

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 550**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2012 PCT/US2012/038214**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12158843**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2012 E 12785097 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019 EP 2710007**

54 Título: **Inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

17.05.2011 US 201161487233 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.07.2020

73 Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (50.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US y
PRINCIPIA BIOPHARMA, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

TAUNTON, JOHN WILLIAM, JR.;
BRAMELD, KENNETH ALBERT;
GOLDSTEIN, DAVID MICHAEL;
MCFARLAND, JESSE;
KRISHNAN, SHYAM y
CHOY, JONATHAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 770 550 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de quinasa

Campo de la invención

5 En el presente documento se proporcionan novedosos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y dichos compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades, incluidas enfermedades mediadas por quinazas y métodos para preparar tales compuestos.

Antecedentes de la invención

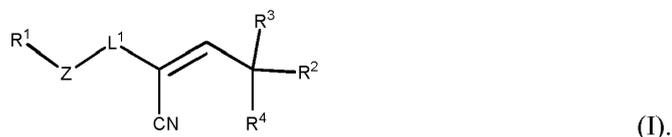
10 El genoma humano contiene al menos 500 genes que codifican proteínas quinazas. De hecho, los genes de la proteína quinasa constituyen aproximadamente el 2% de todos los genes humanos. Las proteínas quinazas modifican hasta el 30% de todas las proteínas humanas y regulan la mayoría de las rutas celulares, particularmente aquellas que participan en la transducción de señales.

15 Debido a los profundos efectos en las células, las actividades de las proteínas quinazas están altamente reguladas. De hecho, la actividad quinasa no regulada con frecuencia causa enfermedades relacionadas con el control del crecimiento celular, el movimiento celular y la muerte celular, particularmente el cáncer. Actualmente se está realizando una gran cantidad de investigaciones para encontrar fármacos capaces de inhibir quinazas específicas para tratar una variedad de enfermedades. Algunos de tales fármacos ya están en uso clínico, incluidos Gleevec (imatinib) e Iressa (gefitinib). Para aumentar la potencia y la selectividad, se han desarrollado inhibidores electrofílicos irreversibles, que forman un enlace covalente con una cisteína en el sitio activo de la quinasa. Varios de estos inhibidores irreversibles de la quinasa se encuentran actualmente en ensayos clínicos (por ejemplo, neratinib, tovoritinib). Sin embargo, la inhibición de proteínas a través de la unión irreversible de un inhibidor a la proteína a menudo conduce a problemas de toxicidad y/o inmunogénicos cuando se usa para tratar enfermedades. Por lo tanto, se necesitan inhibidores reversibles de la quinasa para inhibir las quinazas y minimizar el riesgo de toxicidad. La presente invención aborda estas y otras necesidades en la técnica. El documento WO 2011/046964 A2 se refiere a inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton. Aviv Gazit et al., J. Med. Chem., Vol. 34, No.6, enero de 1991, pág. 1896-1907 se refieren a inhibidores de EGFR. El documento WO 2012/158764 se refiere a inhibidores de tirosina quinasa.

25

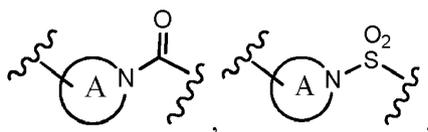
Breve resumen de la invención.

Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula I se divulgan aquí:



30 En la Fórmula I, R¹ es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, -L¹-Z-R¹, L¹-R¹ y/o R¹ generalmente están diseñados para encajar dentro de un sitio de unión a ATP quinasa y/o unirse a aminoácidos dentro del sitio de unión a ATP quinasa (por ejemplo, una unidad estructural del sitio de unión a ATP quinasa). En algunos compuestos, R¹ es alqueno sustituido o no sustituido o alquino sustituido o no sustituido. En otros compuestos, R¹ es alquilo saturado sustituido o no sustituido.

35 L¹ es un enlace, -C(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, -OC(O)-, -S(O)_n-, -(OL²R⁵)OP(O)-, -N(L²R⁵)SO₂-, -(N(L²R⁵))NP(O)-, alqueno sustituido o no sustituido, heteroalqueno sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido,



40 arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido. El símbolo n es 0, 1 o 2. En algunos compuestos, L¹ es un enlace. En otro caso, donde L¹ es un enlace, R¹ no es un heteroarilo sustituido o no sustituido donde el punto de unión al resto del compuesto es un heteroátomo. El anillo A es heterocicloalqueno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido. Z es un enlace, -O-, -N(R^a)-, -S-, -SO-, -SO₂-, alqueno sustituido o no sustituido, heteroalqueno sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido. R^a es hidrógeno, alquilo no sustituido. En algunos compuestos, donde L¹ es -N(L²R⁵)C(O)-, -OC(O)-, -S(O)_n-, -(OL²R⁵)OP(O)-, -N(L²R⁵)SO₂-, o -(N(L²R⁵))NP(O)-, el átomo del lado izquierdo está unido a Z y el átomo del lado derecho está unido al carbono α (por ejemplo, en -N(L²R⁵)C(O)-, N está unido a Z y C(O) está unido al carbono sustituido con grupo ciano).

45

L² es un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquileo sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido.

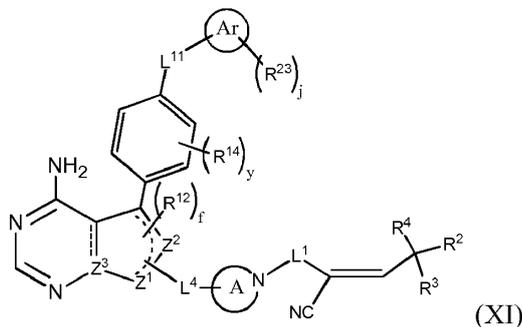
5 R⁵ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, L¹ es -(N(L²R⁵))NP(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, o -N(L²R⁵)SO₂-, y R⁵ y R¹ se unen entre sí opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

10 R² y R³ son alquilo independientemente sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R² y R³ se unen opcionalmente entre sí (con el carbono al que están unidos) para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En un caso, R² y R³ son alqueno independientemente sustituido o no sustituido o alquínilo sustituido o no sustituido. En otro caso, R² y R³ son alquilo saturado independientemente sustituido o no sustituido.

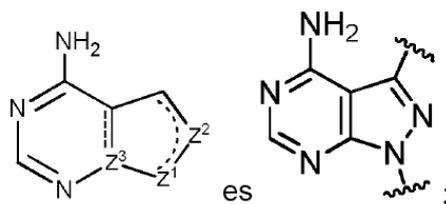
15 R⁴ es independientemente hidrógeno, -NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4A}, -SR^{4A}, -CN, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R⁴ es independientemente hidrógeno, -NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4A}, -CN, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En un caso, R⁴ es alqueno sustituido o no sustituido o alquínilo sustituido o no sustituido.

20 En otro caso, R⁴ es alquilo saturado sustituido o no sustituido. R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En un caso, R^{4A} y R^{4B} son alqueno independientemente sustituido o no sustituido o alquínilo sustituido o no sustituido. En otro caso, R^{4A} y R^{4B} son alquilo saturado independientemente sustituido o no sustituido.

25 En un primer aspecto de la invención, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de Fórmula (XI):



en donde:



y es un entero de 0 a 2;

30 j es un entero de 0 a 3;

f es 0;

Ar es fenilo no sustituido o fenilo sustituido en la posición meta y/o para;

R¹² está ausente;

R¹⁴ está ausente, metilo, fluoro, metoxi, cloro, trifluorometilo o trifluorometoxi;

35 L¹ es -C(O) o SO₂;

L⁴ es un enlace, -O-, -NH-, o metileno;

el anillo A es azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, o piperazín-1-ilo;

L¹¹ es -O-, -CO-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{15C}-, -NR^{15C}CO-, -CONR^{15C}-, -NR^{15C}SO₂-, -SO₂NR^{15C}-, o -NR^{15C}CONR^{15D}-, en donde cada R^{15C} y R^{15D} es hidrógeno;

- 5 R²³ está ausente, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, halo, haloalquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, o ciano, preferiblemente ausente, metilo, metoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano;

R² y R³ son independientemente alquilo C₁-C₆ saturado no sustituido o juntos forman cicloalquilo saturado no sustituido (C₃-C₆); y

- 10 R⁴ es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 2-metilamino etilo o 2,2-dimetilaminoetilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (XI), y sus realizaciones, se incluyen aquí.

Los métodos para inhibir las proteínas quinasas se divulgan en el presente documento. Los métodos incluyen poner en contacto una proteína quinasa con una cantidad efectiva de un compuesto proporcionado aquí. El compuesto puede tener la estructura de Fórmula (XI)(o cualquiera de las realizaciones del mismo descritas aquí).

- 15 En el presente documento se divulga un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad quinasa en un sujeto que necesita tal tratamiento. El método incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

En otro aspecto, se proporciona el compuesto de Fórmula (XI)(o cualquiera de sus realizaciones descritas en el presente documento) para uso como medicamentos.

- 20 Aquí se divulgan procesos para preparar compuestos que forman un enlace covalente reversible, preferiblemente con un residuo de cisteína de dicha quinasa.

Se proporcionan procesos para preparar compuestos de Fórmula (XI)(o cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas aquí).

Descripción detallada de la invención

- 25 I. Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos utilizados en la especificación y las reivindicaciones se definen para los fines de esta Solicitud y tienen el siguiente significado. Las abreviaturas utilizadas en este documento tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas. Las estructuras y fórmulas químicas establecidas en este documento se construyen de acuerdo con las reglas estándar de valencia química conocidas en las técnicas químicas.

- 30 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, o una combinación de las mismas, que puede estar completamente saturada (denominada en este documento como "alquilo saturado"), mono o poliinsaturada y pueden incluir radicales di y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₁₀ significa uno a diez carbonos, C₁-C₆ significa uno a seis carbonos). Ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo no saturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. El término "alquilo" incluye alquilo, alqueno y alquino saturados. Un alquilo saturado puede tener de 1 a 10 o 1 a 6 átomos de carbono. El término "alqueno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada (por ejemplo, de dos a diez, o de dos a seis átomos de carbono) que tiene uno o más dobles enlaces. Ejemplos de grupos alquilo no saturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo) y similares. El término "alquino" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena de hidrocarburo lineal (es decir, no ramificada) o ramificada (por ejemplo, dos a diez o dos a seis átomos de carbono) que tiene uno o más enlaces triples. Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y similares.

Un "alcoxi" es un alquilo unido al resto de la molécula a través de un conector de oxígeno (-O-). Un "alquiltio" es un alquilo unido al resto de la molécula a través de un enlazador de azufre (-S-).

- 50 Un "haloalcoxi" es un alcoxi sustituido con un halógeno. Cuando el halógeno es un fluoro, también se denomina en este documento "fluoroalcoxi".

"Alcoxicarbonilo" es un alquilo unido al resto de la molécula a través de un conector de oxicarbonilo (-C(O)O-) e incluye metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y similares.

