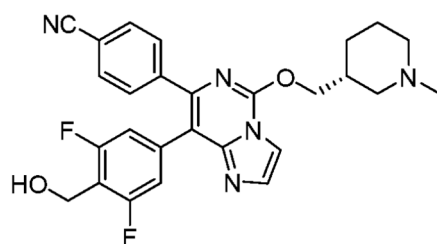
Ejemplo 32

4-(8-[3,5-difluoro-4-(hidroximetilo)fenilo]-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0333]

5

10



[0334] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con ácido 3,5-difluoro-4-(hidroximetilo)fenilborónico (*Bloques combinados, Cat N° BB-8390*) reemplazando (4-metilfenilo)ácido borónico en el Paso 8. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{26}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 490,2; encontrado 490,2.

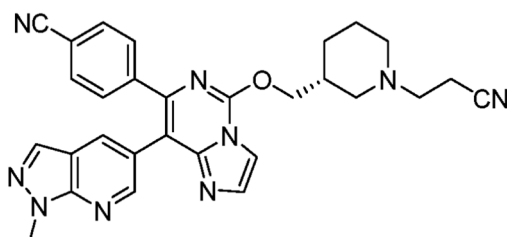
20 **Ejemplo 33**

4-[5-[[3R]-1-(2-cianoetilo)piperidina-3-ilo]metoxi]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

25 [0335]

30

35



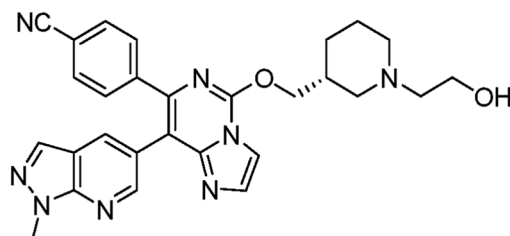
[0336] A una solución de 2-propenonitrilo (2,0 μ L, 0,030 mmol) y 4-[8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)-5-[(3R)-piperidina-3-ilmetoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo (preparado en el *Ejemplo 29, Paso 2*: se añadieron 10 mg, 0,02 mmol) en acetonitrilo (0,4 ml) 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (9 μ L, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y luego se purificó por prepHPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{28}N_9O$ (M+H)⁺: m/z = 518,2; encontrado 518,1.

45 **Ejemplo 34 4-[5-[[3R]-1-(2-hidroxietilo)piperidina-3-ilo]metoxi]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo**

[0337]

50

55



[0338] a una solución de 4-[8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)-5-[(3R)-piperidina-3-ilmetoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo (preparado en el *Ejemplo 29, Paso 2*: 10 mg, 0,02 mmol) y 2-bromoetanol (7 μ L, 0,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,4 ml) se añadió de carbonato de potasio (30 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{29}N_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 509,2; encontrado 509,2.

65

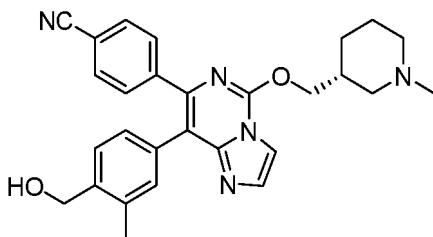
Ejemplo 35

4-(8-[4-(hidroximetilo)-3-metilfenil]-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

5 [0339]

10

15



20

[0340] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 4-hidroximetilo-3-ácido metilfenilborónico (*Aurum Pharmatech, Cat N° B-6677*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{30}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 468,2; encontrado 468,2.

25

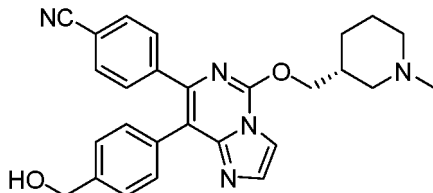
Ejemplo 36

4-(8-[4-(hidroximetilo)fenilo]-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0341]

30

35



40

[0342] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con ácido 4-hidroximetilbencenoborónico (*Bloques combinados, Cat N° BB-2317*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{28}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 454,2; encontrado 454,2.

45

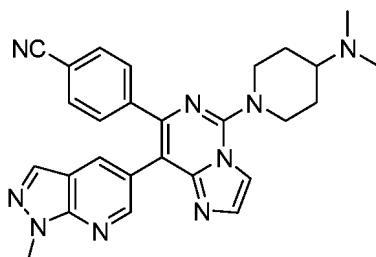
Ejemplo 37

4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

50 [0343]

55

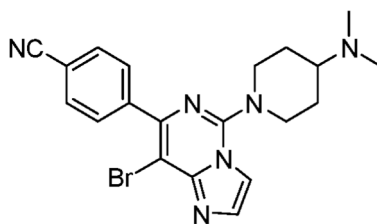
60



Paso 1: 4-[8-bromo-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0344]

65



5
10 **[0345]** A una mezcla de *N,N*-diisopropiletilamina (0,63 ml, 3,6 mmol) y 4-(8-bromo-5-cloroimidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo (preparado en el *Ejemplo 1, Paso 4*: 600. mg, 1,80 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió *N,N*-dimetilpiperidina-4-amina (*Alfa Aesar, Cat N° L20176*: 0,51 ml, 3,6 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió agua (80 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, luego se lavó con agua y se secó para dar el producto deseado (660 mg, 86%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{20}H_{22}BrN_6(M+H)^+$: $m/z = 425,1$; encontrado 425,1.

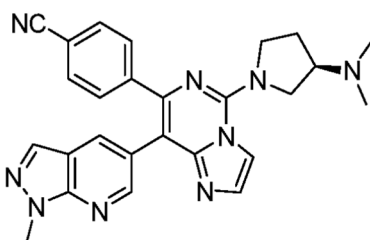
15 *Paso 2: 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo*

20 **[0346]** Una mezcla de 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (*PharmaBlock, Cat N° PB02930*: 366 mg, 1,41 mmol), 4-[8-bromo-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo (300 mg, 0,71 mmol), carbonato de sodio (150 mg, 1,41 mmol) y dicloro [1,1'-bis(diciclohexilfosfino)ferroceno]paladio (II) (53 mg, 0,07 mmol) en alcohol terc-butílico (10 ml) y agua (6 ml) se purgó primero con nitrógeno, luego se calentó a 95°C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{28}N_9(M+H)^+$: $m/z = 478,2$; encontrado 478,2. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 4H), 4,43 - 4,33 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 2,19 - 2,05 (m, 2H).

30 Ejemplo 38

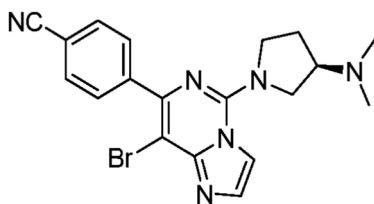
35 4-[5-[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

40 **[0347]**



45 *Paso 1: 4-[8-bromo-5-[3R]-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo*

50 **[0348]**



55 **[0349]** (3R)-*N,N*-dimetilpirrolidina-3-amina (*Aldrich, Cat N° 656712*: 6,8 mg, 0,060 mmol) se añadió a una solución de **55** 4-(8-bromo-5-cloroimidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo (preparado en el *Ejemplo 1, Paso 4*: 10 mg, 0,03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,2 mL). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 120°C durante 10 min. y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. La mezcla de reacción cruda se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{19}H_{20}BrN_6(M+H)^+$: $m/z = 411,1$; encontrado 411,2.

Paso 2: 4-[5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-C]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

5 [0350] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 4-{8-bromo-5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonitrilo reemplazando 4-{8-bromo-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonitrilo en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₆H₂₆N₉ (M+H)⁺: m/z = 464,2; encontrado 464,2.

10

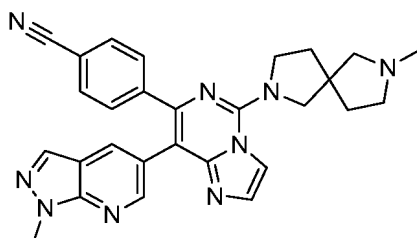
Ejemplo 39

4-[5-(7-metilo-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ilo)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

15

[0351]

20



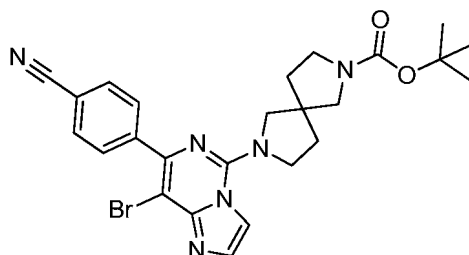
25

Paso 1: terc-butilo 7-[8-bromo-7-(4-cianofenilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-yl]-2,7-diazaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato

30

[0352]

35



40

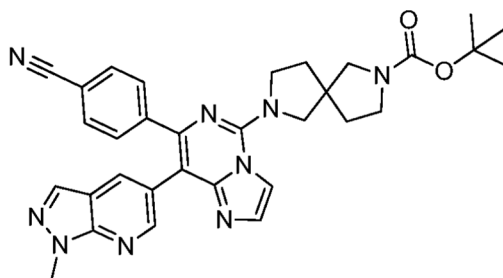
45 [0353] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 38* con terc-butilo 2,7-diazaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (*Synthonix*, *Cat N° d5983*) reemplazando (3R)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina en el *Paso 1*. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₂₅H₂₈BrN₆O₂ (M+H)⁺: m/z = 523,1; encontrado 523,2.

Paso 2: terc-butilo 7-[7-(4-cianofenilo)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-ilo]-2,7-diazaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato

50

[0354]

55



60

65 [0355] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37*, *Paso 2* con terc-butilo 7-[8-bromo-7-(4-cianofenilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-ilo]-2,7-diazaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato que reemplaza al 4-{8-bromo-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonitrilo. La mezcla de

reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₃₂H₃₄N₉O₂ (M+H)⁺: m/z = 576,3; encontrado 576,2.

5 **Paso 3:** 4-[5-(7-metilo-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ilo)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

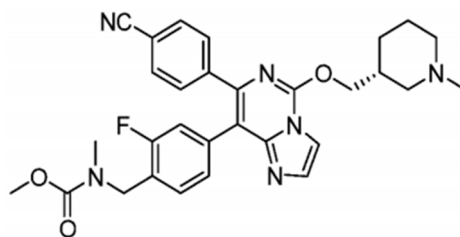
10 **[0356]** A la solución de terc-butilo 7-[7-(4-cianofenilo)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-5-ilo]-2,7-diazaspiro[4,4]nonano-2-carboxilato (20 mg) en cloruro de metileno (0,4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (0,4 ml), luego se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (50 ml, 0,3 mmol), seguido de la adición de formaldehído 7,0 M en agua (0,08 ml, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se inactivó con MeOH y se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₈H₂₈N₉ (M+H)⁺: m/z = 490,2; encontrado 490,2.

Ejemplo 40

20 **metilo** [4-(7-(4-cianofenilo)-5-[(3*R*)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-fluorobencil]metilcarbamato

[0357]

25

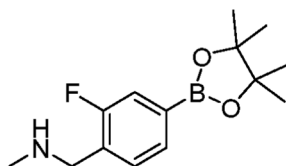


35

Paso 1: 1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]-*N*-metilmetanamina

[0358]

40



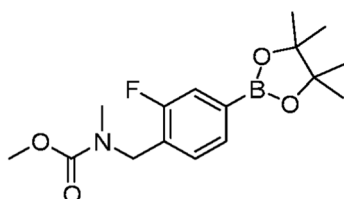
45

50 **[0359]** A una solución de metilamina 2,0 M en tetrahydrofurano (3 ml, 6 mmol) se le añadió gota a gota una solución de 2-[4-(bromometilo)-3-fluorofenil]-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano (*Bloques combinados, Cat N° PN-5654*: 200 mg, 0,6 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: metilo [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)bencil]metilcarbamato

55 **[0360]**

60



65

[0361] A una solución de 1-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]-*N*-metilmetanamina (40

mg, 0,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,056 ml, 0,32 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió cloroformiato de metilo (19 μ l, 0,24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se concentró. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{16}H_{24}BFNO_4$ (M+H)⁺: m/z = 324,2; encontrado 324,2.

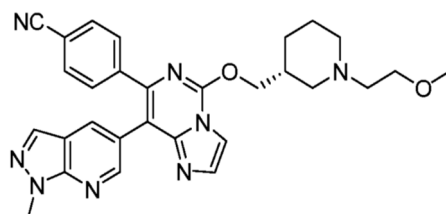
Paso 3: metilo [4-(7-(4-cianofenilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-fluorobencil]metilcarbamato

[0362] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con metilo [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)bencil]metilcarbamato que reemplaza el (4-metilfenilo)ácido borónico en el Paso 8. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{30}H_{32}FN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 543,2; encontrado 543,3.