"Aminocarbonilo" significa un radical -CONRR' donde R es independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido o alquilo sustituido con un grupo sustituyente y R' es hidrógeno, alquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, cicloalquilalquilo no sustituido, arilo no sustituido, aralquilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heteroaralquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, heterociclalquilo no sustituido o alquilo sustituido con un grupo sustituyente, cada uno como se define en el presente documento y en donde el anillo arilo, heteroarilo o heterocicilo está solo o es parte de otro grupo, por ejemplo, aralquilo, está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes. Del mismo modo, "aminosulfonilo" significa un radical -SO₂NRR' donde R y R' son como se definen para aminocarbonilo.

El término "alquilenilo", "alquilenilo y" alquilenilo "por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alquilo, alqueno o alquino como se ejemplifica, pero no se limita, por metileno, etileno, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, vinileno y similares. Preferiblemente un alquilenilo puede ser un alquilenilo (C₁-C₆) saturado no sustituido.

El término "amino" como se usa en el presente documento significa un -NH₂.

El término "carboxi" como se usa en el presente documento significa -COOH (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables).

El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena lineal o ramificada estable o combinaciones de las mismas, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, P, Si y S o CO y en donde los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. Los heteroátomos O, N, P y S y Si o CO pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃ y -CN. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃. De manera similar, el término "heteroalquilenilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no se limita por, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. Para los grupos heteroalquilenilo, los heteroátomos también pueden ocupar bien sea uno o ambos terminales de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Como se describió anteriormente, los grupos heteroalquilo, como se usan en el presente documento, incluyen aquellos grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Un heteroalquilo puede tener de uno a seis átomos de carbono y contiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique otra cosa, versiones cíclicas no aromáticas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente (por ejemplo, que tienen de 4 a 8 átomos en el anillo o 3 a 6 átomos de carbono, un heterocicloalquilo puede tener 4-8 átomos en el anillo con uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S). Además, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los heterocicloalquilos pueden incluir uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S(O)_n, donde n' es un entero de 0 a 2, siendo los átomos del anillo restantes carbono. El anillo heterocicloalquilo o cicloalquilo se fusiona opcionalmente con uno o más anillos arilo o heteroarilo como se define en el presente documento (por ejemplo, cuando los anillos arilo y heteroarilo son monocíclicos). El anillo heterocicloalquilo o cicloalquilo fusionado con arilo monocíclico o anillo heteroarilo se puede denominar en esta Solicitud como anillo "heterocicloalquilo bicíclico" o un anillo "cicloalquilo bicíclico". Además, uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo heterocicloalquilo pueden reemplazarse opcionalmente por un grupo -CO-. Más específicamente el término heterocicloalquilo incluye, pero no se limita a, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, tetrahidropiranilo, tiomorfolino, dihidroindolilo y similares. Cuando el anillo heterocicloalquilo está no saturado, puede contener uno o dos dobles enlaces del anillo, siempre que el anillo no sea aromático. Cuando el grupo heterocicloalquilo contiene al menos un átomo de nitrógeno, también puede denominarse en el presente documento heterocicloamino y es un subconjunto del grupo heterocicloalquilo. Cuando el grupo heterocicloalquilo es un anillo saturado y no está fusionado con el anillo arilo o heteroarilo como se indicó anteriormente, puede denominarse aquí como un heterocicloalquilo monocíclico saturado. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares. Un "cicloalquilenilo" y un "heterocicloalquilenilo", solo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un cicloalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente.

"Heterocicloamino", como se usa en el presente documento, significa un grupo monocíclico monovalente saturado o no saturado (por ejemplo, que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo) en el que uno o más (por ejemplo, 2) átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado de N, O o S(O)_n, donde n" es un entero de 0 a 2, los átomos del anillo restantes

son carbono siempre que al menos uno de los átomos del anillo sea nitrógeno. Además, uno o más (por ejemplo, 2) átomos de carbono del anillo en el anillo heterocicloamino pueden reemplazarse opcionalmente por un grupo -CO-. Cuando el anillo heterocicloamino está no saturado, puede contener uno o más (por ejemplo, dos) dobles enlaces del anillo, siempre que el anillo no sea aromático. A menos que se indique otra cosa, el anillo heterocicloamino puede estar

5 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes (por ejemplo, seleccionados independientemente de alquilo saturado no sustituido, hidroxilo, alcoxi saturado no sustituido, amino, alquilamino saturado no sustituido o dialquilamino saturado no sustituido). El heterocicloamino es un subconjunto de heterociclo definido anteriormente.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique otra cosa, un átomo de fluoro, cloro, bromo o yodo. Además, términos tales como "haloalquilo" pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C₁-C₄)" pretende incluir, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares..

10

El término "acilo" significa -C(O)R donde R es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

El término "arilo" significa, a menos que se indique otra cosa, un sustituyente aromático que puede ser un único anillo o múltiples anillos (preferiblemente de 1 a 3 anillos) que pueden fusionarse (es decir, un anillo arilo fusionado) o unirse covalentemente. Un anillo arilo fusionado se refiere a múltiples anillos fusionados entre sí en los que al menos uno de los anillos fusionados es un anillo arilo (por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo o 4-bifenilo). Cuando dos anillos se fusionan entre sí, pueden denominarse aquí como anillo bicíclico fusionado. Cuando el arilo es un anillo monocíclico o

15 bicíclico fusionado de 6 a 10 átomos en el anillo y es completamente aromático, en el presente documento se denomina arilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado (C₆-C₁₀).

20

El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a más (por ejemplo, 4) heteroátomos seleccionados de N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados, los átomos del anillo restantes son carbono. El heteroarilo puede ser un radical aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico (por ejemplo, monocíclico o bicíclico) monovalente de 5 a 14 (por ejemplo, 5 a 10) átomos en el anillo donde uno o más, (por ejemplo, uno, dos o tres) átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados de N, O o S. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tienilo, isoindolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-benzotiazolilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Por lo tanto, el término "heteroarilo" incluye grupos heteroarilo de anillo fusionado (es decir, múltiples anillos fusionados entre sí en los que al menos uno de los anillos fusionados es un anillo heteroaromático). Cuando dos anillos se fusionan entre sí, se los puede denominar aquí como anillo bicíclico fusionado. Un anillo heteroarilo 5,6 fusionado se refiere a dos anillos fusionados entre sí, en el que un anillo tiene 5 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en el que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Del mismo modo, un anillo heteroarilo 6,6 fusionado se refiere a dos anillos fusionados, en el que un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y en el que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Y un anillo heteroarilo fusionado con 6,5 se refiere a dos anillos fusionados entre sí, en el que un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 5 miembros, y en el que al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Se puede unir un grupo heteroarilo al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. El término "heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros" como se usa en el presente documento significa un anillo o anillos aromáticos monocíclicos o fusionados que contienen (por ejemplo, uno a tres) heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S, siendo C los átomos del anillo restantes. Un "arileno" y un "heteroarileno", solo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un arilo y heteroarilo,

25

30

35

40

45

Los términos "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" pretenden incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo o un grupo heteroarilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares), incluidos aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares).

El término "oxo" como se usa en el presente documento significa un oxígeno que está doblemente unido a un átomo de carbono. El término "carbonilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -C(O)-.

50

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede, pero no necesariamente, ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede pero no necesita estar presente, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterocicloalquilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterocicloalquilo no está sustituido con alquilo.

55

El término "alquilsulfonilo" como se usa en el presente documento significa una unidad estructural que tiene la fórmula $-S(O_2)-R'$, donde R' es un grupo alquilo como se definió anteriormente. R' puede tener un número especificado de carbonos (por ejemplo, "alquilsulfonilo C_1-C_4 ").

5 Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") puede sustituirse con los sustituyentes listados a continuación. Cuando "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo" están sustituidos, en el presente documento se denominan "alquilo sustituido", "heteroalquilo sustituido", "arilo sustituido" y "heteroarilo sustituido". En aras de la claridad, cuando "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo" no están sustituidos, en el presente documento se denominan "alquilo no sustituido", "heteroalquilo no sustituido", "arilo no sustituido" y "heteroarilo no sustituido". Además, dado que "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo" contienen grupos saturados e no saturados, pueden calificarse adicionalmente cuando solo se pretende que uno de estos grupos esté abarcado. Por ejemplo, cuando se hace referencia a "alquilo" como "alquilo saturado no sustituido", los términos cubren solo alquilo que está saturado y no sustituido. El término "haloalquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido" se refiere a "haloalquilo" que tiene solo de uno a seis átomos de carbono, está sustituido con solo halógeno y está saturado. De manera similar, "heteroalquilo saturado no sustituido" significa heteroalquilo que está saturado y no sustituido con los sustituyentes listados a continuación.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluidos los grupos a menudo denominados alquileo, alqueno, heteroalquileo, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero no limitados a: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, R' , $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-N R''C(O)_2R'$, $-NR'-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$, (por ejemplo $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-N R''C(O)_2R'$, $-NR'-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$)- OR' , $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-N R''C(O)_2R'$, $-NR'-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$ en un número que va de cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. R' , R'' , R''' y R'''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), heteroarilo sustituido o no sustituido, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos arilalquilo. Preferiblemente, R' , R'' , R''' y R'''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi sustituidos o no sustituidos, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R , por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada uno R' , R'' , R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, $-NR'R''$ significa para incluir, pero no limitado a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. De la discusión anterior de los sustituyentes, un experto en la técnica comprenderá que el término "alquilo" está destinado a incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos de hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, $-CF_3$ y $-CH_2CF_3$) y acilo (por ejemplo, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ y similares).

Similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y pueden seleccionarse, por ejemplo, de halógeno, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halogen$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-N R''C(O)_2R'$, $-NR'-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoroalcoxi (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4), en un número que varía de cero a número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R' , R'' , R''' y R'''' se seleccionan preferiblemente independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R , por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R' , R'' , R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos están presentes.

Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula $-TC(O)-(CRR')qU-$, en donde T y U son independientemente $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ o un enlace simple, y q es un entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-A-(CH_2)_B-$, en donde A y B son independientemente $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ o un enlace simple, y r es un entero de 1 a 4. Uno de los enlaces simples del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-(CRR')_s-X'-(C''R''')_d-$, donde s y d son independientemente enteros de 0 a 3, y X' es $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-S(O)_2NR'-$. Los sustituyentes R , R' , R'' y R''' se seleccionan preferiblemente independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. El término "en el que el heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, si están unidos directa o indirectamente, están sustituidos...", como se usa en el presente documento, significa que todos los anillos mencionados anteriormente están

incluidos si están unidos directamente o mediante un grupo de enlace (por ejemplo, todos los anillos si están unidos directamente o mediante O, N o S... etc., en OR', -NR'R", o -SR'... etc., pueden sustituirse).

El término "grupo de extracción de electrones" ("EWG") se refiere a un sustituyente químico que modifica las fuerzas electrostáticas que actúan en un centro de reacción química cercano al retirar la carga negativa de ese centro de reacción química. Por lo tanto, los grupos de extracción de electrones extraen electrones de un centro de reacción. Como resultado, el centro de reacción es fraccionalmente más positivo de lo que sería en ausencia del grupo de extracción de electrones. En algunas realizaciones, el centro de reacción química es uno de los dos carbonos que forman el doble enlace carbono-carbono (olefina). En algunas realizaciones, el centro de reacción química es el carbono olefínico unido al EWG. El grupo de extracción de electrones funciona para extraer la carga o los electrones de este carbono olefínico, lo que hace que el carbono olefínico sea deficiente en relación con la ausencia del grupo de extracción de electrones. El carbono olefínico deficiente en electrones se vuelve más reactivo frente a grupos químicos ricos en electrones, tal como el sulfhidrilo de una cisteína del sitio activo de quinasa.

A menos que se indique otra cosa, el término "heteroátomo" o "heteroátomo de anillo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si)(por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre)

15 Un "grupo sustituyente", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado de las siguientes unidades estructurales:

(A)-OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido y

20 (B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de:

(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de:

25 (a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, alquilo no sustituido, no sustituido heteroalquilo, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

30 Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo sustituyente de tamaño limitado", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en el que cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 20 miembros, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un C₃-C₈ sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₄-C₈), y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido.

35 Un "sustituyente inferior" o "grupo sustituyente inferior", como se usa en el presente documento, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en el que cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 8 miembros, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₃-C₇ sustituido o no sustituido (por ejemplo, C₅-C₇), y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 4 a 7, preferiblemente de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido.

45 El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicas, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos aquí. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbonico, fosfórico, monohidrógenofosfórico, dihidrógenofosfórico, sulfúrico, monohidrógenosulfúrico, hidriódico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-toluisulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tal como el arginato y similares, y sales de

ácidos orgánicos como los ácidos glucurónicos o galactunóricos y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19) and Additional information on suitable pharmaceutically acceptable salts can be found in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como sales, tal como con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye tales sales. Ejemplos de tales sales incluyen hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)- tartratos o mezclas de los mismos, incluidas mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como el ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y/o isómeros geométricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de materiales. Todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas están dentro del alcance de esta invención, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica se indique específicamente. Todos los tautómeros e isómeros cis y trans posibles, como formas individuales y mezclas de los mismos, están dentro del alcance de esta invención. Además, como se usa en el presente documento, el término alquilo incluye todas las formas isoméricas posibles de dicho grupo alquilo, aunque solo se exponen algunos ejemplos. Además, cuando los grupos cíclicos tales como arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo están sustituidos, incluyen todos los isómeros posicionales, aunque solo se exponen algunos ejemplos. Además, todas las formas polimórficas, incluida la forma amorfa, y los hidratos de un compuesto de Fórmula (I) están dentro del alcance de esta invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen aquellos que se sabe en la técnica que son demasiado inestables para sintetizar y/o aislar.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivas o no, están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Cuando un sustituyente de un compuesto proporcionado en el presente documento está "sustituido con R" (por ejemplo, sustituido con R^7), significa que el sustituyente está sustituido con uno o más de los grupos R nombrados (por ejemplo, R^7) según sea apropiado. Cada aspecto del sustituyente puede ser diferente. En algunas realizaciones, el sustituyente está sustituido con solo uno de los grupos R nombrados. Cada uno de los sustituyentes R numerados proporcionados en el presente documento puede denominarse alternativamente como un número primo, tal como un primer primo (1), un segundo primo (2), un tercer primo (3), y así sucesivamente. Por ejemplo, R^7 puede alternativamente denominarse $\text{R}^{7'}$, $\text{R}^{7''}$, $\text{R}^{7'''}$ y así sucesivamente. A menos que se indique otra cosa, el número cebado del sustituyente R tiene la misma definición que el propio sustituyente R, pero donde el número cebado del sustituyente R es opcionalmente diferente que el sustituyente R en sí cuando ambos aparecen en un compuesto de Fórmula. Por ejemplo, R^7 y $\text{R}^{7'}$, a menos que se indique otra cosa, se eligen independientemente de la misma definición del grupo Markush.

Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y no es biológica ni indeseable, e incluye un vehículo o un excipiente que es aceptable para uso veterinario. así como el uso farmacéutico humano. "Un vehículo/excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la especificación y las reivindicaciones incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicas, dependiendo de las unidades estructurales sustituyentes particulares encontradas en los compuestos descritos aquí. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un solvente inerte adecuado.

Entre los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se incluyen los derivados de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbonico, fosfórico, monohidrógenofosfórico, dihidrógenofosfórico, sulfúrico, monohidrógenosulfúrico, hidrioco o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-toluilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galactunóricos y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología o afección, incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como aplacamiento; remisión; disminución de los síntomas o hacer que la lesión, la patología o la afección sean más tolerables para el paciente; ralentización en la tasa de degeneración o disminución; haciendo que el punto final de degeneración sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas pueden basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluidos los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. Por ejemplo, los ciertos métodos presentados en el presente documento tratan con éxito el cáncer disminuyendo la incidencia del cáncer, inhibiendo su crecimiento y causando la remisión del cáncer.

Una "cantidad efectiva" de un compuesto de Fórmula (XI) es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad, o para inhibir la actividad o una proteína quinasa en relación con la ausencia del inhibidor de la quinasa. Cuando se menciona en referencia a un tratamiento de la enfermedad, una "cantidad efectiva" también se puede denominar como una "cantidad terapéuticamente efectiva". Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y equivalentes gramaticales de esta expresión) significa una disminución de la gravedad o frecuencia de los síntomas, o la eliminación de los síntomas. Una "cantidad profilácticamente efectiva" de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico previsto, por ejemplo, prevenir o retrasar el inicio (o la recurrencia) de una enfermedad, o reducir la probabilidad de la aparición de la enfermedad (o recurrencia) de una enfermedad o sus síntomas. El efecto profiláctico completo no ocurre necesariamente mediante la administración de una dosis, y puede ocurrir solo después de la administración de una serie de dosis. Por lo tanto, se puede administrar una cantidad profilácticamente efectiva en una o más administraciones. Una "cantidad decreciente de actividad", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de antagonista requerida para disminuir la actividad de una enzima en relación con la ausencia del antagonista. Una "cantidad que interrumpe la función", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de antagonista requerida para interrumpir la función de un osteoclasto o leucocito en relación con la ausencia del antagonista.

Los términos "quinasa", "proteína quinasa" y similares, se refieren a una enzima que transfiere un grupo fosfato desde una molécula donante (por ejemplo, ATP) a un sustrato. El proceso de transferir un grupo fosfato de un donante a un sustrato se conoce convencionalmente como fosforilación. El término "sustrato" en el contexto de la fosforilación de proteínas se refiere a un compuesto (por ejemplo, proteína) que acepta un grupo fosfato y, por lo tanto, se fosforila. Las secuencias de proteínas de las proteínas quinasas humanas conocidas pueden alinearse usando técnicas de alineación de proteínas estándar familiares para un experto en la técnica. Usando tal alineación de secuencia junto con información estructural con respecto a los sitios de unión conocidos de inhibidores de quinasas de molécula pequeña que se unen al sitio de unión a ATP de las quinasas, es posible identificar los residuos dentro de cada quinasa que constituyen el sitio de unión a ATP. Las quinasas pueden entonces agruparse en base a la presencia de un residuo de cisteína no conservado dentro del sitio de unión a ATP que puede ser el objetivo de la inhibición covalente reversible. Estos residuos de cisteína se denominan aquí como Cys 1 - Cys 27. Cada uno de estos residuos de cisteína direccionables se puede encontrar en una o más secuencias de quinasas. La Tabla 1 a continuación lista las quinasas humanas por su residuo de cisteína direccionable Cys 1 - Cys 27. La ubicación general de cada uno de los residuos de cisteína se indica en la tabla a continuación con los elementos estructurales designados. También se proporcionan los números de secuencia que corresponden a Cys 1 - Cys 27 para tres secuencias de quinasas representativas.

Tabla 1

Numeración genérica	Elemento estructural	rayos X Abl PDB Código P00519	X Abl 2GQG Seq	rayos X EGFR PDB Código P00533	X EGFR 2ITV Seq	c-Kit rayos X PDB Código P10721	X 1T46 Seq	Quinasa
CYS 1	bucle P	250		720		597		CK1G1, CK1G2, CK1G3, CRIK, ERK3, Z ^A P70
CYS 2	bucle P	251		721		598		ROR ¹

ES 2 770 550 T3

Numeración genérica	Elemento estructural	rayos X Abl PDB Código P00519	X 2GQG Seq	rayos X EGFR PDB Código P00533	X 2ITV Seq	c-Kit rayos X- PDB Código P10721	1T46 Seq	Quinasa
CYS 3	bucle P	252		722		599		FGFR ¹ , FGFR ² , FGFR ³ , FGFR ⁴ , FGR, LIMK1, PINK1, SRC, TNK1, YES
CYS 4	bucle P	253		723		600		CHK2, MAP2K7, SURTK106
CYS 5	bucle P	255		725		602		ACTR ² , ACTR ^{2B} , IRAK1, MET, NEK10, VRK1
CYS 6	beta2	256		726		603		MAP3K1, MSK1_dominio2, MSK2_dominio2, NEK2, PLK1, PLK2, PLK3, RSK1_dominio2, RSK2_dominio2, RSK3_dominio2, RSK4_dominio2, SGK269
CYS 7	beta3	269		743		621		HER ^{3E} RBB3
CYS 8	beta3	270		744		622		COT, GPRK4, GPRK5, GPRK6, GPRK7, MOK, RHOK, TRB1, TRB2, TRB3, VACAMKL
CYS 9	beta3	271		745		623		WNK1, WNK2, WNK3, WNK4
CYS 10	hélice C	289		765		643		AXL, CDC7, MER, RNASEL, SNRK, TYRO3
CYS 11	hélice C	290		766		644		CAMK2A, CAMK2B, CAMK2D, CAMK2G, CASK, IRAK2, NIK
CYS 12	hélice C	293		769		647		GCK, HPK1, IRAK2, IRAK4, KHS1, KHS2, LOK, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K5, MAPKAPK5, MNK1, MNK2, MSK1_dominio2, MSK2_dominio2, MST1, MST2, MST3, MST4, OSR ¹ , PRPK, SGK223, SLK, SLOB, STLK3, YSK1
CYS 13	beta4	299		775		654		BUBR ¹ , EGFR, MELK, TBCK, TTBK1, TTBK2
CYS 14	región de bisagra	317		792		672		FGFR ⁴ , MAPKAPK2, MAPKAPK3, P70S6KB, TTK
CYS 15	región de bisagra	318		793		673		AAK1, ANPA, ANPB, ARAF, BIKE, BRAF, CDK10, CDK5, CDK9, CDKL ¹ , CDKL ⁴ , CHK1, CLIK1, CLIK1L, CYGD, CYGF, DLK, FAK, FLT1, FLT3, FLT4, FMS, GAK, GCK, GCN2_dominio2, HPK1, HRI, HSER, HUNK, IKKA, IKKB, IKKE, IRE1, IRE2, KDR, KHS1, KHS2, KIT, KSR ¹ , KSR ² , LKB1, LMR ¹ , LMR ² , LMR ³ , LOK, LZK, MAP3K4, MELK, MLKL, MST1, MST2, MYO3A, MYO3B, MYT1, NEK1, NEK11, NEK2, NEK3,