Ejemplo 41

4-[5-[(3R)-1-(2-metoxietilo)piperidina-3-ilo]metoxi]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0363]

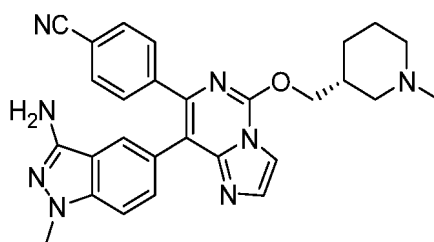


[0364] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34* con 1-bromo-2-metoxietano que reemplaza al 2-bromoetanol. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{32}N_8O_2$ (M+H)⁺: m/z = 523,3; encontrado 523,3.

Ejemplo 42

4-(8-(3-amino-1-metilo-1H-indazol-5-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0365]

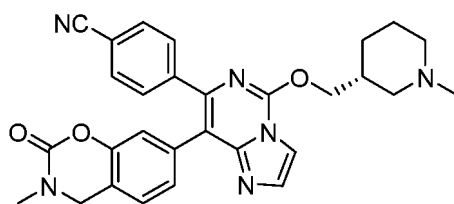


[0366] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-indazol-3-amina (*Bloques combinados, Cat N° FF-5931*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el Paso 8. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{29}N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 493,2; encontrado 493,2.

Ejemplo 43

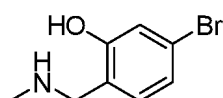
4-(8-(3-metilo-2-oxo-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina-7-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxilimidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0367]



Paso 1: 5-bromo-2-[(metilamino)metilo]fenol

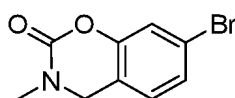
[0368]



[0369] A una solución de 4-bromo-2-hidroxibenzaldehído (*ArkPharm, Cat N° AK-24055*: 800 mg, 4 mmol) y metilamina (4,0 mL, 30. mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL, 200 mmol) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,3 g, 6,0 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con saturado NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se concentró y se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₈H₁₁BrNO₄ (M+H)⁺: m/z = 216,1; encontrado 216,1.

Paso 2: 7-bromo-3-metilo-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina-2-ona

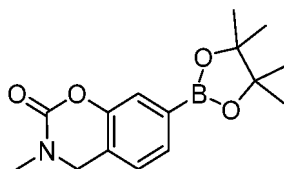
[0370]



[0371] A una solución de 5-bromo-2-[(metilamino)metilo] Se añadió trifosgeno (1,4 g, 4,8 mmol) a 0°C de fenol (producto bruto del Paso 1) y trietilamina (3 ml, 20 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h antes de agregar 1 M NaOH (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₉H₉BrNO₂ (M+H)⁺: m/z = 242,1; encontrado 242,1.

Paso 3: 3-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina-2-ona

[0372]



[0373] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 6, Paso 1* con 7-bromo-3-metilo-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina-2-ona (producto bruto del Paso 2) Reemplazar 5-bromo-1-metilo-1,3-dihidro-2Hindol-2-ona. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con cloruro de metileno, lavada sobre saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 25% de AcOEt en hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₅H₂₁BNO₄ (M+H)⁺: m/z = 290,2; encontrado 290,1.

Paso 4: 4-(8-(3-metilo-2-oxo-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina-7-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

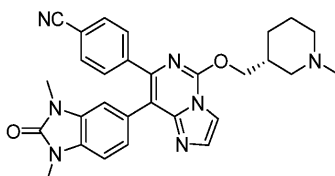
[0374] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 3-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina-2-ona que reemplaza el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó mediante prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua

+ TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{29}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 509,2; encontrado 509,3.

Ejemplo 44

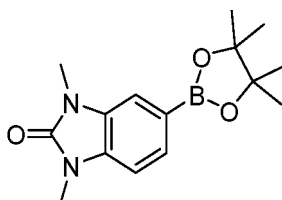
4-(8-(1,3-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0375]



Paso 1: 1,3-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona

[0376]



[0377] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para *Ejemplo 6, Paso 1* con 5-bromo-1,3-dimetilo-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (*Aurum Pharmatech, Cat N° NE22745*) reemplazando 5-bromo-1-metilo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con metileno cloruro luego se lavó con saturado $NaHCO_3$. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los combinados capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 4% en cloruro de metileno para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $C_{15}H_{22}BN_2O_3$ (M+H)⁺: m/z = 289,2; encontrado 289,1.

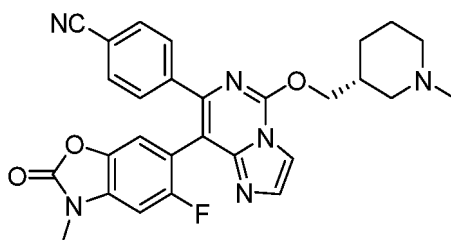
Paso 2: 4-(8-(1,3-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0378] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *ejemplo 1* con 1,3-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona que reemplaza el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{30}N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 508,2; encontrado 508,3.

Ejemplo 45

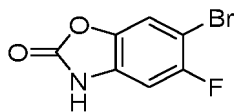
4-(8-(5-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0379]



Paso 1: 6-bromo-5-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

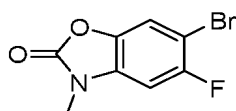
[0380]



5 **[0381]** A una mezcla de 2-amino-5-bromo-4-fluorofenol (0,3 g, 1 mmol) y trietilamina (1,0 mL, 7,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió trifosgeno (0,52 g, 1,7 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h antes de que se añadiera 1 M NaOH (2 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C₇H₄BrFNO₂ (M+H)⁺: m/z = 231,9; encontrado 231,9.

15 *Paso 2: 6-bromo-5-fluoro-3-metilo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona*

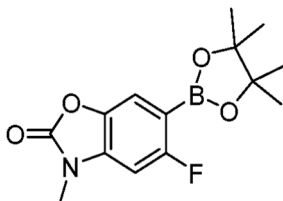
[0382]



20
25 **[0383]** A una mezcla de 6-bromo-5-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (producto bruto del *Paso 1*) y carbonato de potasio (0,4 g, 3 mmol) en acetona (5 ml) se añadió yoduro de metilo (0,2 mL, 3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 4% en cloruro de metileno para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₈H₆BrFNO₂ (M+H)⁺: m/z = 246,0; encontrado 245,9.

30 *Paso 3: 5-fluoro-3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona*

35 **[0384]**



40
45 **[0385]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 6, Paso 1* con 6-bromo-5-fluoro-3-metilo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (producto del *Paso 2*) en sustitución de 5-bromo-1-metilo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó sobre saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 4% en cloruro de metileno para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₄H₁₈BFNO₄ (M+H)⁺: m/z = 294,1; encontrado 294,1.

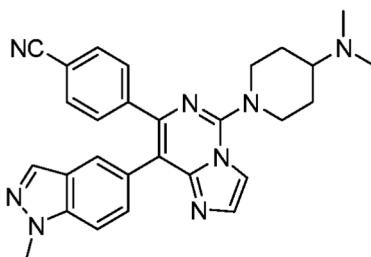
50 *Paso 4: 4-(8-(5-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo*

55 **[0386]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 5-fluoro-3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona que reemplaza el (4-metilfenilo)ácido bórico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₈H₂₆FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 513,2; encontrado 513,2. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 4H), 7,30 (dd, J = 5,5, 2,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 4,77 - 4,68 (m, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,08 - 2,96 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,64 - 2,50 (m, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 1H).

60 **Ejemplo 46 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo**

[0387]

5



10

[0388] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con (1-metilo-1H-indazol-5-ilo)ácido borónico (*ArkPharm*, Cat N° AK-39590) sustitución de 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1Hpirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{29}N_8$ (M+H)⁺: m/z = 477,2; encontrado 477,3.

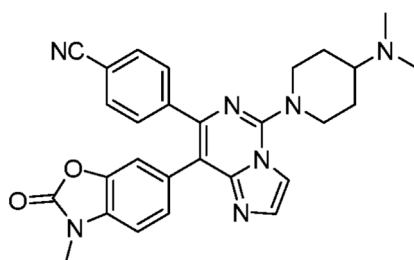
15

20 **Ejemplo 47**

4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

25 [0389]

30



35

40

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (preparada en el *Ejemplo 7*, *Paso 2*) reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por prepHPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{28}N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 494,2; encontrado 494,2. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 4H), 7,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,35 - 2,27 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 2H).

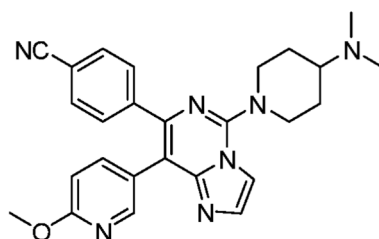
45

50 **Ejemplo 48**

4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(6-metoxipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

55 [0390]

60



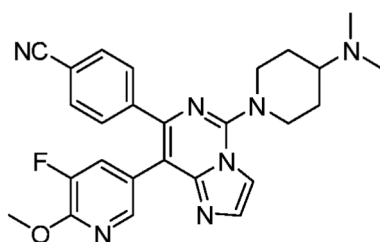
65

Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con (6-metoxipiridina-3-ilo)ácido borónico (*Aldrich, Cat N° 637610*) reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el deseado producto como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{26}H_{28}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 454,2; encontrado 454,2. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,96 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,68 (m, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 3H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,35 - 2,25 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 2H).

10 Ejemplo 49

4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

15 [0391]

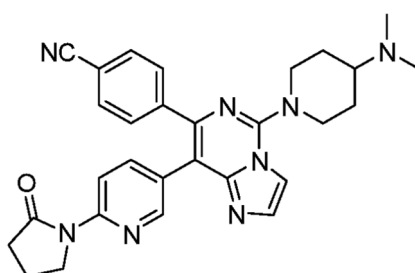


[0392] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 3-fluoro-2-metoxipiridina-5-ácido borónico (*Bloques combinados, Cat N° BB-8460*) reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{26}H_{27}FN_7O$ (M+H)⁺: m/z = 472,2; encontrado 472,2.

35 Ejemplo 50

4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-[6-(2-oxopirrolidina-1-ilo)piridina-3-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

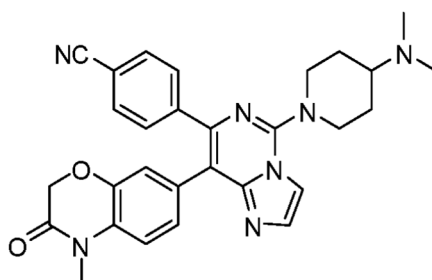
40 [0393]



[0394] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 1-[5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina-2-ilo]pirrolidina-2-ona (*JPM2 Pharma, Cat N° JPM2-00-744*) reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{31}N_8O$ (M+H)⁺: m/z = 507,2; encontrado 507,2. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,42 - 4,29 (m, 2H), 4,12 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,68 - 3,54 (m, 1H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,69 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,23 - 2,03 (m, 4H).

Ejemplo 51 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(4-metilo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

65 [0395]

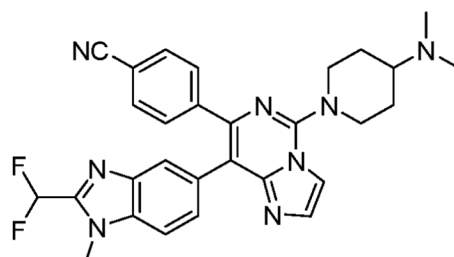


[0396] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 4-metilo-7-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-2H-1,4-benzoxazina-3(4H)-ona (preparado en el *Ejemplo 15, Paso 1*) reemplazar 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep. (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{30}N_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 508,2; encontrado 508,2. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,39 - 4,30 (m, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 2H).

Ejemplo 52

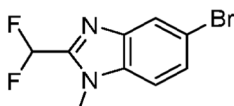
4-{8-[2-(difluorometilo)-1-metilo-1H-benzimidazol-5-ilo]-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonitrilo

[0397]



Paso 1: 5-bromo-2-(difluorometilo)-1-metilo-1H-benzimidazol

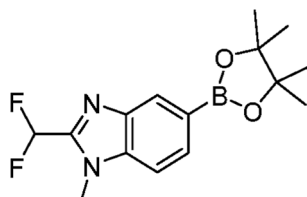
[0398]



[0399] Una mezcla de 4-bromo-N1-metilbenzo-1,2 La diamina (*Bloques combinados, Cat N° AN-3666*: 0,5 g, 2,5 mmol), ácido difluoroacético (0,79 ml) y algunas gotas de ácido clorhídrico concentrado se agitó a 120°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_9H_8BrF_2N_2$ (M+H)⁺: m/z = 261,0; encontrado 261,0.

Paso 2: 2-(difluorometilo)-1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-benzimidazol

[0400]



5

10 **[0401]** Una mezcla de 5-bromo-2-(difluorometilo)-1-metilo-1H-benzimidazol (0,59 g, 2,2 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-
 octametilo-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (860 mg, 3,4 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
 15 complejado con diclorometano (1:1) (90 mg, 0,1 mmol) y acetato de potasio (660 mg, 6,8 mmol) en 1,4-dioxano (20
 ml) se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 90°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente,
 la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de sílice
 eluyendo con 0 a 15% de AcOEt en hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₅H₂₀BF₂N₂O₂
 (M+H)⁺: m/z = 309,2; encontrado 309,2.