ES 2 770 550 T3

Numeración genérica	Elemento estructural	rayos X Abl PDB Código P00519	rayos X EGFR PDB Código P00533	c-Kit rayos X-1T46 PDB Código P10721	Quinasa
					NEK4, NEK5, NEK9, OBSCN, OBSCN_dominio2, PDGFRA, PDGFRB, PEK, PKG1, PKG2, PKR, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, RAF1, RNASEL, ROR ² , SGK494, SLK, SPEG, SPEG_dominio2, STK33, TAO1, TAO ₂ , TAO3, TBCK, TBK1, TLK1, TLK2, ULK1, ULK2, ULK3, ULK4, WEE1, WEE1B, ZC ₁ HGK, ZC ₂ TNIK, ZC ₃ MINK, ZC ₄ NRK
CYS 16	región de bisagra	319	794	674	FGR, FLT3, FMS, KIT, RON, SGK396
CYS 17	región de bisagra	322	797	677	BLK, BMX, BTK, EGFR, HER ² ERBB2, HER ⁴ ERBB4, ITK, JAK3_dominio2, TEC, TXK
CYS 18	hélice D	330	804	759	ABL, ARG
CYS 19	hélice D	332	806	761	BMPR ^{1A} , CDKL ³ , COT, IRAK1, P38A, P38B, PKCT, TRB2
CYS 20	hélice E	354	828	783	AMPKA1, AMPKA2, AURA, AURB, AURC, BRSK1, BRSK2, CAMK2A, CAMK2B, CAMK2D, CASK, CCRK, CDC ₂ , CDK2, CDK3, CDK5, CDKL ¹ , CDKL ² , CDKL ⁴ , CDKL ⁵ , CHED, CK2A1, CK2A2, CRK7, MAPKAPK5, MARK1, MARK2, MARK3, MARK4, NEK2, NUA1, NUA2, PCTAIRE1, PCTAIRE2, PCTAIRE3, PIM1, PIM2, PIM3, QIK, QSK, SIK, SNRK, TRB1, TRB2, TRB3, TSSK1, TSSK2, TSSK3
CYS 21	bucle catalítico	359	833	788	ANPA, CDKL ¹ , CDKL ⁴ , FER, FES, FGFR ¹ , FGFR ² , FGFR ³ , FGFR ⁴ , FLT1, FLT3, FLT4, FMS, JAK3_dominio2, KDR, KIT, PDGFRA, PDGFRB, PYK2, STK6
CYS 22	bucle catalítico	360	834	789	BRSK1, BRSK2, GSK3A, GSK3B, SCYL ³
CYS 23	bucle DFG	380	854	809	AAK1, BIKE, CDKL ¹ , CDKL ² , CDKL ³ , CDKL ⁴ , CDKL ⁵ , ERK1, ERK2, ERK7, FLT1, FLT3, FLT4, FUSED, GAK, GSK3A, GSK3B, KDR, KIT, MAP2K1, MAP2K2, MAP2K3, MAP2K4, MAP2K5, MAP2K6, MAP2K7, MAPKAPK5, MNK1, MNK2, NIK, NLK, OBSCN, PBK, PDGFRA, PDGFRB, PKD1, PKD2, PKD3, PRP4, RSK1_dominio2, RSK2_dominio2, RSK3_dominio2,

ES 2 770 550 T3

Numeración genérica	Elemento estructural	rayos X Abl PDB Código P00519	rayos X EGFR PDB Código P00533	c-Kit rayos X- PDB Código P10721	Quinasa
					RSK4_dominio2, SPEG, SURTK106, TAK1, TGFBR ² , Z ^A K
CYS 24	bucle DFG	385	859	814	AKT1, AKT2, AKT3, DMPK1, DMPK2, IRE1, IRE2, LATS1, LATS2, MELK, MOK, MRCKA, MRCKB, NDR ¹ , NDR ² , P70S6K, P70S6KB, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5, PAK6, PINK1, PKCA, PKCB, PKCD, PKCE, PKCG, PKCH, PKCI, PKCT, PKCZ, PKN1, PKN2, PKN3, ROCK1, ROCK2, SCYL ² , SGK, SGK2, SGK3, SGK496
CYS 25	bucle de activación	386	860	815	BARK1, BARK2, DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, DYRK4, HRI, MSSK1, PHKG1, PHKG2, SCYL ³ , SRPK1, SRPK2, TAK1
CYS 26	bucle de activación	394	866	821	IRE2, JNK2, LRRK2, MOS, PKCH, TSSK4, VRK2, VRK3
CYS 27	bucle de activación	399	871	826	HIPK1, HIPK2, HIPK3, IKKA, IKKB, ILK, JAK1, LKB1, NRBP1, ROCK1, ROCK2, RSKL ¹ , RSKL ²

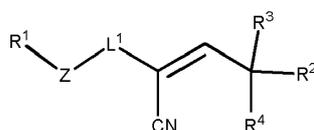
Además, para un número representativo de quinastas, a continuación se proporcionan números de residuos Cys y el identificador de secuencia UniprotKB asociado.

ID de familia Interna	Quinasa	ID de secuencia UniprotKB	Número de residuo Cys
Cys 17	BTK	Q06187	481
Cys 17	JAK3_dominio2	P52333	909
Cys 17	ITK	Q08881	442
Cys 17	EGFR	P00533	797
Cys 1	Z ^A P70	P43403	346
Cys 12	IRAK4	Q9NWZ3	240
Cys 21	FMS	P07333	774
Cys 21	FLT3	P36888	807
Cys 21	FGFR ¹	P11362	619
Cys 21	PYK2	Q14289	545

ID de familia Interna	Quinasa	ID de secuencia UniprotKB	Número de residuo Cys
Cys 3	SRC	P12931	277
Cys 3	FGFR ¹	P11362	488
Cys 6	RSK2_dominio2	P51812	15
Cys 6	NEK2	P51955	22

II. Compuestos

Los compuestos que tienen la estructura de Fórmula I se divulgan aquí:



(I).

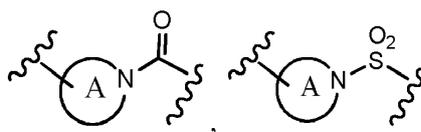
5 Los compuestos divulgados aquí son inhibidores de quinasa. En la Fórmula I, R¹ es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En un caso, R¹ es alqueno sustituido o no sustituido o alquinilo sustituido o no sustituido. En otro caso, R¹ es alquilo saturado sustituido o no sustituido. L¹-Z-R¹, L¹-R¹ y/o R¹ pueden diseñarse para encajar dentro de un sitio de unión a ATP quinasa y/o unirse a aminoácidos dentro del sitio de unión a ATP quinasa (por ejemplo, una unidad estructural de sitio de unión a ATP quinasa). En aún otro caso, R¹ es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido siempre que cuando L¹ sea un enlace, -C(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, -OC(O)-, -S(O)_n-, -(OL²R⁵)OP(O)-, -N(L²R⁵)SO₂-, o -(N(L²R⁵))NP(O)- entonces R¹ es cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido. En aún otro caso, R¹ es cicloalquilo saturado sustituido (C₃-C₆), heterocicloalquilo saturado de 4 a 8 miembros saturado sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, arilo aromático monocíclico sustituido o bicíclico fusionado (C₆-C₁₀), o heteroarilo aromático de 5 a 10 miembros monocíclico sustituido o bicíclico fusionado.

Z es un enlace, -O-, -N(R^a)-, alqueno sustituido o no sustituido, heteroalqueno sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, Z es un enlace, -O-, -N(R^a)-, alqueno sustituido o no sustituido o heterocicloalqueno sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, Z es un enlace, -O-, -N(R^a)- o alqueno no sustituido (por ejemplo, metileno). En algunos compuestos, Z es un enlace o alqueno (C₁-C₆) saturado no sustituido. En algunos compuestos, R^a es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^a puede ser hidrógeno o alquilo no sustituido.

En algunos compuestos, Z es un enlace, -O-, -N(R^a)-, alqueno sustituido o no sustituido con R^{a1}, heteroalqueno sustituido o no sustituido con R^{a1}, cicloalqueno sustituido o no sustituido con R^{a1}, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido con R^{a1}, arileno sustituido o no sustituido con R^{a1} o heteroarileno sustituido o no sustituido con R^{a1}. R^a puede ser alqueno sustituido o no sustituido con R^{a1}, heteroalqueno sustituido o no sustituido con R^{a1}, cicloalqueno sustituido o no sustituido con R^{a1}, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido con R^{a1}, arileno sustituido o no sustituido con R^{a1} o heteroarileno sustituido o no sustituido con R^{a1}. En algunos compuestos, R^a es alqueno sustituido o no sustituido con R^{a1} (por ejemplo, alqueno C₁-C₁₀ tal como metilo o etilo).

R^{a1} es halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R^{a2}, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{a2}, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{a2}, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{a2}, arilo sustituido o no sustituido con R^{a2} o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{a2}. R^{a2} es halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R^{a3}, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{a3}, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{a3}, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{a3}, arilo sustituido o no sustituido con R^{a3} o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{a3}. R^{a3} es halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

En los compuestos de Fórmula I, L¹ es un enlace, -C(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, -OC(O)-, -S(O)_n-, -(OL²R⁵)OP(O)-, -N(L²R⁵)SO₂-, -(N(L²R⁵))NP(O)-,



5 alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, L¹ es -C(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, -S(O)_n-, -(OL²R⁵)OP(O)-, -N(L²R⁵)SO₂-, -(N(L²R⁵))NP(O)-, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido. El símbolo n es 0, 1 o 2. En algunos compuestos, n es 1 o 2. En algunos compuestos, L¹ es un enlace. En otro caso, donde L¹ es un enlace, R¹ no es un heteroarilo sustituido o no sustituido donde el punto de unión al resto del compuesto es un heteroátomo. El anillo A en



15 es heteroarileno sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, el anillo A es heteroarileno sustituido o no sustituido con de R¹⁶ o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con de R¹⁶. En algunos compuestos, los grupos -CO- y -SO₂ están unidos a la unidad estructural -C(CN)=CHC(R²)(R³)(R⁴). El anillo A puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -S(C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -SO₂ (C₁-C₆) saturado no sustituido, carboxi o alquilo -COO-(C₁-C₆) saturado no sustituido.

20 En algunos compuestos, L¹ es un enlace, -C(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, -S(O)_n-, -(OL²R⁵)OP(O)-, -N(L²R⁵)SO₂-, -(N(L²R⁵))NP(O)-, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, L¹ es -(N(L²R⁵))NP(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, o -N(L²R⁵)-SO₂- y R⁵ y R¹ se unen opcionalmente para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido.

25 En algunos compuestos, L¹ es -N(L²R⁵)C(O)-. En algunos compuestos relacionados, R² y R³ están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono (es decir, el punto de unión de R² y R³ es un átomo de carbono). En algunos compuestos, L¹ es -N(L²R⁵)C(O)- y R² y R³ están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono. En algunos compuestos, R⁴ no es hidrógeno. En algunos compuestos, L¹ es -N(L²R⁵)C(O)-, R² y R³ están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, y R⁴ es un hidrógeno.

30 En algunos compuestos, L¹ es un enlace, -C(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, -OC(O)-, -S(O)_n-, -(OL²R⁵)OP(O)-, -N(L²R⁵)SO₂-, -(N(L²R⁵))NP(O)-, alquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, heteroarileno sustituido o no sustituido, heterocicloaminosulfonilo o heterocicloaminocarbonilo donde n es 0, 1, o 2. En algunos compuestos, L¹ es -C(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, -OC(O)-, -S(O)_n-, -N(L²R⁵)SO₂-,



40 en donde n es 0, 1 o 2; L² es un enlace o alquileno (C₁-C₆) saturado sustituido o no sustituido; R⁵ es hidrógeno; en donde los grupos -CO- y -SO₂- del Anillo A están unidos a la unidad estructural -C(CN)=CHC(R²)(R³)(R⁴); y el Anillo A está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo (C₁-C₆) saturado

no sustituido, haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -S(C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -SO₂ (C₁-C₆) saturado no sustituido, carboxi o alquilo -COO-(C₁-C₆) saturado no sustituido.

En algunos compuestos, L¹ es CO y R¹ es heterocicloalquilo saturado sustituido de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂.

- 5 En algunos compuestos, L¹ es -CO- y R¹ es un pirrolidinilo, piperidinilo o azetidínulo donde cada uno de los anillos mencionados anteriormente está unido a L¹ mediante un átomo de nitrógeno y está: (i) sustituido con uno, dos o tres sustituyentes donde están dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno o -OR' (donde R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido) y el tercer sustituyente se selecciona de -OR', -NR'R'' o R' donde R'' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido y R' es alquileno (C₁-C₆) saturado no sustituido
- 10 monocíclico o arilo aromático (C₆-C₁₀) bicíclico fusionado, alquileno (C₁-C₆) saturado no sustituido monocíclico o heteroarilo aromático bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros, arilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado (C₆-C₁₀), o heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros en el que el arilo y los anillos heteroarilo en alquileno (C₁-C₆) saturado no sustituido- arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico bicíclico fusionado -
- 15 alquileno (C₁-C₆) saturado no sustituido- heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros, arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado, o el heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros están: (ii) sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR''C(O)₂R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'SO₂R', R', -CN, -NO₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) saturado no sustituido, o fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado no sustituido donde R'' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido
- 20 y R' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno o dos halógenos, -OR', -NR'R'' (donde R' y R'' en -OR' y -NR'R'' son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido; o R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4-7 miembros), cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, heterocicloalquilo saturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado o heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros en el que el heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo en (ii), si está unido directa o indirectamente, están: (iii) sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR''C(O)₂R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'SO₂R', R', -CN, -NO₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) saturado no sustituido, o fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado no sustituido donde R'' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido y R' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno o dos halógenos, -OR', -NR'R'' (donde R' y R'' en -OR', -NR'R'' son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, o R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4-7 miembros), cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, heterocicloalquilo saturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado o heteroarilo aromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado en el que heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo en (iii), ya sea unidos directa o indirectamente, están sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, -OR', -NR'R'', -C(O)R', -CO₂R', -S(O)₂R', -CN, fluoroalcoxi (C₁-C₄) saturado no sustituido, y fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado no sustituido en el que R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido.
- 40

- En algunos compuestos, donde -OR', -NR'R'' o R' en (i) en el párrafo anterior está unido en la posición 3 de piperidinilo y en la posición 2 de pirrolidinilo y R' es alquileno saturado no sustituido (C₁-C₆) - heteroarilo aromático de 5 a 10 miembros o heteroarilo aromático de 5 a 10 miembros donde el anillo heteroarilo bicíclico monocíclico o fusionado es indazolilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, piridinilo, indolilo, 7-azaindol, 7-azaindol, o purinilo.
- 45

- En algunos compuestos, L¹ es -NHCO- o -NHSO₂- y R¹ es arilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado (C₆-C₁₀) o heterociclo aromático monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros sustituido con: (i) uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR''C(O)₂R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'SO₂R', R', -CN, -NO₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) saturado, o fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado donde R'' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido y R' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno o dos halógenos, -OR', -NR'R'' (donde R' y R'' en -OR' y -NR'R'' son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, o R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado de 4-7 miembros), cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, heterocicloalquilo saturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado, o heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros, siempre que al menos uno de los tres sustituyentes no sea hidrógeno y en el que el heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo en (i), ya sea unido directamente o indirectamente a R¹ es: (ii) sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, -OR', -NR'R'', -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR''C(O)₂R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'SO₂R', R', -CN, -NO₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) saturado no sustituido, o fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado no sustituido donde R'' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido) y R' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno o dos halógenos, -OR', -NR'R'' (donde R' y R'' en -OR' y -NR'R'' son independientemente
- 60

- hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, o R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4-7 miembros), cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, heterocicloalquilo saturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, arilo aromático (C₆-C₁₀) monocíclico o bicíclico fusionado o heteroarilo aromático bicíclico monocíclico o fusionado de 5 a 10 miembros en el que heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo en (ii), ya sea unido directa o indirectamente, está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, -OR', -NR'R", -C(O)R', -CO₂R', -S(O)₂R', -CN, fluoroalcoxi (C₁-C₄) saturado no sustituido y fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado no sustituido en el que R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido.
- 5
- 10 L² es un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquileo sustituido o no sustituido, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido.
- R⁵ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, L¹ es -(N(L²R⁵))NP(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, o -N(L²R⁵)SO₂-, y R⁵ y R¹ se unen entre sí opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
- 15
- En los compuestos de Fórmula I, R² y R³ son alquilo independientemente sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí opcionalmente (con el carbono al que están unidos) para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En un caso, R² y R³ son alqueno independientemente sustituido o no sustituido o alquino sustituido o no sustituido. En otro caso, R² y R³ son alquilo saturado independientemente sustituido o no sustituido.
- 20
- En aún otro caso, R² y R³ son alquilo saturado independientemente sustituido o no sustituido, heteroalquilo no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, siempre que alquilo y heterocicloalquilo en R² y R³ no estén sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En aún otro caso, R² y R³ son alquilo saturado independientemente sustituido o no sustituido. En aún otro caso, R² y R³ se unen entre sí opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En aún otro caso, R² y R³ son alquilo (C₁-C₆) saturado independientemente sustituido o no sustituido, o R² y R³ están opcionalmente unidos entre sí para formar un cicloalquilo (C₃-C₆) sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂ siempre que alquilo y heterocicloalquilo en R² y R³ no estén sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En aún otro caso, R² y R³ son independientemente alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido y R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido. En aún otro caso, R² y R³ son independientemente alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido y R⁴ es alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OR' o -NR'R" donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido. En aún otro caso, R² y R³ son independientemente alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido y R⁴ es -NR^{4A}R^{4B} o -OR^{4A} donde R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OR' o -NR'R" donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido. En aún otro caso, R² y R³ pueden ser independientemente alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido y R⁴ es heterocicloalquilo saturado de 4-7 miembros no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ o heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ y sustituidos con uno o dos alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alquilo -O(C₁-C₆) saturado no sustituido o fluoro. En aún otro caso, R² y R³ pueden unirse entre sí para formar un cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₆) saturado sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -O(C₁-C₆) saturado no sustituido o halo. En aún otro caso, R² y R³ se unen entre sí para formar un cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido. En aún otro caso, R² y R³ se unen entre sí para formar heterocicloalquilo saturado de 4 a 6 miembros no sustituido que contiene uno a dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ o heterocicloalquilo saturado de 4 a 6 miembros que contiene uno a dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alquilo O (C₁-C₆) saturado no sustituido o halo. En aún otro caso, R² y R³ son metilo o etilo y R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, isopropilamino, butilamino, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, 2-metoxietilo, etoximetilo., 2-etoxietilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, oxetanilo o azetidino, en donde cada uno de los anillos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, propilo, hidroxilo etoxi, cloro o fluoro. En otro caso, R² y R³ se unen entre sí para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurano, azetidino u oxetanilo, donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o azetidino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

seleccionados independientemente de metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, cloro o fluoro y R⁴ es hidrógeno o metilo o etilo.

En algunos compuestos, donde R² y R³ están unidos entre sí para formar un piperidinilo sustituido, entonces el piperidinilo sustituido está sustituido con un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₈ tal como un alquilo saturado) o un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, un heteroalquilo de 2 a 8 miembros). En algunos compuestos, donde R² y R³ se unen entre sí para formar un piperidinilo sustituido y R⁴ es hidrógeno, entonces el piperidinilo sustituido se sustituye con un alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₈ tal como un alquilo saturado) o un heteroalquilo no sustituido (por ejemplo, un heteroalquilo de 2 a 8 miembros).

En algunos compuestos, R² y R³ no se unen entre sí para formar un piperidinilo sustituido. En algunos compuestos donde R⁴ es hidrógeno, R² y R³ no se unen entre sí para formar un piperidinilo sustituido.

En los compuestos de Fórmula I, R⁴ es independientemente hidrógeno, -NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4A}, -SR^{4A}, -CN, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R⁴ es independientemente hidrógeno, -NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4A}, -CN, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En un caso, R⁴ es alqueno sustituido o no sustituido o alquino sustituido o no sustituido. En otro caso, R⁴ es alquilo saturado sustituido o no sustituido. R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En un caso, R^{4A} y R^{4B} son alqueno independientemente sustituido o no sustituido o alquino sustituido o no sustituido. En otro caso, R^{4A} y R^{4B} son alquilo saturado independientemente sustituido o no sustituido.