*Paso 3: 4-{8-[2-(difluorometilo)-1-metilo-1H-benzimidazol-5-ilo]-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-
 c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo*

20

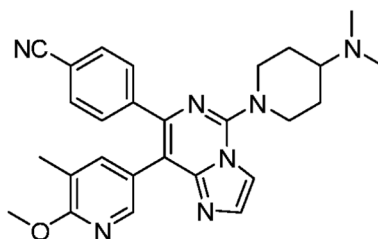
[0402] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 2-
 (difluorometilo)-1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3, 2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-benzimidazol reemplazando 1-metilo-5-
 (4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó
 25 por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado
 para C₂₉H₂₉F₂N₈ (M+H)⁺: m/z = 527,2; encontrado 527,2. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,96
 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 4H), 7,36 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H),
 7,17 (t, J = 52,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,36 -
 2,26 (m, 2H), 2,19 - 2,06 (m, 2H).

25

30 **Ejemplo 53**

**4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(6-metoxi-5-metilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-
 ilo]benzonitrilo**

35 **[0403]**



40

45

[0404] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con (6-metoxi-
 5-metilpiridina-3-ilo)ácido borónico (*Bloques combinados, Cat N° BB-6068*) sustituyendo 1-metilo-5-(4,4,5,5-
 tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por
 50 HPLC prep. (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para
 C₂₇H₃₀N₇O (M+H)⁺: m/z = 468,2; encontrado 468,2.

Ejemplo 54

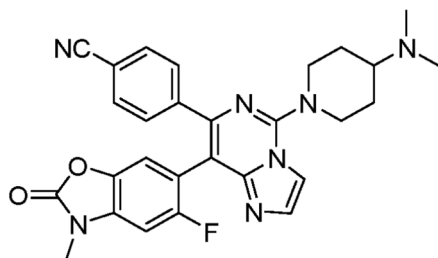
**4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(5-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-
 c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo**

55

[0405]

60

65

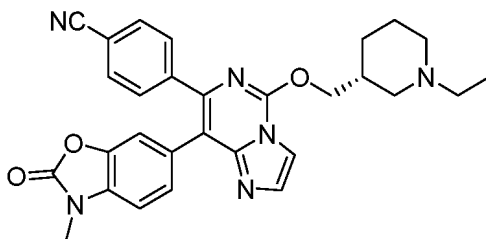


[0406] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 5-fluoro-3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (Preparado en el *Ejemplo 45*, Paso 3) reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el Paso 2. La mezcla resultante fue purificado por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{27}FN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 512,2; encontrado 512,2.

Ejemplo 55

4-[5-[[3(R)-1-etilpiperidina-3-ilo]metoxi]-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0407]

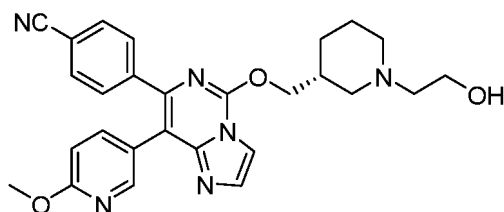


[0408] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 29* con 3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (preparado en el *Ejemplo 7*, Paso 2) reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el Paso 1. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep. (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{29}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 509,2; encontrado 509,3.

Ejemplo 56

4-[5-[[3(R)-1-(2-hidroxietilo)piperidina-3-ilo]metoxi]-8-(6-metoxipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0409]



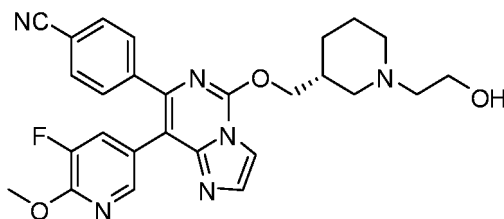
[0410] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34* con ácido (6-metoxipiridina-3-ilo)ácido borónico (*Aldrich*, Cat N° 637610) reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{29}N_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 485,2; encontrado 485,2.

Ejemplo 57

4-(8-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)-5-[[3(R)-1-(2-hidroxietilo)piperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0411]

5



10 **[0412]** Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 34* con 3-fluoro-2-metoxipiridina-5-ácido borónico (*Bloques combinados, Cat N° BB-8460*) reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{28}FN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 503,2; encontrado 503,2.

15

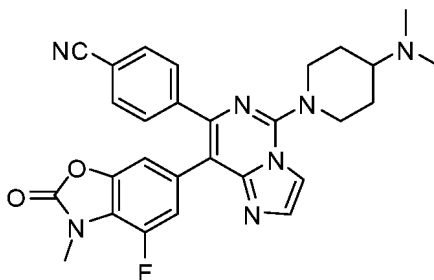
Ejemplo 58

20 **4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(4-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo**

20

[0413]

25



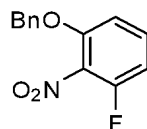
30

35 *Paso 1: 1-(benciloxi)-3-fluoro-2-nitrobenzenceno*

35

[0414]

40



45 **[0415]** Una mezcla de 1,3-difluoro-2-nitrobenzenceno (1 g, 6 mmol), alcohol bencilico (0,81 ml, 7,8 mmol), carbonato de potasio (1,79 g, 13,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 20% en hexanos para dar el producto deseado.

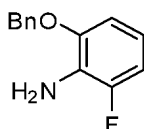
50

Paso 2: 2-(benciloxi)-6-fluoroanilina

[0416]

55

60



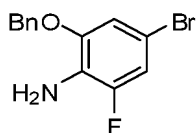
65 **[0417]** Una mezcla de 1-(benciloxi)-3-fluoro-2-nitrobenzenceno (2 g, 8 mmol), dicloruro de estaño (4 g, 20 mmol), se calentó a reflujo cloruro de hidrógeno (1 M en agua, 4,8 ml, 4,8 mmol) en etanol (25 ml) durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y agua, luego se ajustó a básico con NaOH. El precipitado se filtró y la fase orgánica se separó, después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 20% en

hexanos para dar el producto deseado. LCMS calculada para $C_{13}H_{13}FNO$ ($M+H$)⁺: $m/z = 218,1$; encontrado 218,1.

Paso 3: 2-(benciloxi)-4-bromo-6-fluoroanilina

5 **[0418]**

10

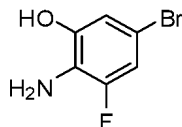


15 **[0419]** Se añadió bromo (0,20 ml, 3,8 mmol) a una mezcla de 2-(benciloxi)-6-fluoroanilina (650 mg, 3,0 mmol) en metanol (2,27 ml) y ácido acético (0,76 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 4 h, luego se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y luego se lavó con IN NaOH, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_{13}H_{12}BrFNO$ ($M+H$)⁺: $m/z = 296,0$; encontrado 296,0.

20 *Paso 4: 2-amino-5-bromo-3-fluorofenol*

[0420]

25

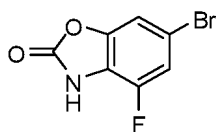


30 **[0421]** A una solución de 2-(benciloxi)-4-bromo-6-fluoroanilina (900 mg, 3 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 mL) Se añadió dióxido de platino (55 mg, 0,24 mmol). La mezcla resultante se purgó con H_2 , después se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo 1 atm de H_2 . La mezcla de reacción se filtró y luego se concentró. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para C_6H_6BrFNO ($M+H$)⁺: $m/z = 206,0$; encontrado 206,0.

35 *Paso 5: 6-bromo-4-fluoro-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona*

[0422]

40



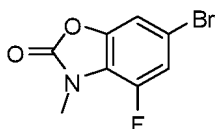
45

50 **[0423]** Se disolvió 2-amino-5-bromo-3-fluorofenol (0,2 g, 1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C, luego se añadió trietilamina (0,68 ml, 4,8 mmol), seguido de trifosgeno (0,34 g, 1,2 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, luego se añadió hidróxido de sodio 1,0 M en agua (1,9 ml, 1,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 6: 6-bromo-4-fluoro-3-metilo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

55 **[0424]**

60



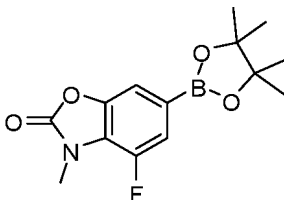
65

[0425] Una mezcla de 6-bromo-4-fluoro-1,3-benzoxazol- Se calentó 2 (3H)-ona (producto bruto del Paso 5), carbonato

de potasio (0,3 g, 2 mmol) y yoduro de metilo (0,1 ml, 2 mmol) en acetona (3 ml) a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 25% en hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₈H₆BrFNO (M+H)⁺: m/z = 246,0; encontrado 245,9.

Paso 7: 4-fluoro-3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

[0426]



[0427] Una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (1:1) (10 mg, 0,02 mmol), 6-bromo-4-fluoro-3-metilo-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (90 mg, 0,4 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (140 mg, 0,55 mmol) y acetato de potasio (100 mg, 1 mmol) en 1,4-Dioxano (3 ml) se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 25% en hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₄H₁₈BFNO₄ (M+H)⁺: m/z = 294,1; encontrado 294,1.

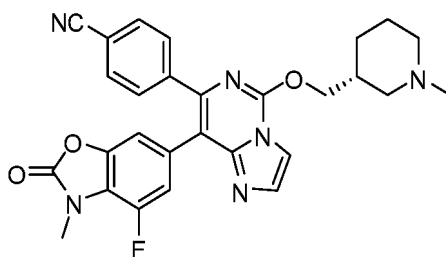
Paso 8: 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(4-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-yl)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0428] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 4-fluoro-3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₈H₂₇FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 512,2; encontrado 512,2.

Ejemplo 59

4-(8-(4-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0429]

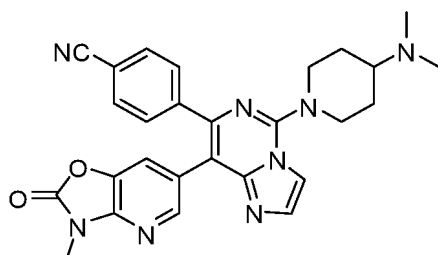


[0430] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 4-fluoro-3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (preparado en el *Ejemplo 58*, Paso 7) reemplazando (4-metilfenilo)ácido borónico ácido en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₈H₂₆FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 513,2; encontrado 513,2.

Ejemplo 60

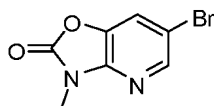
4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0431]



Paso 1: 6-bromo-3-metilo[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-2(3H)-ona

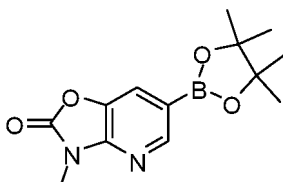
[0432]



[0433] A una solución de 6-bromo[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-2(3H)-ona (ArkPharm, Cat. nº AK-24539: 0,394 g, 1,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a -40°C se añadió hidruro de sodio (60% en peso en aceite mineral, 290 mg, 7,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a -40°C durante 1 hora y luego se añadió yoduro de metilo (1,14 ml, 18,3 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante otras 2 horas, luego se calentó a 0°C y se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con EtOAc, luego DCM/iPrOH (2: 1). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS calculado para $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 229,0$; encontrado 229,0.

Paso 2: 3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-2(3H)-ona

[0434]



[0435] Una mezcla de 6-bromo-3-metilo[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-2(3H)-ona (0,15 g, 0,66 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (250 mg, 0,98 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (30 mg, 0,03 mmol) y acetato de potasio (190 mg, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se purgó con nitrógeno luego se calienta a 90°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 5 % de MeOH en DCM para dar el producto deseado. LC-MS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 277,1$; encontrado 277,1.

Paso 3: 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

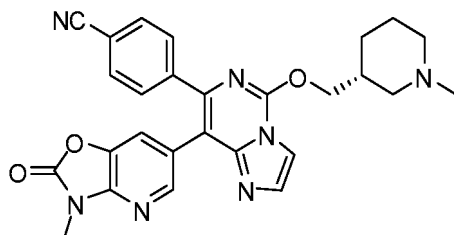
[0436] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 37 con 3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-2(3H)-ona reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el Paso 2. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 495,2$; encontrado 495,2.

Ejemplo 61

4-(8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-6-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0437]

5



10

15

[0438] Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 3-metilo-6-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-2(3H)-ona (preparada en el *Ejemplo 60*, Paso 2) reemplazando el ácido (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{26}N_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 496,2; encontrado 496,2.

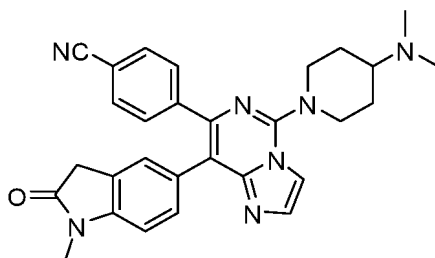
Ejemplo 62

20

4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0439]

25



30

35

40

[0440] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3, 2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (*Ejemplo 6*, Paso 1) reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3, 2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por prepHPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como el Sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{29}H_{30}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 492,3; encontrado 492,2.

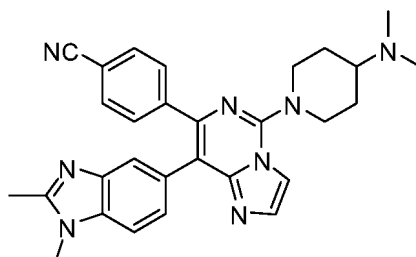
Ejemplo 63

45

4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1,2-dimetilo-1H-benzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0441]

50



55

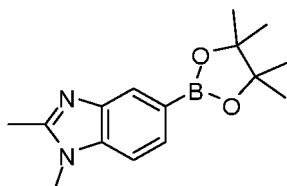
60

Paso 1: 1,2-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-benzimidazol

[0442]

65

5



10

[0443] Una mezcla de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (1:1) (40 mg, 0,04 mmol), 5-bromo-1,2-dimetilo-1H-benzimidazol (200 mg, 0,9 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametilo-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (340 mg, 1,3 mmol) y acetato de potasio (300 mg, 3 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) se purgó con nitrógeno y luego se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con 0 a 30% de MeOH en DCM para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₅H₂₂BN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 273,2; encontrado 273,2.

15

Paso 2: 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1,2-dimetilo-1H-benzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

20

[0444] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 1,2-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-benzimidazol reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₉H₃₁N₈ (M+H)⁺: m/z = 491,3; encontrado 491,3.

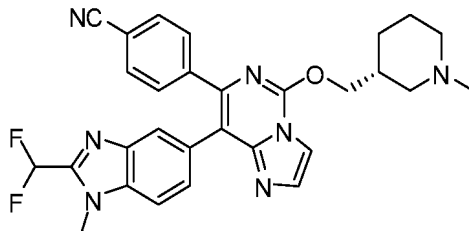
25

Ejemplo 64

4-(8-[2-(difluorometilo)-1-metilo-1H-benzimidazol-5-ilo]-5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

30

[0445]



35

40

[0446] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 2-(difluorometilo)-1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-benzimidazol (preparado en el *Ejemplo 52*, *Paso 2*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₉H₂₈F₂N₇O (M+H)⁺: m/z = 528,2; encontrado 528,2.

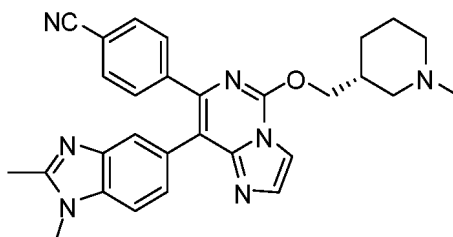
45

Ejemplo 65

4-(8-(1,2-dimetilo-1H-benzimidazol-5-ilo)-5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

50

[0447]



55

60

[0448] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 1,2-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-benzimidazol (preparado en el *Ejemplo 63*, *paso 1*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₉H₃₀N₇O (M+H)⁺:

65

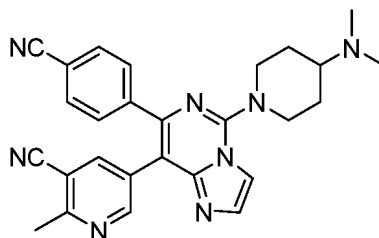
m/z = 492,3; encontrado 492,2.

Ejemplo 66

5 **5-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}-2-metilnicotinonitrilo**

[0449]

10

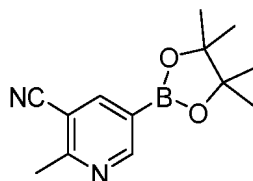


15

Paso 1: 2-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)nicotinonitrilo

[0450]

20



25

[0451] Una mezcla de 5-bromo-2-metilnicotinonitrilo (*Combi- Bloques, Cat N° PY-1861*: 100 mg, 0,50 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametilo-[2,2]bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (140 mg, 0,55 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) complejado con diclorometano (1:1) (20 mg, 0,02 mmol) y acetato de potasio (150 mg, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 90°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de AcOEt en hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₃H₁₈BN₂O₂ (M+H)⁺: m/z = 245,2; encontrado 245,2.

35

Paso 2: 5-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}-2-metilnicotinonitrilo

[0452] Este el compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 2-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)nicotinonitrilo reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₇H₂₇N₈ (M+H)⁺: m/z = 463,2; encontrado 463,2.

40

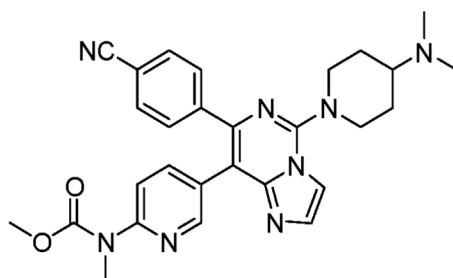
Ejemplo 67

45

Metilo (5-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}piridina-2-ilo)metilcarbamato

[0453]

50



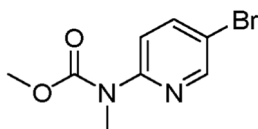
55

60

Paso 1: metilo (5-bromopiridina-2-ilo)metilcarbamato

[0454]

65



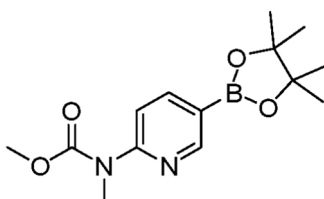
5

[0455] A una solución de 5-bromo-N-metilo-piridina-2-amina (*Bloques combinados, Cat N° PY-1235*: 138 mg, 0,738 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió carbonato de cesio (288 mg, 0,885 mmol) y cloroformiato de metilo (285 μL , 3,69 mmol). La mezcla resultante se calentó durante 12 ha 50°C, luego se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró. El producto bruto se usó sin purificación adicional. LC-MS calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 245,0; encontrado 245,0.

Paso 2: metilo metilo[5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina-2-ilo]carbamato

15 [0456]

20



[0457] Este compuesto se preparó usando similar procedimientos como se describe para el *Ejemplo 6, Paso 1* con metilo (5-bromopiridina-2-ilo)metilcarbamato reemplazando 5-bromo-1-metilo-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y luego se concentró. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: metilo (5-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}piridina-2-ilo)metilcarbamato

[0458] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con metilo metilo [5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina-2-ilo]carbamato reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z = 511,3; encontrado 511,2.

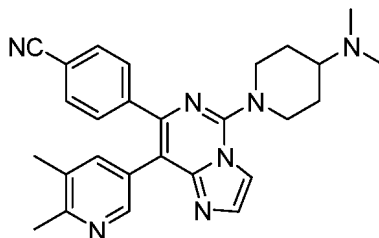
Ejemplo 68

40

4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(5,6-dimetilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0459]

45



50

55

[0460] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 37* con 2,3-dimetilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina (*Bloques combinados, Cat N° FM-6236*) reemplazando 1-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina en el *Paso 2*. La mezcla resultante se purificó por prepHPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_7$ (M+H)⁺: m/z = 452,3; encontrado 452,2.

60

Ejemplo 69

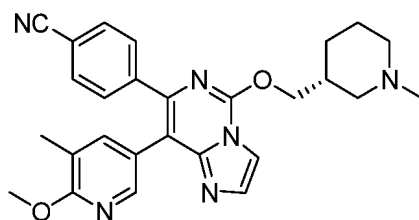
65

4-(8-(6-metoxi-5-metilpiridina-3-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0461]

5

10



15

[0462] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con (6-metoxi-5-metilpiridina-3-ilo)ácido borónico (*Aurum Pharmatech, Cat N° A-3579*) reemplazando (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC preparativa (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{29}N_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 469,2; encontrado 469,2.

Ejemplo 70

20

-2-ilo)nicotinonitrilo (*Ejemplo 66, Paso 1*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{27}H_{26}N_7O$ (M+H)⁺: m/z = 464,2; encontrado 464,2.

Ejemplo 71

25

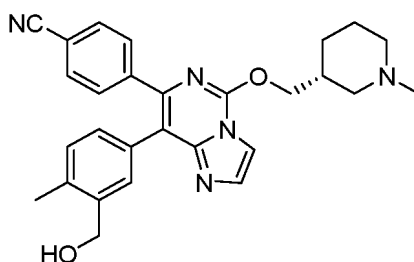
4-(8-[3-(hidroximetilo)-4-metilfenil]-5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0465]

30

35

40



45

[0466] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con [2-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]metanol (*Bloques combinados, Cat N° FM-2080*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por prep-HPLC (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{30}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 468,2; encontrado 468,2.

Ejemplo 72

50

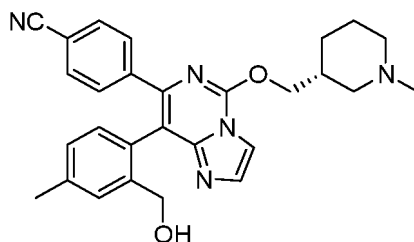
4-(8-[2-(hidroximetilo)-4-metilfenil]-5-[[3(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo

[0467]

55

60

65



[0468] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con [2-

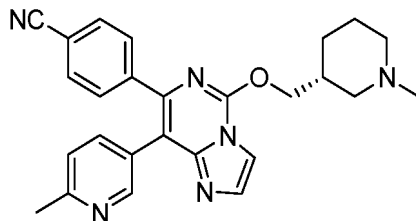
(hidroximetilo)-4-metilfenilo]ácido borónico (*Bloques combinados, Cat N° 21-2055*) reemplazando (4-metilfenilo) ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{28}H_{30}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 468,2; encontrado 468,2.

5 Ejemplo 73

4-[5-[[3R]-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]-8-(6-metilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

[0469]

10



15

20

[0470] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 2-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina (*Bloques combinados, Cat N° PN-5068*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{26}H_{27}N_6O$ (M+H)⁺: m/z = 439,2; encontrado 439,2.

25

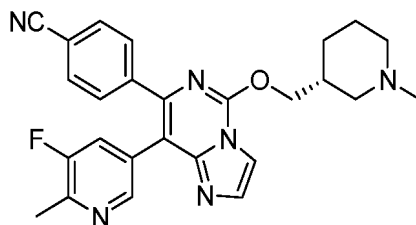
Ejemplo 74

4-(8-(5-fluoro-6-metilpiridina-3-ilo)-5-[[3R]-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo

30

[0471]

35



40

[0472] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con 3-fluoro-2-metilo-5-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)piridina (*PharmaBlockInc, Cat N° PBS07313*) reemplazando el (4-metilfenilo)ácido borónico en el *Paso 8*. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el deseado producto como la sal de TFA. LC-MS calculado para $C_{26}H_{26}FN_6O$ (M+H)⁺: m/z = 457,2; encontrado 457,2.

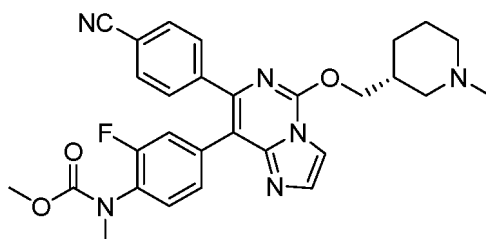
45

50 Ejemplo 75

Metilo [4-(7-(4-cianofenilo)-5-[[3R]-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-fluorofenilo]metilcarbamato

[0473]

60

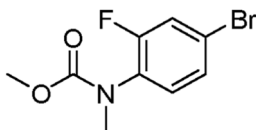


65

Paso 1: metilo (4-bromo-2-fluorofenilo)metilcarbamato

[0474]

5



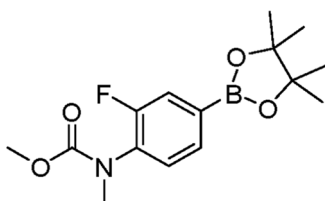
[0475] A una solución de 4-bromo-2-fluoro-N-clorhidrato de metilanilina (*Bloques combinados, Cat N^o HC-3277*: 100 mg, 0,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (220 μ L, 1,2 mmol) en cloruro de metileno (0,3 mL, 5 mmol) se añadió cloroforniato de metilo (38 ml, 0,50 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se inactivó con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 40% de EtOAc en hexanos para dar el producto deseado.

Paso 2: metilo [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]metilcarbamato

[0476]

20

25



[0477] Una mezcla de metilo (4-bromo-2-fluorofenilo)metilcarbamato (58 mg, 0,22 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolano] (62 mg, 0,24 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejado con diclorometano (1:1) (9 mg, 0,01 mmol) y acetato de potasio (65 mg, 0,66 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 90°C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con 0 a 15% de AcOEt en hexanos para dar el producto deseado. LC-MS calculado para C₁₅H₂₂BFNO₄ (M+H)⁺: m/z = 310,2; encontrado 310,2.