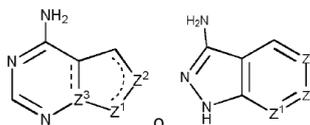
En aún otro caso, R⁴ es independientemente hidrógeno, -NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4A}, -SR^{4A}, -CN, alquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, donde R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido siempre que alquilo y heterocicloalquilo en R⁴ no estén sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En aún otro caso, R⁴ es hidrógeno, -NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4A}, -SR^{4A}, alquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂ en donde R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, siempre que alquilo y heterocicloalquilo en R⁴ no estén sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En aún otro caso, R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OR' o -NR'R" donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido. En aún otro caso, R² y R³ son alquilo (C₁-C₆) saturado independientemente no sustituido y R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OR' o -NR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido), -NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4A} [donde R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, o alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OR' o -NR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido)], heterocicloalquilo no sustituido saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂, heterocicloalquilo saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ y sustituido con uno o dos alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alquilo -O(C₁-C₆) saturado no sustituido, o fluoro, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con un heterocicloalquilo no saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con un heterocicloalquilo saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ y sustituido con uno o dos alquilo (C₁-C₆) saturado, hidroxilo, alquilo -O(C₁-C₆) saturado no sustituido o fluoro. En aún otro caso, R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido.

En algunas realizaciones, el compuesto no es (E)-3-(1-(1H-imidazo [4,5-c] piridin-4-il) piperidin-4-il)-2-ciano-N-metilacrilamida; 2-pentenitrilo, 2-(2,2-dimetil-1-oxopropil)-4,4-dimetil-, 1H-bencimidazol-2-acetonitrilo, α-(2,2-dimetilpropilideno)-; bencenopropanonitrilo, α-(2,2-dimetilpropilideno)-β-oxo-; ácido tetradecanoico, 2-[2-[[2-butil-5-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil]sulfonil]-2-cianoetil]-2-dodecil-, 4-hidroxifenil éster, ácido 3-butenico, 4-ciano-2,2-dimetil-4-(2-piridinil)-, éster etílico; ácido 3-butenico, éster 2-acetil-4-ciano-4-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-nitroso-etil; 2-piridinaacetónitrilo, α-(2,2-dimetilpropilideno)-; ácido 3-butenico, 2-acetil-4-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-ciano-2-[2-(3-nitrofenil) diazenil]-, éster etílico; ácido 3-butenico, 2-acetil-2-[2-(4-clorofenil) diazenil]-4-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-ciano-, éster etílico; ácido 3-butenico, 2-acetil-4-ciano-4-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-[2-(4-nitrofenil) diazenil]-, éster etílico; ácido 3-butenico, 2-acetil-2-[2-(4-bromofenil) diazenil]-4-ciano-4-[(4-metilfenil)sulfonil]-, éster etílico; ácido 3-butenico, 2-acetil-2-[2-(4-clorofenil) diazenil]-4-ciano-4-[(4-metilfenil)sulfonil]-, éster etílico; ácido 2-hexenodioico, 2-ciano-5-hidroxi-4,4-dimetil-5-(trifluorometil)-, 1-etil 6-metil éster; α-D-galactopiranos, 1,2: 3,4-bis-O-(1-metiletilideno)-, (2E)-2-

ciano-4,4-dimetil-2-pentenoato; L-fenilalanina, N-[(2E)-2-ciano-4,4-dimetil-1-oxo-2-penten-1-il]-, éster metílico; ácido 2-nonenoico, 2-ciano-4,4,8-trimetil-, fenilmetil éster; ácido 2,6-heptadienoico, 2-ciano-4,4-dimetil-, éster etílico; ácido 2,5-hexadienoico, 2-ciano-4,4-dimetil-6,6-difenil-, éster etílico; 2H-tetrazol-5-acetonitrilo, α -(2,2-dimetilpropilideno)-2-(2-propen-1-il)-; ácido 2-pentenoico, 2-ciano-4,4-dimetil-, éster etílico; ácido 2-pentenoico, 2-ciano-4,4-dimetil-, éster metílico; 2-pentenamida, N-[1-(4-clorofenil)etil]-2-ciano-4,4-dimetil-; ácido 3-butenoico, 4-ciano-2,2-dimetil-4-(2-piridinil)-, éster etílico; 2-piridinaacetonitrilo, α -(2,2-dimetilpropilideno)-; ácido 2-pentenoico, 4-bromo-2-ciano-4-metil-, éster metílico; ácido 2-pentenoico, 2-ciano-4,4-dimetil-, éster etílico; ácido 2-propenoico, 2-ciano-3-[3-formil-2,2-dimetilciclopropil]-, éster etílico; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-[(1E)-2-ciano-2-fluoroetil]-2,2-dimetil-, (2-metil [1,1'-bifenil]-3-il)metil éster; ácido 2-propenoico, 2-ciano-3-ciclopropil-, éster etílico; ácido ciclopropanocarboxílico, 2,2-dicloro-1-(2-ciano-3-metoxi-3-oxo-1-propen-1-il)-, éster etílico; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-[(1E)-2-ciano-3-metoxi-3-oxo-1-propen-1-il]-2,2-dimetil-, [5-(fenilmetil)-3-furanil]metilo éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 2-(2-ciano-3-metoxi-3-oxo-1-propen-1-il)-, éster etílico; ácido 2-propenoico, 2-ciano-3-(1-metilciclopropil)-, éster metílico; ácido 2-propenoico, 2-ciano-3-[2-(trifluorometil)ciclopropil]-, éster metílico; ácido 2-propenoico, 2-ciano-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-, éster metílico; ácido 2-propenoico, 2-ciano-3-(1-metilciclopropil)-, éster etílico; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2-carboxi-2-cianoetil)-2,2-dimetil-, 1-[[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)fenil]metil] éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-[(1E)-2-ciano-3-(1,1-dimiletiletoxi)-3-oxo-1-propen-1-il]-2,2-dimetil-, [2,3,5, 6-tetrafluoro-4-(metoximetil)fenil]metil éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-[(1E)-2-ciano-3-(1-metiletiletoxi)-3-oxo-1-propen-1-il]-2,2-dimetil-, [2,3,5,6 -tetrafluoro-4-(metoximetil)fenil]metil éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-[(1E)-2-ciano-3-oxo-3-(2-propen-1-il)-1-propen-1-il]-2,2-dimetil-, [2,3, 5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)fenil]metil éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-[(1E)-2-ciano-3-oxo-3-propoxi-1-propen-1-il]-2,2-dimetil-, [2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)fenil]metil éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-[(1E)-2-ciano-3-metoxi-3-oxo-1-propen-1-il]-2,2-dimetil-, [2,3,5,6-tetrafluoro-4 -(metoximetil)fenil]metil éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-[(1E)-2-ciano-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il]-2,2-dimetil-, [2,3,5,6-tetrafluoro-4 -(metoximetil)fenil]metil éster; 1,2-benzisotiazol-3-acetonitrilo, α -(ciclopropilmetileno)-5-[3,6-dihidro-3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)-1 (2H)-pirimidinilo]-; ácido 2-propenoico, 2-ciano-3-(2,2-dicloro-1-metilciclopropil)-, éster etílico; ácido 2-propenoico, 2-ciano-3-ciclopropil-, éster etílico; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2-ciano-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il)-2,2-dimetil-, ciano (3-fenoxifenil)metil éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2-ciano-3-etoxi-3-oxo-1-propen-1-il)-2,2-dimetil-, (3-fenoxifenil)metil éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2-ciano-3-metoxi-3-oxo-1-propen-1-il)-2,2-dimetil-, (3-fenoxifenil)metil éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2-ciano-3-etoxi-3-oxo-1-propenil)-2,2-dimetil-, [5-(fenilmetil)-3-furanil]metil éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2-ciano-3-etoxi-3-oxo-1-propenil)-2,2-dimetil-, 1,1-dimiletiletoxi éster; ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2-ciano-3-metoxi-3-oxo-1-propen-1-il)-2,2-dimetil-, 2-metil-4-oxo-3-(2-propen-1-il)-2-ciclopenten-1-ilo éster; N-(1-(4-clorofenil)etil)-2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enamida, N-(1-(4-clorofenil)etil)-2-ciano-4-metilpent-2-enamida, 2-(2-*alil*-2H-tetrazol-5-il)-4,4-dimetilpent-2-enitrilo, ácido ciclopropanocarboxílico, 3-(2-ciano-3-metoxi-3-oxo-1-propen-1-il)-2,2-dimetil- o cualquier sal del mismo. En una realización, el compuesto no es un compuesto que tenga un piridinilo directamente unido al carbono α en la posición 2 de piridinilo. En otra realización, el compuesto no es un compuesto que tenga un piridinilo directamente unido al carbono α en la posición 2 del piridinilo en el que el piridinilo está sustituido en la posición 4.

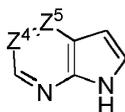
En alguna realización, el compuesto divulgado en este documento (por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I)) no contiene:

(i) un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, anillo heteroarilo no sustituido) de fórmula



donde las líneas discontinuas son un enlace opcional y Z^1 , Z^2 y Z^3 son N o C (siguiendo las reglas químicas normales de valencia), siempre que uno o dos de Z^1 , Z^2 y Z^3 sean N, en donde al menos uno de los átomos del anillo son un punto de unión al resto del compuesto, y en donde el hidrógeno de la unidad estructural NH se puede reemplazar con un enlace al resto del compuesto; o

(ii) un anillo heteroarilo sustituido de fórmula



donde Z^4 y Z^5 son independientemente N o C (siguiendo las reglas normales de valencia) siempre que al menos uno de Z^4 y Z^5 sea N y además, tanto Z^4 como Z^5 no sean N, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un punto de unión al resto del compuesto, y en el que el hidrógeno de la unidad estructural NH puede reemplazarse con un enlace al resto del compuesto. La valencia de N o C para Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y Z^5 se llena con un enlace simple o doble a un átomo del anillo vecino, un enlace al resto del compuesto y/o un enlace a hidrógeno o un sustituyente dentro del alcance de la invención.

En algunos compuestos, R^2 y R^3 son independientemente alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. R^2 y R^3 también pueden ser independientemente alquilo C_1-C_8 no sustituido, heteroalquilo de 2-8 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido, fenilo no sustituido o heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido. R^2 y R^3 también pueden ser independientemente alquilo C_1-C_6 no sustituido, heteroalquilo de 2-6 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros no sustituido, fenilo no sustituido o heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido. R^2 y R^3 también pueden ser independientemente alquilo C_1-C_3 no sustituido, heteroalquilo de 2-3 miembros no sustituido, cicloalquilo de C_3-C_8 no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido, fenilo no sustituido o heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido. R^2 y R^3 también pueden ser independientemente alquilo C_1-C_8 no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1-C_3).

En algunos compuestos, R^2 y R^3 son metilo. En algunos compuestos, R^4 no es hidrógeno. En algunos compuestos, L^1 no es $-OC(O)-$.

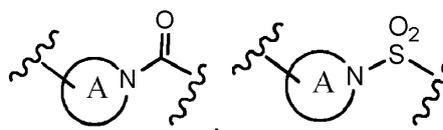
En algunos compuestos, R^2 y R^3 se unen entre sí para formar un cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R^2 y R^3 se unen entre sí para formar un cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R^2 y R^3 se unen entre sí para formar un ciclopropilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos relacionados, L^1 no es $-OC(O)-$.