Paso 3: metilo [4-(7-(4-cianofenilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-fluorofenilo]metilcarbamato

[0478] Este compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos para el *Ejemplo 1* con metilo [2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetraetil-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo]metilcarbamato que reemplaza el (4-metilfenilo)ácido borónico en el Paso 8. La mezcla resultante se purificó por HPLC prep (pH = 2, acetonitrilo/agua + TFA) para dar el producto deseado como la sal de TFA. LC-MS calculado para C₂₉H₃₀FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z = 529,2; encontrado 529,2.

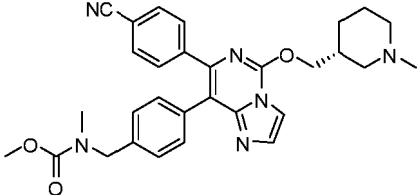
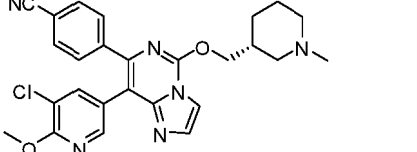
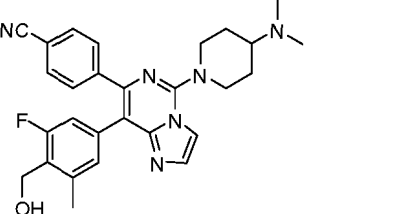
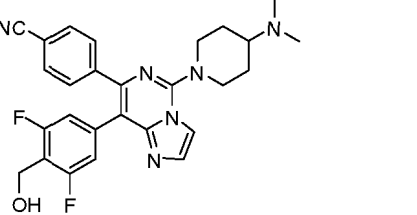
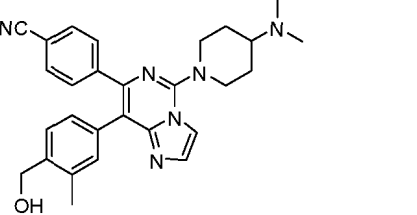
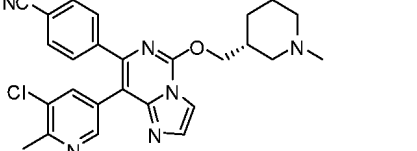
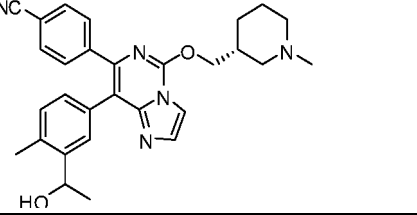
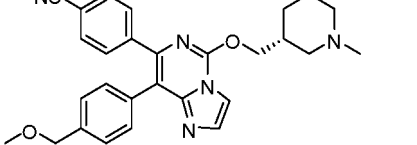
[0479] **Tabla 2.** Los compuestos en la **Tabla 2** se prepararon usando procedimientos análogos como en el **Ejemplo 75** usando los pares de acoplamiento Suzuki apropiados.

| Ejemplo | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ | Sal |
|---------|--|------------|-------------------------|---------|
| 76 | 7-(7-(4-cianofenilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-N,N-dimetilo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-carboxamida | | 553,2 | TFA |
| 77 | 4-(8-(1-metilo-2,3-dihidro-1H pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzotrilo | | 480,2 | Ninguna |

(Continuación)

| Ejemplo | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ | Sal |
|----------|--|------------|-------------------------|-----|
| 5 78 | 4-[5-[[[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]-8-(8-metilo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzocitrilo | | 494,3 | TFA |
| 10 79 | 4-(8-(1-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-ilo)-5-[[[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzocitrilo | | 507,2 | TFA |
| 15 80 | 4-(8-[3-fluoro-4-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]-5-[[[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzocitrilo | | 541,2 | TFA |
| 20 81 | 4-[5-[[[(3R)-1-(2-cianoetilo)piperidina-3-ilo]metoxi]-8-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzocitrilo | | 512,2 | TFA |
| 25 82 | 4-[8-[6-(dimetilamino)-5-fluoropiridina-3-ilo]-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzocitrilo | | 485,3 | TFA |
| 30 83 | 4-[5-[[[(3R)-1-(2-cianoetilo)piperidina-3-ilo]metoxi]-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzocitrilo | | 534,2 | TFA |
| 35 84 | N-[4-(7-(4-cianofenilo)-5-[[[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-fluorobencilo]-N metilmetanosulfonamida | | 563,2 | TFA |
| 40 85 | N-[4-(7-(4-cianofenilo)-5-[[[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-fluorobencilo]-N,N',N'-trimetilurea | | 556,2 | TFA |
| 45 86 | N-[4-(7-(4-cianofenilo)-5-[[[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo]bencilo]-N,N',N'-trimetilurea | | 538,2 | TFA |

(Continuación)

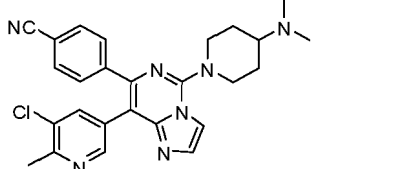
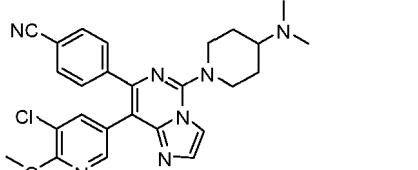
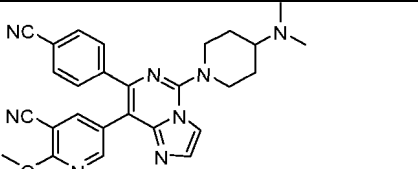
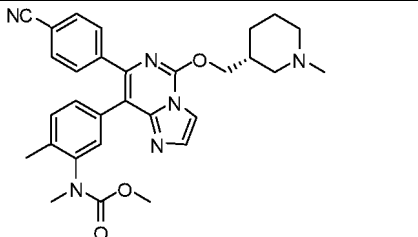
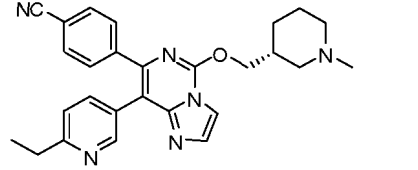
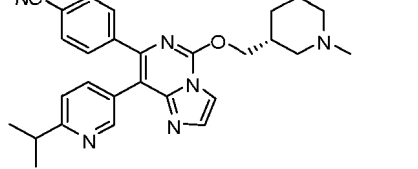
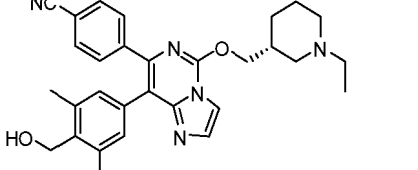
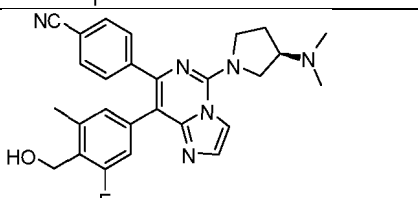
| Ejemplo | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ | Sal |
|--------------------|---|--|-------------------------|-----|
| 5 87 | metilo [4-(7-(4-cianofenilo)-5- {[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo] meflioxi]imidazo[1,2- c]pirimidina-8- ilo)encilo]metilcarbamato |  | 525,2 | TFA |
| 10 88 | 4-(8-(5-cloro-6-metoxipiridina-3- ilo)-5-{[(3R)-1-metilpiperidina-3- ilo]meflioxi]imidazo[1,2- c]pirimidina-7-ilo)benzotrilo |  | 489,2 | TFA |
| 15 20 89 | 4-{5-[4-(dimetilamino)piperidina- 1-ilo]-8-[3-fluoro-4- (hidroximetilo)-5- metilfenilo]imidazo[1,2- c]pirimidina-7-ilo}benzotrilo |  | 485,2 | TFA |
| 25 30 90 | 4-{8-[3,5-difluoro-4- (hidroximetilo)fenilo]-5-[4- (dimetilamino)piperidina-1- ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7- ilo}benzotrilo |  | 489,2 | TFA |
| 35 40 91 | 4-{5-[4-(dimetilamino)piperidina- 1-ilo]-8-[4-(hidroximetilo)-3- metilfenilo]imidazo[1,2- c]pirimidina-7-ilo}benzotrilo |  | 467,2 | TFA |
| 45 50 92 | 4-(8-(5-cloro-6-metilpiridina-3- ilo)-5-{[(3R)-1-metilpiperidina-3- ilo]metoxi]imidazo[1,2- c]pirimidina-7-ilo)benzotrilo |  | 473,2 | TFA |
| 55 60 93 | 4-(8-[3-(1-hidroxietilo)-4- metilfenilo]-5-{[(3R)-1- metilpiperidina-3- ilo]metoxi]imidazo[1,2- c]pirimidina-7-ilo)benzotrilo |  | 482,2 | TFA |
| 65 94 | 4-(8-[4-(metoximetilo)fenilo]-5- {[(3R)-1-metilpiperidina-3- ilo]metoxi]imidazo[1,2- c]pirimidina-7-ilo)benzotrilo |  | 468,2 | TFA |

(Continuación)

| Ejemplo | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ | Sal |
|-----------------|--|------------|-------------------------|---------|
| 5 95 | 4-(8-[2-fluoro-4-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzotrilo | | 541,3 | Ninguna |
| 10 96 | 5-(7-(4-cianofenilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-metilbenzotrilo | | 463,2 | TFA |
| 15 20 97 | N-(4-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo]-2-fluorobencil)-N,N',N'-trimetilurea | | 555,2 | TFA |
| 25 30 98 | 4-{5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-[3-fluoro-4-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzotrilo | | 540,2 | TFA |
| 35 40 99 | 4-{5-[(3R)-1-etilpiperidina-3-ilo]metoxi)-8-[3-(hidroximetilo)-4-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzotrilo | | 482,2 | TFA |
| 45 50 100 | 4-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo]-8-[3-(hidroximetilo)-4-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzotrilo | | 453,2 | TFA |
| 55 60 101 | 4-(8-[3-cloro-4-(hidroximetilo)fenilo]-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzotrilo | | 488,2 | TFA |
| 65 102 | 4-{5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-[3-(hidroximetilo)-4-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzotrilo | | 467,2 | TFA |

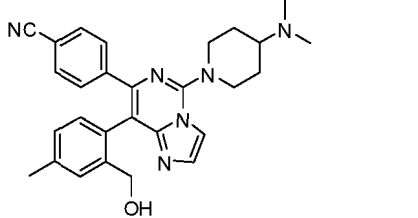
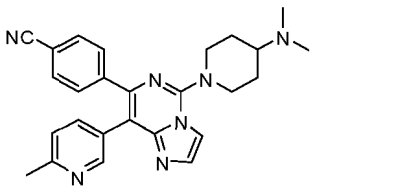
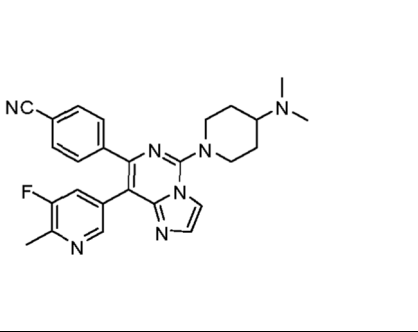
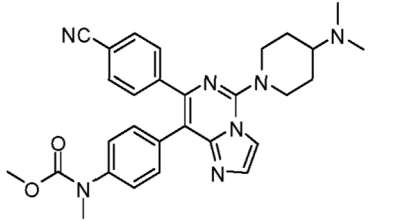
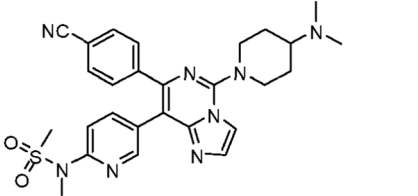
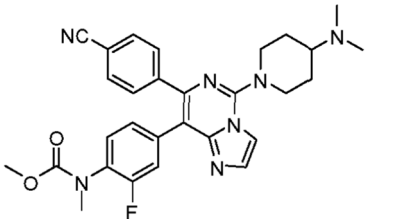
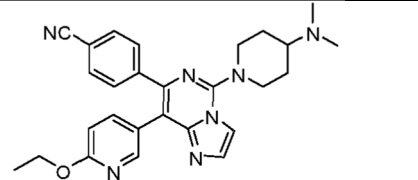
65

(Continuación)

| Ejemplo | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ | Sal |
|------------------------|---|--|-------------------------|---------|
| 5 10 103 | 4-{8-(5-cloro-6-metilpiridina-3-ilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzotrilo |  | 472,2 | TFA |
| 15 104 | 4-{8-(5-cloro-6-metoxipiridina-3-ilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzotrilo |  | 488,2 | TFA |
| 20 105 | 5-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}-2-metoxnicotinitrilo |  | 479,2 | TFA |
| 25 30 106 | metilo [5-(7-(4-cianofenilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-metilfenilo]metilcarbamato |  | 525,2 | TFA |
| 35 40 107 | 4-(8-(6-etilpiridina-3-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)meflioxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzotrilo |  | 453,2 | TFA |
| 45 108 | 4-(8-(6-isopropilpiridina-3-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzotrilo |  | 467,2 | Ninguna |
| 50 109 | 4-{5-(((3R)-1-etilpiperidina-3-ilo)metoxi)-8-[3-fluoro-4-(hidroximetilo)-5-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-yl}benzotrilo |  | 500,2 | TFA |
| 55 60 110 | 4-{5-(((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo)-8-[3-fluoro-4-(hidroximetilo)-5-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-yl}benzotrilo |  | 471,2 | TFA |

65

(Continuación)

| Ejemplo | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ | Sal |
|-----------------------|---|--|-------------------------|-----|
| 5 111 | 4-{5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-[2-(hidroximetilo)-4-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo |  | 467,2 | TFA |
| 15 112 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(6-metilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo |  | 438,2 | TFA |
| 20 25 30 113 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(5-fluoro-6-metilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo ¹ H RMN (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8,14 (m, 2H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 3H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 4,37 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,39 - 3,31 (m, 2H), 2,95 (s, 6H), 2,57 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 2,29 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,09 (m, 2H). |  | 456,2 | TFA |
| 35 40 114 | metilo (4-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}fenilo)metilcarbamato |  | 510,2 | TFA |
| 45 115 | N-(5-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}piridina-2-ilo)-N-metanosulfonamida de metilo |  | 531,2 | TFA |
| 50 55 116 | metilo (4-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}-2-fluorofenilo)metilcarbamato |  | 528,2 | TFA |
| 60 117 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(6-etoxipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo |  | 468,2 | TFA |

65

(Continuación)

| Ejemplo | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ | Sal |
|---------|---|------------|-------------------------|-----|
| 118 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(6-isopropilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 466,2 | TFA |
| 119 | 4-{5-[(3R)-1-etilpiperidin-3-ilo]metoxi}-8-[2-(hidroximetilo)-4-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 482,2 | TFA |
| 120 | 4-{8-(1,3-benzofluazol-5-ilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 480,1 | TFA |
| 121 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H inden-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 479,3 | TFA |
| 122 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H inden-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 479,2 | TFA |
| 123 | 4-(8-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H inden-5-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 480,2 | TFA |
| 124 | 4-(8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H inden-5-ilo)-5-[(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]mefloxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 480,2 | TFA |
| 125 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 477,2 | TFA |
| 126 | 4-{5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-quinoxalina-6-ilo}imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 475,2 | TFA |

(Continuación)

| Ejemplo | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ | Sal |
|-------------------------|---|------------|-------------------------|-----|
| 5 10 127 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(4-fluoro-1,3-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 525,2 | TFA |
| 15 20 128 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(7-fluoro-1,3-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 525,2 | TFA |
| 25 129 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(6-fluoro-1,3-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 525,2 | TFA |
| 30 35 130 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 506,2 | TFA |
| 40 131 | 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 506,2 | TFA |
| 45 132 | 4-[8-[5-(difluorometilo)-6-metilpiridina-3-ilo]-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 488,2 | TFA |
| 50 55 133 | 4-[5-(((3R)-1-((2R)-2-hidroxiopropil)piperidina-3-ilo) metoxi)-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 539,2 | TFA |
| 60 134 | 4-[5-(((3R)-1-((2S)-2-hidroxiopropil)piperidina-3-ilo) metoxi)-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 539,2 | TFA |

65

(Continuación)

| Ejemplo | Nombre/ ¹ H RMN | Estructura | LCMS (M+H) ⁺ | Sal |
|---------|---|------------|-------------------------|-----|
| 135 | 4-[5-(((3R)-1-(2-hidroxi-2-metilpropilo)piperidina-3-ilo)metoxi)-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 553,2 | TFA |
| 136 | 4-[5-(((3R)-1-((2R)-2-hidroxi-propil)piperidina-3-ilo)metoxi)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 523,2 | TFA |
| 137 | 4-[5-(((3R)-1-((2S)-2-hidroxi-propil)piperidina-3-ilo)metoxi)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 523,2 | TFA |
| 138 | 4-[5-(((3R)-1-(2-hidroxi-2-metilpropilo)piperidina-3-ilo)metoxi)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo | | 537,2 | TFA |

Ejemplo A: Ensayo bioquímico de histona desmetilasa LSD1

[0479] Ensayo de desmetilasa LANCE LSD1/KDM1A- 10 μ L de enzima LSD-1 1 nM (ENZO BML-SE544-0050) en el tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, Tween-20 al 0,01%, NaCl 25 mM, DTT 5 mM) se preincubaron durante 1 hora a 25°C con 0,8 μ L de compuesto/DMSO punteado en negro 384 pocillos placas de poliestireno. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de 10 μ L de tampón de ensayo que contiene 0,4 μ M sustrato peptídico de histona H3 marcada con biotina M: ART-K(Mel)-QTARKSTGGKAPRKQLAGGK (Biotina) SEQ ID NO: 1 (AnaSpec 64355) y se incubaron durante 1 hora a 25°C. Las reacciones se detuvieron mediante la adición de 10 μ L 1X LANCE Detection Buffer (PerkinElmer CR97-100) suplementado con 1,5 nM anticuerpo H3K4 Eu-anti-no modificado (PerkinElmer TRF0404) y 225 nM LANCE Ultra Streptavidin (PerkinElmer TRF102) junto con 0,9 mM Tranilcipromina-HCl (Millipore 616431). Después de detener las reacciones, las placas se incubaron durante 30 minutos y se leyeron en un lector de placas PHERAstar FS (BMG Labtech). Los datos de CI_{50} para los compuestos de ejemplo se proporcionan en la Tabla 1 (el símbolo "+" se refiere a $CI_{50} \leq 50$ nM; "++" se refiere a $CI_{50} > 50$ nM y ≤ 500 nM; "+++" se refiere a $CI_{50} > 500$ nM y ≤ 1000 nM).

Tabla 1

| Ejemplo N° | CI_{50} (nM) |
|------------|----------------|
| 1 | + |
| 2 | ++ |
| 3 | + |
| 4 | + |
| 5 | + |
| 6 | ++ |
| 7 | + |
| 8 | + |
| 9 | + |
| 10 | + |
| 11 | ++ |
| 12 | ++ |

ES 2 757 948 T3

(continuación)

| | Ejemplo N° | Cl₅₀ (nM) |
|----|-------------------|-----------------------------|
| | 13 | + |
| 5 | 14 | + |
| | 15 | ++ |
| | 16 | ++ |
| | 17 | + |
| 10 | 18 | ++ |
| | 19 | + |
| | 20 | + |
| | 21 | ++ |
| | 22 | ++ |
| 15 | 23 | ++ |
| | 24 | + |
| | 25 | ++ |
| | 26 | ++ |
| | 27 | + |
| 20 | 28 | + |
| | 29 | + |
| | 30 | + |
| | 31 | + |
| 25 | 32 | + |
| | 33 | + |
| | 34 | + |
| | 35 | + |
| | 36 | + |
| 30 | 37 | + |
| | 38 | + |
| | 39 | + |
| | 40 | + |
| 35 | 41 | + |
| | 42 | + |
| | 43 | + |
| | 44 | ++ |
| | 45 | + |
| 40 | 46 | + |
| | 47 | + |
| | 48 | ++ |
| | 49 | + |
| 45 | 50 | ++ |
| | 51 | + |
| | 52 | + |
| | 53 | + |
| | 54 | + |
| 50 | 55 | + |
| | 56 | + |
| | 57 | + |
| | 58 | + |
| | 59 | + |
| 55 | 60 | + |
| | 61 | ++ |
| | 62 | + |
| | 63 | + |
| 60 | 64 | + |
| | 65 | + |
| | 66 | ++ |
| | 67 | ++ |
| | 68 | + |
| 65 | 69 | + |
| | 70 | + |

ES 2 757 948 T3

(continuación)

| | Ejemplo Nº | Cl₅₀ (nM) |
|----|-------------------|-----------------------------|
| | 71 | + |
| 5 | 72 | + |
| | 73 | ++ |
| | 74 | ++ |
| | 75 | ++ |
| 10 | 76 | + |
| | 77 | + |
| | 78 | + |
| | 79 | ++ |
| | 80 | + |
| 15 | 81 | ++ |
| | 82 | + |
| | 83 | + |
| | 84 | ++ |
| 20 | 85 | + |
| | 86 | + |
| | 87 | + |
| | 88 | + |
| | 89 | + |
| 25 | 90 | + |
| | 91 | + |
| | 92 | + |
| | 93 | + |
| | 94 | + |
| 30 | 95 | + |
| | 96 | + |
| | 97 | + |
| | 98 | + |
| | 99 | + |
| 35 | 100 | + |
| | 101 | + |
| | 102 | + |
| | 103 | + |
| 40 | 104 | + |
| | 105 | + |
| | 106 | + |
| | 107 | ++ |
| | 108 | ++ |
| 45 | 109 | + |
| | 110 | + |
| | 111 | + |
| | 112 | ++ |
| | 113 | + |
| 50 | 114 | + |
| | 115 | + |
| | 116 | + |
| | 117 | + |
| 55 | 118 | ++ |
| | 119 | ++ |
| | 120 | + |
| | 121 | + |
| | 122 | + |
| 60 | 123 | + |
| | 124 | + |
| | 125 | + |
| | 126 | ++ |
| | 127 | + |
| 65 | 128 | + |

(continuación)

| Ejemplo Nº | Cl ₅₀ (nM) |
|------------|-----------------------|
| 129 | + |
| 130 | + |
| 131 | ++ |
| 132 | ++ |
| 133 | ++ |
| 134 | + |
| 135 | ++ |
| 136 | ++ |
| 137 | + |
| 138 | ++ |

LISTA DE SECUENCIAS

[0480]

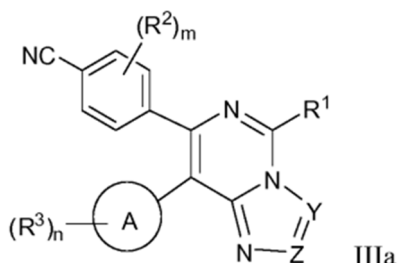
- 20 <110> Incyte Corporation
- <120> COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS COMO INHIBIDORES LSD1
- 25 <130> 20443-0401WO1
- <150> US 62/183,906
- <151 > 2015-06-24
- 30 <150> US 62/142,717
- <151> 2015-04-03
- <160> 1
- 35 <170> FastSEQ para Windows Versión 4,0
- <210> 1
- <211> 24
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> péptido sintético
- 45 <220>
- <221> METILACIÓN
- <222> 4
- 50 <400> 1
- Ala Arg Thr Lys Gln Thr Ala Arg Lys Ser Thr Gly Gly Lys Ala Pro
- 1 5 10 15
- 55 Arg Lys Gln Leu Ala Gly Gly Lys
- 20

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula IIIa



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

el anillo A es C₆₋₁₀ arilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros, en donde el heteroarilo de 5 a 10 miembros o el heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros del anillo A tienen cada uno al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 anillos que forman heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde N o S está opcionalmente oxidado;

y en el que un átomo de carbono formando un anillo de C₃₋₁₀ cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo;

Y es CR⁴;

Z es CR⁵;

R¹ es H, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalcoxi, NHOH, NHOC₁₋₆ alquilo, Cy¹, CN, O^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)R^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1}, S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, -L¹-R⁶ o -L²-NR⁷R⁸;

en el que dichos C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo y C₂₋₆ alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy¹, halo, CN, OH, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})R^{b1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

L¹ es un enlace, -O-, -NR⁹-, -C(O)NH-, -NHC(O)-, C₁₋₄ alquileno;

en donde R⁹ es H, alquilo C₁₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆ o -C(O)OC₁₋₆ alquilo;

L² es un enlace, -C(O)-, C₁₋₄ alquileno, -OC₁₋₄ alquileno-, -C₁₋₄ alquileno-O-, -C₁₋₄ alquileno-NR⁹-, o -NR⁹-alquileno C₁₋₄;

R², en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, OH, CN, halo, NH₂, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, NHC₁₋₄ alquilo, N(C₁₋₄ alquilo)₂ y C₁₋₄ alquilitio;

R³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, Cy², halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo y C₂₋₆ alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², halo, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, OC(O)R^{b2}, OC(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} y S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

o dos sustituyentes R³ adyacentes en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros, un anillo cicloalquilo C₃₋₆ fusionado o un heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros anillo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^A seleccionados independientemente, en el que un anillo de carbono del anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros o anillo de cicloalquilo fusionado C₃₋₆ está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo;

alternativamente, dos sustituyentes R^A unidos al mismo carbono del anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros o anillo cicloalquilo C₃₋₆ fusionado tomados juntos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente de H, Cy³, halo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, OC(O)R^{b3}, OC(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} y S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

en el que dicho C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo y C₂₋₆ alquinilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2,