En los compuestos de Fórmula I, R^4 es independientemente hidrógeno, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-OR^{4A}$, $-SR^{4A}$, $-CN$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R^4 es independientemente hidrógeno, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-OR^{4A}$, $-CN$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^4 también puede ser independientemente hidrógeno, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-OR^{4A}$, $-SR^{4A}$, $-CN$, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R^4 es alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido. En otro caso, R^4 es alquilo saturado sustituido o no sustituido. R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R^{4A} y R^{4B} son independientemente alqueno sustituido o no sustituido o alquino sustituido o no sustituido. En otro caso, R^{4A} y R^{4B} son alquilo saturado independientemente sustituido o no sustituido.

En algunos compuestos, R^4 es hidrógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. R^4 también puede ser independientemente alquilo C_1-C_8 no sustituido, heteroalquilo de 2-8 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido, fenilo no sustituido o heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido. R^4 también puede ser hidrógeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido, heteroalquilo de 2-6 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 6 miembros no sustituido, fenilo no sustituido o heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido. R^4 también puede ser hidrógeno, alquilo C_1-C_3 no sustituido, heteroalquilo de 2-3 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros no sustituido, fenilo no sustituido o heteroarilo de 5 o 6 miembros no sustituido. R^4 también puede ser hidrógeno, alquilo C_1-C_8 no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1-C_3). En algunos compuestos, R^4 es metilo. En algunos compuestos, R^4 no es hidrógeno.

En algunos compuestos, R^4 no es hidrógeno y R^2 y R^3 son metilo.

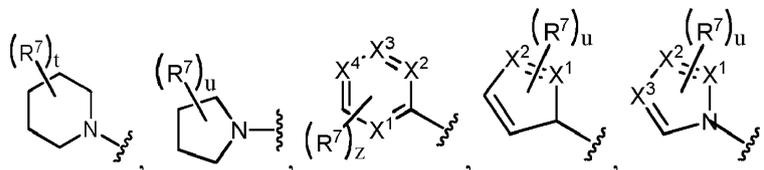
En algunos compuestos, $-L^1-Z-R^1$ es un grupo que extrae electrones. Donde $-L^1-Z-R^1$ es un grupo de extracción de electrones, entonces al menos uno de L^1 , Z o $-R^1$ debe ser de extracción de electrones (como se define a continuación). Ese es uno o ambos de L^1 , Z o $-R^1$ deben estar extrayendo electrones. En algunos compuestos, L^1 es un enlace o un grupo que extrae electrones. Donde L^1 es un enlace y Z es un enlace, R^1 es un grupo de extracción de electrones. En algunos compuestos adicionales, un grupo de extracción de electrones está unido al carbono α (descrito a continuación) del compuesto de Fórmula I. En algunos compuestos, el punto de unión de $-L^1-Z-R^1$ (o R^1 donde L^1 es un enlace) no es $-S-$. En otros compuestos, un grupo de extracción de electrones está unido directamente al carbono α . Los grupos de extracción de electrones aceptables dentro del grupo $-L^1-Z-R^1$ incluyen, por ejemplo, $-C(O)-$, $-S(O)_n-$, $-N(L^2R^5)C(O)-$, $-N(L^2R^5)SO_2-$,



(donde el Anillo A es como se define a continuación), heteroarileno sustituido o no sustituido (por ejemplo, heteroarileno sustituido o no sustituido con R^{16}) y arileno sustituido o no sustituido (por ejemplo, arileno sustituido o no sustituido con R^{16}). En algunos compuestos, $-L^1-Z-R^1$ incluye uno de los siguientes grupos heteroarileno (en forma monovalente o divalente): piridinilo, pirazolilo, indazolilo, indolilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo,

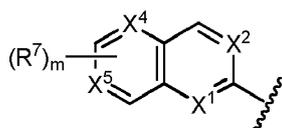
bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, benzisoxazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, pirimidinilo, un heteroarilo de 5 o 6 miembros con un doble enlace CN opcionalmente fusionado a un heteroarilo de 5 o 6 miembros, o N-óxido de piridinilo opcionalmente sustituido.

En algunos compuestos, R¹ es:



5

o



10

El símbolo z es 0, 1 o 2. El símbolo m es 0, 1, 2 o 3. El símbolo u es 0, 1, 2, 3 o 4. El símbolo t es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. X¹, X², X³, X⁴ y X⁵ son independientemente N o C(-L⁵-R^{7A}). R⁷ puede ser independientemente -L⁴-R^{7B}. R^{7A} y R^{7B} pueden ser independientemente alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

15

En algunos compuestos, (por ejemplo, donde L¹ es -C(O)- y/o R¹ es piperidinilo), R² y R³ no se unen entre sí para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En otras realizaciones (por ejemplo, donde L¹ es -C(O)- y/o R¹ es piperidinilo), R² y R³ no pueden unirse entre sí para formar un arilo sustituido o no sustituido, tal como un fenilo sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, (por ejemplo, donde L¹ es -C(O)- y/o R¹ es piperidinilo) R² y R³ no pueden unirse entre sí para formar un arilo sustituido o no sustituido con R¹⁷, tal como un fenilo sustituido o no sustituido con R¹⁷. En otras realizaciones, (por ejemplo, donde L¹ es -C(O)- y/o R¹ es piperidinilo) R² y R³ no pueden unirse entre sí para formar un arilo sustituido o no sustituido con R¹⁷, tal como un fenilo sustituido o no sustituido con R¹⁷ donde R¹⁷ es hidroxilo

20

En los compuestos de Fórmula I, L⁴ es independientemente un enlace, C(O)-, -C(O)N(L⁶R⁸)-, -N(L⁶R⁸)C(O)-, -C(O)O-, -S(O)_w-, -O-, -N(L⁶R⁸)-, -P(O)(OL⁶R⁸)O-, -SO₂N(L⁶R⁸)-, -N(L⁶R⁸)SO₂-, -N(L⁶R⁸)C(O)N(L⁷R⁹)-, -P(O)(N(L⁶R⁸))N-, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido. L⁴ es independientemente un enlace, -C(O)-, -C(O)N(L⁶R⁸)-, -N(L⁶R⁸)C(O)-, -C(O)O-, -S(O)_w-, -O-, -N(L⁶R⁸)-, -SO₂N(L⁶R⁸)-, -N(L⁶R⁸)SO₂-, -N(L⁶R⁸)C(O)N(L⁷R⁹)-, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido. El símbolo w es 0, 1 o 2.

25

30

L⁶ y L⁷ son independientemente un enlace, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido.

35

R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

40

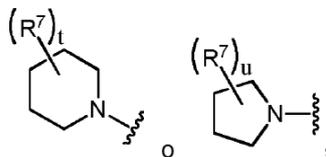
L⁵ es independientemente un enlace, -C(O)-, -C(O)N(L⁸R¹⁰)-, -N(L⁸R¹⁰)C(O)-, -C(O)O-, -S(O)_v-, -O-, -N(L⁸R¹⁰)-, -P(O)(OL⁸R¹⁰)O-, -SO₂N(L⁸R¹⁰)-, -N(L⁸R¹⁰)SO₂-, -N(L⁸R¹⁰)C(O)N(L⁹R¹¹)-, -P(O)(N(L⁸R¹⁰))N-, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido. El símbolo v es 0, 1 o 2.

45

L⁸ y L⁹ son independientemente un enlace, alquileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido.

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

En algunos compuestos, R¹ es



y L¹ es -C(O)-.

En algunos compuestos, R¹ es alquilo sustituido o no sustituido con R⁷, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R⁷, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R⁷, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R⁷, arilo sustituido o no sustituido con R⁷ o heteroarilo sustituido o no sustituido con R⁷. En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es cicloalquilo sustituido o no sustituido con R⁷, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R⁷, arilo sustituido o no sustituido con R⁷ o heteroarilo sustituido o no sustituido con R⁷. En algunas realizaciones, R¹ es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R¹ es arilo sustituido o no sustituido con R⁷, o heteroarilo sustituido o no sustituido con R⁷. En algunos compuestos, R¹ es un heterocicloamino sustituido o no sustituido con R⁷.

En ciertos compuestos (por ejemplo, donde L¹ es -(N(L²R⁵))NP(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, o -N(L²R⁵)SO₂-), R⁵ y R¹ se unen entre sí para formar heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En ciertos compuestos, R⁵ y R¹ se unen para formar un heteroarilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En ciertos compuestos, R⁵ y R¹ se unen entre sí para formar un heteroarilo sustituido o no sustituido con R⁷ o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R⁷. En ciertos compuestos, R⁵ y R¹ se unen entre sí para formar un piperidinilo sustituido o no sustituido o piperidinilo sustituido o no sustituido. En ciertos compuestos, R⁵ y R¹ se unen entre sí para formar un pirrolidinilo sustituido o no sustituido con R⁷ o piperidinilo sustituido o no sustituido con R⁷.

R⁷ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R¹², heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹² (por ejemplo, sustituido con R¹² o alquilitio no sustituido o alcoxi sustituido o no sustituido con R¹² tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R¹² o alcóxicarbonilo sustituido o no sustituido con R¹²), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹², heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹², arilo sustituido o no sustituido con R¹², heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹², o -L⁴R^{7B}. En algunas realizaciones, R⁷ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH o -CF₃. En algunos compuestos, R⁷ es independientemente alquilo sustituido o no sustituido con R¹², o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹². En algunos compuestos, R⁷ es independientemente cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹², o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹². En algunos compuestos, R⁷ es independientemente arilo sustituido o no sustituido con R¹², o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹². En algunos compuestos, R⁷ es independientemente heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹². En algunos compuestos, R⁷ es alquilo sustituido con R¹², donde R⁷ es cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹² (un cicloalquilalquilo) o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹² (un heterocicloalquilalquilo).

R^{7A} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R¹², heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹² (por ejemplo, alquilitio sustituido o no sustituido con R¹² o alcoxi sustituido o no sustituido con R¹² tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R¹² o alcóxicarbonilo sustituido o no sustituido con R¹²), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹², heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹², arilo sustituido o no sustituido con R¹², heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹². R^{7B} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R¹², heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹², cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹², heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹², arilo sustituido o no sustituido con R¹² o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹².