- o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy^3 , halo, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;
- 5 R^6 es heteroarilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros- C_{1-4} alquilo, heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros o heterocicloalquilo- C_{1-4} alquilo de 4 a 10 miembros, cada uno que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^A seleccionados independientemente;
- 10 R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y S además del átomo de nitrógeno conectado a R^7 y R^8 , en el que un átomo de carbono formando un anillo del grupo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un grupo oxo, y en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^B independientemente seleccionados;
- 15 cada R^A se selecciona independientemente de H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, Cy^2 , C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-4} alquilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-4} alquilo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, Cy^3 , C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-4} alquilo, y heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-4} alquilo están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, CN, NO_2 , O^3 , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;
- 20 cada R^B se selecciona independientemente entre H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} haloalcoxi, Cy^3 , C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-4} alquilo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-4} alquilo, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, en el que dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, Cy^4 , C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo, heteroarilo de 5-10 miembros- C_{1-4} alquilo y heterocicloalquilo de 4-10 miembros- C_{1-4} alquilo están cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} haloalquilo, CN, NO_2 , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;
- 30 cada Cy^1 , Cy^2 , Cy^3 y Cy^4 se selecciona independientemente de C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy} ;
- 40 cada R^{Cy} se selecciona independientemente de H, halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, fenilo, C_{3-7} cicloalquilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-6 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros)- C_{1-4} alquilo-, oxo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, en donde dicho C_{1-4} alquilo, C_{2-6} alqueno, alquino C_{2-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-7} , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros, fenilo- C_{1-4} alquilo, cicloalquilo C_{3-7} , C_{1-4} alquilo, (5-6 miembros heteroarilo)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-7 miembros)- C_{1-4} alquilo son cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-6} alquilo, halo- C_{1-4} alquilo, C_{1-6} cianoalquilo, halo, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ y $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;
- 45 cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , y R^{d1} se selecciona independientemente de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-, en el que dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, alquino C_{2-6} , C_{6-10} arilo, C_{3-10} cicloalquilo, heteroarilo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, C_{6-10} arilo- C_{1-4} alquilo, C_{3-10} cicloalquilo- C_{1-4} alquilo-, (heteroarilo de 5-10 miembros)- C_{1-4} alquilo, y (heterocicloalquilo de 4-10 miembros)- C_{1-4} alquilo-están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente de C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} cianoalquilo, halo, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;
- 50 o cualquier R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de
- 55
- 60
- 65

OC(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(=NR^{e5})R^{b5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}S(O)R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5} y S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

cada R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, y R^{d5} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₂₋₄ alqueno y C₂₋₄ alquino, en el que dicho C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno y C₂₋₄ alquino están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, amino, halo, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilamino, di(C₁₋₄ alquilo) amino, C₁₋₄ haloalquilo, y C₁₋₄ haloalcoxi; cada R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} y R^{e5} se selecciona independientemente de H, C₁₋₄ alquilo y CN;

el subíndice m es 1 o 2;

y el subíndice n es 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y y Z son cada uno CH.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es:

(a) arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, o heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el heteroarilo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo de 4-10 miembros del anillo A cada uno tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados de N, O y S, en donde N o S está opcionalmente oxidado; y en donde un átomo de carbono formador de anillo del heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; o

(b) C₆₋₁₀ arilo; o

(c) fenilo; o

(d) heteroarilo de 5 a 10 miembros; o

(e) piridilo, 1H-indazolilo, 1H-pirrololo[2,3-b]piridinilo, o 1H-benzo[d]imidazolilo; o

(f) piridilo; o

(g) heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros que tiene al menos un átomo de carbono formador de anillo y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos formadores de anillo seleccionados entre N, O y S, en donde N o S está opcionalmente oxidado, y en donde un átomo de carbono formador de anillo está opcionalmente sustituido con oxo para formar un grupo carbonilo; o

(h) 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indolilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazolilo; 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo; 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 3-metilo-2-oxo-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina-7-ilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazolilo; 1H-benzimidazolilo; 2-oxo-2,3-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, o 2,3-dihidro-1-benzofuranylo; o

(i) 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indolilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazolilo; 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo; 3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; o 2,3-dihidro-1-benzofuranilo; o

(j) fenilo; 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina; 2,3-dihidro-1H-pirrololo[2,3-b]piridina-5-ilo; 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-ilo; 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-ilo; piridilo; 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazolilo; 1,3-benzotiazol-5-ilo; 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo; 1H-pirrololo[2,3-b]piridinilo; 8-quinoxalina-6-ilo; 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-ilo; o 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³, en cada aparición, se selecciona independientemente de Cy², C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a2}, C(O)NR^{c2}R^{d2} y NR^{c2}R^{d2}; en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de Cy², C(O)R^{b2} y C(O)NR^{c2}R^{d2}.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

(a) dos sustituyentes R³ adyacentes en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros, un anillo de cicloalquilo fusionado de C₃₋₆, o un anillo de heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^A seleccionados independientemente; en el que un carbono del anillo heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros o anillo cicloalquilo C₃₋₆ fusionado se reemplaza opcionalmente por un grupo carbonilo;

alternativamente, dos sustituyentes R^A unidos al mismo carbono del heterocicloalquilo fusionado de 5 o 6 miembros o cicloalquilo C₃₋₆ fusionado tomados juntos forman un cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros; o

(b) dos sustituyentes R³ adyacentes en el anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo fusionado seleccionado de 1-metilpirrolidina, 4-metilo-3-oxo-morfolina, 1-metilimidazol, 1-metilpiperidina, 1-metilo-2-oxopirrolidina y 1-metilpirazol, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^A.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

(a) R³ es C₁₋₆ alquilo, halo, C₁₋₆ hidroxialquilo, C₁₋₆ haloalquilo, CN, OR^{a2}, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, NR^{c2}C(O)O^{a2}, -(C₁₋₆ alquilo)-NR^{c2}C(O)OR^{a2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, piperazinilmetilo, 4-metilpiperazinilmetilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilcarbonilmetilo, morfolinilmetilo o 3-ciano-1-pirrolidinilo; o

(b) R³ es C₁₋₆ alquilo, CN, OR^{a2}, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, C(O)NRC^{c2}R^{d2} NR^{c2}R^{d2}, piperazinilmetilo, 4-metilpiperazinilmetilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilcarbonilmetilo, morfolinilmetilo o 3-ciano-1-pirrolidinilo; o

(c) R³ es, cada vez que aparece, CN, F, hidroximetilo, (CH₃O)C(O)N(CH₃)-, (CH₃O)C(O)N(CH₃)-metilo, difluorometilo, amino, metilo, metoxi, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, -C(O)N(CH₃)₂, dimetilamino, 4-metilpiperazinilmetilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilcarbonilmetilo, morfolinilmetilo, morfolinoetilo, morfolinoetilo o morfolinoetilo 3-ciano-1-pirrolidinilmetilo; o

(d) R³ es, en cada aparición, CN, metilo, metoxi, 1-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, -C(O)N(CH₃)₂, dimetilamino, 4-metilpiperazinilmetilo, morfolinilo, 4-metilpiperazinilcarbonilmetilo, morfolinilmetilo, morfolinoetilo, o 3-ciano-1-pirrolidinilmetil; o

(e) R³ es, en cada aparición, CN, F, hidroximetilo, (CH₃O)C(O)N(CH₃)-, (CH₃O)C(O)N(CH₃)-metilo, difluorometilo, metilo, metoxi, -C(O)N(CH₃)₂, dimetilamino, morfolinilmetilo, (CH₃)S(O₂)N(CH₃)-metilo, (CH₃)₂NC(O)N(CH₃)-metilo, Cl, 1-hidroxietilo, metoximetilo, isopropilo, etilo, (CH₃)S(O₂)N(CH₃)-, o etoxi.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

(a) R¹ es -L¹-R⁶ o -L²-NR⁷R⁸; o

(b) R¹ es -L²-NR⁷R⁸, en donde L² es un enlace, -C(O)-, -C₁₋₄ alquilen-, -O-C₁₋₄ alquilen-, -C₁₋₄ alquilen-O-, -C₁₋₄ alquilen-NH-, o -NH-C₁₋₄ alquilen-; o

(c) R¹ es OR^{a1}; o

(d) R¹ es OR^{a1}, en el que R^{a1} es alquilo C₁₋₆ sustituido con Cy⁴; o

(e) R¹ es OR^{a1}, en donde R^{a1} es metileno sustituido con Cy⁴; o

(f) R¹ es OR^{a1}, en donde R^{a1} es metileno sustituido con heterocicloalquilo de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{Cy}; o

(g) R¹ es (1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi, (1-etilpiperidina-3-ilo)metoxi, (2-cianoetilpiperidina-3-ilo)metoxi, (2-hidroxietilpiperidina-3-ilo)metoxi, (2-metoxietilpiperidina-3-ilo)metoxi, 4-dimetilaminopiperidina-1-ilo, 3-dimetilaminopirrolidina-1-ilo, 7-metilo-2,7-diazaspiro[4,4]no-2-ilo, o (1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi; o

(h) R¹ es (1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi o (1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi; o

(i) R¹ es (1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi, (1-etilpiperidina-3-ilo)metoxi, (2-cianoetilpiperidina-3-ilo)metoxi, 4-dimetilaminopiperidina-1-ilo, 3-dimetilaminopirrolidina-1-ilo, (2-hidroxipropilpiperidina-3-ilo)metoxi o 2-hidroxipropilpiperidina-3-ilo]metoxi.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es H.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es H.

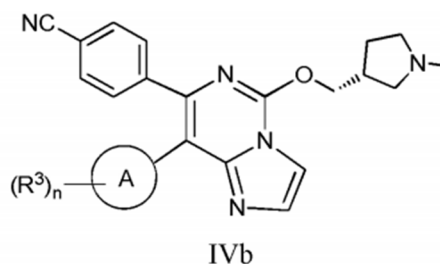
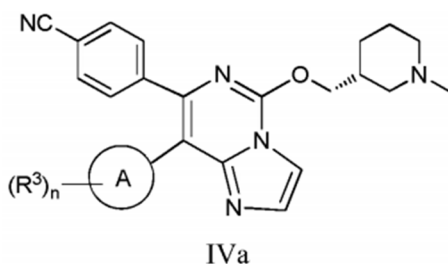
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es H.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 1.

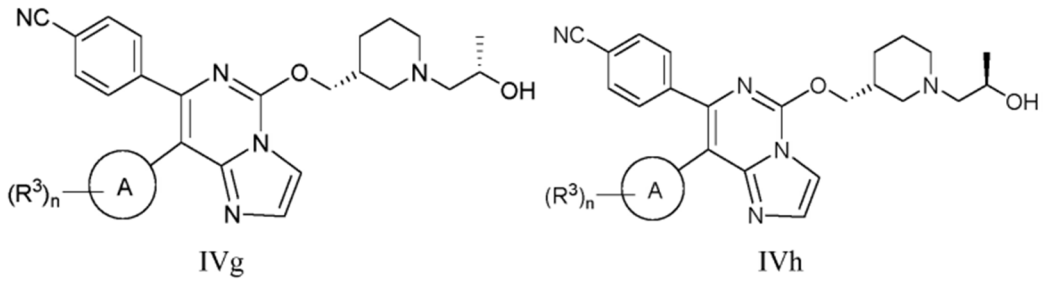
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 12, que tiene:

(a) Fórmula IVa, IVb, IVc, IVd, IVe o IVf:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
 (b) Fórmula IVg, IVh o IVi:

5

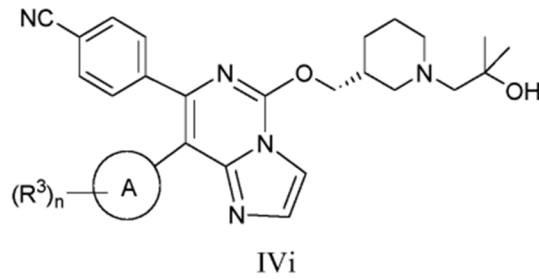


10

15

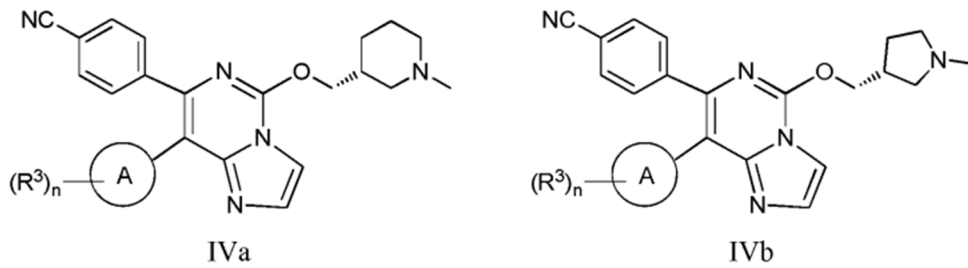
20

25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
 (c) Fórmula IVa o IVb: o

30

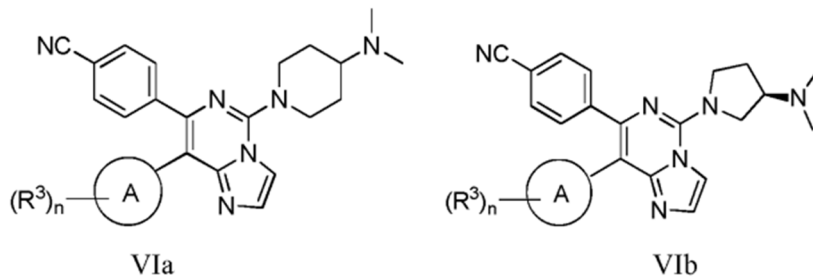


35

40

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
 (d) Fórmula VIa, VIb o VIc:

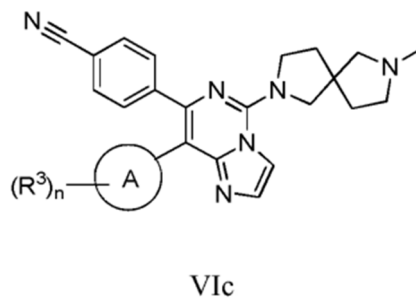
45



50

55

60



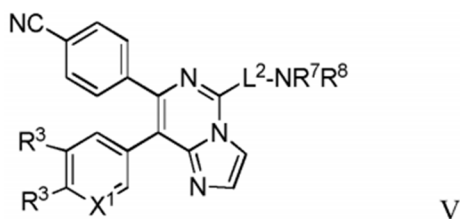
65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula V:

5

10



V

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

15

dos sustituyentes R³ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 miembros fusionado o un anillo de 5 miembros fusionado anillo heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^A seleccionados independientemente, en el que un carbono del anillo del anillo heterocicloalquilo de 5 miembros fusionado está opcionalmente reemplazado por un grupo carbonilo;

20

X¹ es N o CH;

L² es un enlace o alqueno O-C1-4; y

25

R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que tiene 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y S además del átomo de nitrógeno conectado a R⁷ y R⁸, en el que el heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^B seleccionados independientemente.

15. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

30 (a) seleccionado de:

- 4-(8-(4-metilfenilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-(8-(4-metilfenilo)-5-(((3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-(8-(6-metoxipiridina-3-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-(8-[6-(dimetilamino)piridina-3-ilo]-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-[5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)-8-(6-pirrolidina-1-ilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzocitrilo,
 4-(8-(1-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-(8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-(8-(1-metilo-1H-indazol-5-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-(8-[4-[(4-metilpiperazina-1-ilo)metilo]fenilo]-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-(8-[4-[2-(4-metilpiperazina-1-ilo)-2-oxoetil]fenilo]-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-[5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)-8-[4-(2-morfolina-4-iletilo)fenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzocitrilo,
 4-[5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)-8-[4-(morfolina-4-iletilo)fenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzocitrilo,
 (3S)-1-[4-(7-(4-cianofenilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)encilo]pirrolidina-3-carbonitrilo,
 4-(8-(4-metilo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-7-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-(8-(4-metilo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-[5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)-8-[6-(2-oxopirrolidina-1-ilo)piridina-3-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzocitrilo,
 4-(8-(1-metilo-1H-benzimidazol-5-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-(8-(1-metilo-1H-indazol-6-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzocitrilo,
 4-[5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)-8-(1-metilo-1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzocitrilo,

5- (7-(4-cianofenilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-N,N-dimetilo-2,3-dihidro-1-benzofurano-2-carboxamida,
 4-(8-[6-(dimetilamino)piridina-3-ilo]-5-((3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 5 4-[5-((3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi]-8-(6-pirrolidina-1-ilipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-(8-(1-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo)-5-((3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-(8-(4-metilo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazina-7-ilo)-5-((3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 10 4-(8-(1-metilo-1H-benzimidazol-5-ilo)-5-((3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-(8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-5-((3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 15 4-(8-(1-metilo-1H-indazol-5-ilo)-5-((3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo; o

(b) seleccionado de:

20 4-[5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-[5-((3R)-1-etilpiperidina-3-ilo)metoxi]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 25 4-(8-[3-fluoro-4-(hidroximetilo)-5-metilfenilo]-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-(8-[3-fluoro-4-(hidroximetilo)fenilo]-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-(8-[3,5-difluoro-4-(hidroximetilo)fenilo]-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 30 4-[5-((3R)-1-(2-cianoetilo)piperidina-3-ilo)metoxi]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-[5-((3R)-1-(2-hidroxietilo)piperidina-3-ilo)metoxi]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 35 4-(8-[4-(hidroximetilo)-3-metilfenilo]-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-(8-[4-(hidroximetilo)fenilo]-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 40 4-[5-((3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-[5-(7-metilo-2,7-diazaspiro[4,4]non-2-ilo)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 45 4-(7-(4-cianofenilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-fluorobencil]metilcarbamato,
 4-[5-((3R)-1-(2-metoxietilo)piperidina-3-ilo)metoxi]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-(8-(3-amino-1-metilo-1H-indazol-5-ilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 50 4-(8-(3-metilo-2-oxo-3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina-7-ilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-(8-(1,3-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-(8-(5-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 55 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-indazol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(6-metoxipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 60 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-[6-(2-oxopirrolidina-1-ilo)piridina-3-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(4-metilo-3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina-7-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,
 65 4-[8-[2-(difluorometilo)-1-metilo-1H-benzimidazol-5-ilo]-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo,

4-[5-[4-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(6-metoxi-5-metilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(5-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 5 4-[5-[[{(3R)-1-etilpiperidina-3-ilo]metoxi]-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-[5-[[{(3R)-1-(2-hidroxi-etilo)piperidina-3-ilo]metoxi]-8-(6-metoxipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 10 4-(8-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)-5-[[{(3R)-1-(2-hidroxi-etilo)piperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(4-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-(8-(4-fluoro-3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 15 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-(8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridina-6-ilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 20 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1,2-dimetilo-1H-benzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-(8-[2-(difluorometilo)-1-metilo-1H-benzimidazol-5-ilo]-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 25 4-(8-(1,2-dimetilo-1H-benzimidazol-5-ilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 5-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}-2-metilnicotinonitrilo,
 metilo (5-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}piridina-2-ilo)metilcarbamato,
 30 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(5,6-dimetilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-(8-(6-metoxi-5-metilpiridina-3-ilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 5-(7-(4-cianofenilo)-5-[[{(R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-metilnicotinonitrilo,
 35 4-(8-[3-(hidroximetilo)-4-metilfenilo]-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-(8-[2-(hidroximetilo)-4-metilfenilo]-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-[5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]-8-(6-metilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 40 4-(8-(5-fluoro-6-metilpiridina-3-ilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo, y
 metilo [4-(7-(4-cianofenilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-fluorofenilo]metilcarbamato; o

(c) seleccionado de:

45 7-(7-(4-cianofenilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-N,N-dimetilo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-carboxamida,
 4-(8-(1-metilo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-5-ilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 50 4-[5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]-8-(8-metilo-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-(8-(1-metilo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-ilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-(8-[3-fluoro-4-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 55 4-[5-[[{(3R)-1-(2-cianoetilo)piperidina-3-ilo]metoxi]-8-(5-fluoro-6-metoxipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 4-{8-[6-(dimetilamino)-5-fluoropiridina-3-ilo]-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 60 4-[5-[[{(3R)-1-(2-cianoetilo)piperidina-3-ilo]metoxi]-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonitrilo,
 N-[4-(7-(4-cianofenilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-fluorobencilo]-N-metilmetanosulfonamida,
 N-[4-(7-(4-cianofenilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-fluorobencilo]-N,N',N'-trimetilurea,
 65 N-[4-(7-(4-cianofenilo)-5-[[{(3R)-1-metilpiperidina-3-ilo]metoxi]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)encilo]-N,N',N'

trimetilurea,
 metilo [4-(7-(4-cianofenilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)benzilo]metilcarbamato,
 4-(8-(5-cloro-6-metoxipiridina-3-ilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonnitrilo,
 4-{5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-[3-fluoro-4-(idrossimetilo)-5-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonnitrilo,
 4-{8-[3,5-difluoro-4-(idrossimetilo)fenilo]-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonnitrilo,
 4-{5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-[4-(idrossimetilo)-3-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonnitrilo,
 4-(8-(5-cloro-6-metilpiridina-3-ilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonnitrilo,
 4-(8-[3-(1-idrossietilolo)-4-metilfenilo]-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonnitrilo,
 4-(8-[4-(metoximetilo)fenilo]-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonnitrilo,
 4-(8-[2-fluoro-4-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonnitrilo,
 5-(7-(4-cianofenilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-metilbenzonnitrilo,
 N-(4-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}-2-fluorobenzilo)-N,N',N'-trimetilurea,
 4-{5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-[3-fluoro-4-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonnitrilo,
 4-{5-((3R)-1-etilpiperidina-3-ilo)metoxi}-8-[3-(idrossimetilo)-4-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonnitrilo,
 4-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo]-8-[3-(idrossimetilo)-4-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonnitrilo,
 4-(8-[3-cloro-4-(idrossimetilo)fenilo]-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonnitrilo,
 4-{5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-[3-(idrossimetilo)-4-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonnitrilo,
 4-{8-(5-cloro-6-metilpiridina-3-ilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonnitrilo,
 4-{8-(5-cloro-6-metoxipiridina-3-ilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonnitrilo,
 5-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}-2-metoxicnicotinonitrilo,
 metilo
 [5-(7-(4-cianofenilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo)-2-metilfenilo]metilcarbamato,
 4-(8-(6-etilpiridina-3-ilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonnitrilo,
 4-(8-(6-isopropilpiridina-3-ilo)-5-((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonnitrilo,
 4-{5-((3R)-1-etilpiperidina-3-ilo)metoxi}-8-[3-fluoro-4-(idrossimetilo)-5-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonnitrilo,
 4-{5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo]-8-[3-fluoro-4-(idrossimetilo)-5-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonnitrilo,
 4-{5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-[2-(idrossimetilo)-4-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonnitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(6-metilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonnitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(5-fluoro-6-metilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonnitrilo,
 metilo (4-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}fenilo)metilcarbamato,
 N-(5-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}piridina-2-ilo)-Nmetilmetanosulfonamida,
 metilo (4-{7-(4-cianofenilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-8-ilo}-2-fluorofenilo)metilcarbamato,
 4-[5-[4-(4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo)-8-(6-etoxipiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonnitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(6-isopropilpiridina-3-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonnitrilo,
 4-{5-((3R)-1-etilpiperidina-3-ilo)metoxi}-8-[2-(idrossimetilo)-4-metilfenilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzonnitrilo,
 4-{8-(1,3-benzotiazol-5-ilo)-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzonnitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(3-idrossi-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonnitrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(2-idrossi-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzonnitrilo,

- 4-(8-(3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzotrilo,
 4-(8-(2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)-5-(((3R)-1-metilpiperidina-3-ilo)metoxi)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo)benzotrilo,
 5 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-quinoxalina-6-illimidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(4-fluoro-1,3-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo,
 10 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(7-fluoro-1,3-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(6-fluoro-1,3-dimetilo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo,
 15 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo,
 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo,
 4-{8-[5-(difluorometilo)-6-metilpiridina-3-ilo]-5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo}benzotrilo,
 20 4-[5-(((3R)-1-((2R)-2-hidroxiopropil)piperidina-3-ilo)metoxi)-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo,
 4-[5-(((3R)-1-((2S)-2-hidroxiopropil)piperidina-3-ilo)metoxi)-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo,
 25 4-[5-(((3R)-1-(2-hidroxi-2-metilpropilo)piperidina-3-ilo)metoxi)-8-(3-metilo-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo,
 4-[5-(((3R)-1-((2R)-2-hidroxiopropil)piperidina-3-ilo)metoxi)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo,
 4-[5-(((3R)-1-((2S)-2-hidroxiopropil)piperidina-3-ilo)metoxi)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo, y
 30 4-[5-(((3R)-1-(2-hidroxi-2-metilpropilo)piperidina-3-ilo)metoxi)-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo.

16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-[5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 4-[5-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]-8-(1-metilo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilo)imidazo[1,2-c]pirimidina-7-ilo]benzotrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Un método para inhibir la desmetilasa-1 específica de lisina (LSD1), comprendiendo dicho método poner en contacto un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, *in vitro* con el LSD1.

21. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 19, para usar en el tratamiento de una enfermedad en la que dicha enfermedad es:

- (a) cáncer; o
- (b) una enfermedad viral o una beta-globinopatía.

22. El compuesto o sal para usar de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la enfermedad es cáncer y dicho cáncer es:

- (a) un cáncer hematológico; o
- (b) un sarcoma, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto genitourinario, cáncer de hígado, cáncer de huesos, cáncer del sistema nervioso, cáncer ginecológico o cáncer de piel.

23. Un compuesto o sal para usar de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el cáncer es cáncer hematológico y

dicho cáncer hematológico se selecciona de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma de células del manto, linfoma no Hodgkin (incluido NHL recidivante o refractario y folicular recurrente), linfoma de Hodgkin, mielofibrosis primaria (MFP), policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (TE), síndrome de mielodisplasia (SMD) o mieloma múltiple.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65