En los compuestos de Fórmula I, R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R¹³, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹³ (por ejemplo, alquilitio sustituido o no sustituido con R¹³ o alcoxi sustituido o no sustituido con R¹³ tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R¹³ o alcóxicarbonilo sustituido o no sustituido con R¹³), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹³, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹³, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹³, arilo sustituido o no sustituido con R¹³, heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹³ o -L¹⁰-R^{13A}. En algunos compuestos, R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂ o -CF₃. En algunos compuestos, R¹² es independientemente alquilo sustituido o no sustituido con R¹³, o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹³. En algunos compuestos, R¹² es independientemente cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹³, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹³. En algunos compuestos, R¹² es independientemente arilo sustituido o no sustituido con R¹³, o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹³. En algunos compuestos, R¹² es independientemente heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹³. En algunos compuestos, R¹² es independientemente -NH₂, -C(O)NH₂ o alquilo no sustituido. L¹⁰ es -O-, -NR^{13C}-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR^{13C}-, -NR^{13C}C(O), -S(O)_m-, -NR^{13C}S(O)₂- o -S(O)₂NR^{13C}- o -NR^{13C}C(O)NR^{13D}-, alquileo sustituido o no sustituido con R^{13C},

5 heteroalquileno sustituido o no sustituido con R^{13C} , cicloalquileno sustituido o no sustituido con R^{13C} , heterocicloalquileno sustituido o no sustituido con R^{13C} , arileno sustituido o no sustituido con R^{13C} , o heteroarileno sustituido o no sustituido con R^{13C} . El símbolo m' es 0, 1 o 2. R^{13C} y R^{13D} son independientemente hidrógeno, hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -CONH₂, -NO₂, -COOH o -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R^{13E} , u R^{13E} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{13E} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{13E} , arilo sustituido o no sustituido con R^{13E} o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{13E} . R^{13E} es independientemente hidrógeno, hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -CONH₂, -NO₂, -COOH o -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido

10 R^{13} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R^{14} , heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{14} (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R^{14} o alcoxi sustituido o no sustituido con R^{14} tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R^{14} o alcocarbonilo sustituido o no sustituido con R^{14}), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{14} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{14} , arilo sustituido o no sustituido con R^{14} , heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{14} , o -L¹³-R^{13B}. L¹³ es-O-, -NR^{13C}-, -C(O)-, -C(O) O-, -C(O)NR^{13C}-, -NR^{13C}C(O), -S(O)_w-, -NR^{13C}S(O)₂-, o -S(O)₂NR^{13C}- o -NR^{13C}C(O)NR^{13D}-, alquileno sustituido o no sustituido con R^{13C} , heteroalquileno sustituido o no sustituido con R^{13C} , cicloalquileno sustituido o no sustituido con R^{13C} , heterocicloalquileno sustituido o no sustituido con R^{13C} , arileno sustituido o no sustituido con R^{13C} , o heteroarileno sustituido o no sustituido con R^{13C} . El símbolo w' es 0, 1 o 2. R^{13C} y R^{13D} son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

15 R^{13A} y R^{13B} son independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R^{14} , heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{14} (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R^{14} o alcoxi sustituido o no sustituido con R^{14} tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R^{14} o alcocarbonilo sustituido o no sustituido con R^{14}), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{14} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{14} , arilo sustituido o no sustituido con R^{14} , heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{14} . En algunas realizaciones, R^{13} , R^{13A} y R^{13B} son independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH o -CF₃. En algunos compuestos, R^{13} , R^{13A} y R^{13B} son independientemente alquilo sustituido o no sustituido con R^{14} , o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{14} . En algunos compuestos, R^{13} , R^{13A} y R^{13B} son independientemente cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{14} , o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{14} . En algunos compuestos, R^{13} , R^{13A} y R^{13B} son independientemente arilo sustituido o no sustituido con R^{14} , o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{14} . En algunos compuestos, R^{13} , R^{13A} y R^{13B} son independientemente heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{14} . En ciertos compuestos, donde R^{13} es -L¹³-R^{13B}, R^{14} no es -L¹¹-R^{15A}.

20 En los compuestos de Fórmula I, R^{14} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R^{15} , heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{15} (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R^{15} o alcoxi sustituido o no sustituido con R^{15} tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R^{15} o alcocarbonilo sustituido o no sustituido con R^{15}), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{15} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{15} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{15} , arilo sustituido o no sustituido con R^{15} , heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{15} o -L¹¹-R^{15A}. En algunos compuestos, R^{14} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH o -CF₃. En algunos compuestos, R^{14} es independientemente alquilo sustituido o no sustituido con R^{15} , o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{15} . En algunos compuestos, R^{14} es independientemente cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{15} , o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{15} . En algunos compuestos, R^{14} es independientemente arilo sustituido o no sustituido con R^{15} , o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{15} . En algunos compuestos, R^{14} es independientemente heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{15} . L¹¹ es-O-, -NR^{15C}-, -C(O)-, -C(O) O-, -C(O)NR^{15C}-, -NR^{15C}C(O), -S(O)_y-, -NR^{15C}S(O)₂-, o -S(O)₂NR^{15C}- o -NR^{15C}C(O)NR^{15D}-, alquileno sustituido o no sustituido con R^{15C} , heteroalquileno sustituido o no sustituido con R^{15C} , cicloalquileno sustituido o no sustituido con R^{15C} , heterocicloalquileno sustituido o no sustituido con R^{15C} , arileno sustituido o no sustituido con R^{15C} , o heteroarileno sustituido o no sustituido con R^{15C} . El símbolo y' es 0, 1 o 2. R^{15C} y R^{15D} son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

25 R^{15} y R^{15A} son independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R^{23} , heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{23} (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R^{23} o alcoxi sustituido o no sustituido con R^{23} tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R^{23} o alcocarbonilo sustituido o no sustituido con R^{23}), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{23} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{23} , arilo sustituido o no sustituido con R^{23} o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{23} . En algunas realizaciones, R^{15} y R^{15A} son independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH o -CF₃. En algunos compuestos, R^{15} y R^{15A} son independientemente alquilo sustituido o no sustituido con R^{23} , o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{23} . En algunos compuestos, R^{15} y R^{15A} son independientemente cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{23} , o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{23} . En algunos compuestos, R^{15} y R^{15A} son independientemente arilo sustituido o no sustituido con R^{23} , o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{23} . En algunas realizaciones, R^{15} y R^{15A} son independientemente heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{23} . En algunos compuestos, R^{15} y R^{15A} son independientemente alquilo no sustituido o heteroalquilo no sustituido. En algunos

compuestos, R^{15} y R^{15A} son independientemente cicloalquilo no sustituido o heterocicloalquilo no sustituido. En algunos compuestos, R^{15} y R^{15A} son independientemente arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. En algunos compuestos, R^{15} y R^{15A} son independientemente heteroarilo no sustituido independientemente. En algunos compuestos, R^{15} y R^{15A} son independientemente arilo no sustituido independientemente

- 5 En los compuestos de Fórmula (I), R^{23} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R^{25} , heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{25} (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R^{25} o alcoxi sustituido o no sustituido con R^{25} tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R^{25} o alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido con R^{25}), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{25} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{25} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{25} , arilo sustituido o no sustituido con R^{25} , o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{25} , o -L¹²-R²⁴. En algunas realizaciones, R^{23} es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH o -CF₃. R^{24} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R^{25} , heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{25} (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R^{25} o alcoxi sustituido o no sustituido con R^{25} tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R^{25} o alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido con R^{25}), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{25} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{25} , arilo sustituido o no sustituido con R^{25} , o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{25} . L¹² es -O-, -NR²⁶-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR²⁶-, -NR^{26C}(O), -S(O)_jⁱ-, -NR^{26S}(O)₂-, o -S(O)₂NR²⁶- o -NR^{26C}(O)NR²⁷-, alquilenos sustituido o no sustituido con R^{26} , heteroalquilenos sustituido o no sustituido con R^{26} , cicloalquilenos sustituido o no sustituido con R^{26} , heterocicloalquilenos sustituido o no sustituido con R^{26} , arileno sustituido o no sustituido con R^{26} , o heteroarileno sustituido o no sustituido con R^{26} . El símbolo j es 0, 1 o 2. R^{25} , R^{26} y R^{27} son independientemente hidrógeno, hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

- En algunos compuestos, R^5 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con R^{30} , heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{30} (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R^{30} o alcoxi sustituido o no sustituido con R^{30} , tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R^{30} o alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido con R^{30}), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{30} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{30} , arilo sustituido o no sustituido con R^{30} o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{30} ,

- R^{30} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

- En algunos compuestos, R^1 es heteroarilo de anillo fusionado 6,5 sustituido o no sustituido con R^7 , heteroarilo de anillo fusionado 5,6 sustituido o no sustituido con R^7 , heteroarilo de anillo fusionado 5,5 fusionado sustituido o no sustituido con R^7 , heteroarilo de anillo fusionado 6,6 sustituido o no sustituido con R^7 o heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido con R^7 que tiene al menos 2 (por ejemplo, 2 a 4) nitrógenos de anillo. En ciertos compuestos, R^1 es fenilo sustituido con R^7 , piperidinilo sustituido con R^7 , heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con R^7 , heteroarilo de anillo fusionado 6,5 sustituido o no sustituido con R^7 , heteroarilo de anillo fusionado 5,6 sustituido o no sustituido con R^7 . R^7 puede ser halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, alquilo sustituido o no sustituido con R^{12} , heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{12} , cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{12} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{12} , arilo sustituido o no sustituido con R^{12} , o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{12} o -L⁴-R^{7B}. R^{7B} puede ser cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{12} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{12} , arilo sustituido o no sustituido con R^{12} o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{12} . En algunos compuestos, L⁴ es alquilenos sustituido o no sustituido, o heteroalquilenos sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, L⁴ es alquilenos C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, L⁴ es un enlace. L⁴ puede ser -O-, -NH-, -C(O)-, -C(O)NH-, -S(O)_m- o -S(O)_mNH-. R^{12} puede ser -OH, o alquilo sustituido o no sustituido con R^{13} .

- En algunos compuestos, R^7 , R^{7A} y R^{7B} son independientemente cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{12} , heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{12} , arilo sustituido o no sustituido con R^{12} , heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{12} , o -L⁴-R^{7AB}. En otros compuestos relacionados, R^7 es heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{12} , o -L⁴-R^{7B}. L⁴ puede ser -C(O)-. R^{7B} puede ser heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{12} .

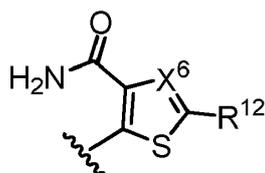
- En algunos compuestos, R^1 es un heteroarilo sustituido o no sustituido, tal como un heteroarilo sustituido o no sustituido con R^7 . El heteroarilo puede ser un pirrolopirimidinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, indolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, pirazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, indazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, imidazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, tiazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, benzotiazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, oxazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, bencimidazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, benzoxazolilo sustituido (por ejemplo, R^7) o benzoxazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, benzisoxazolilo sustituido (por ejemplo, R^7) o no sustituido, triazolilo sustituido (por ejemplo, R^7) o no sustituido, benzotriazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, quinolinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, isoquinolinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, quinazolinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, pirimidinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, óxido de piridinilo N sustituido (por ejemplo, sustituido con R^7) o no sustituido, furanilo sustituido (por ejemplo, sustituido con

R⁷) o no sustituido, tiofenilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R⁷) o no sustituido, benzofuranilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R⁷) o no sustituido, benzotiofenilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R⁷) o no sustituido, imidazo [1,2b]piridazinilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R¹ es un triazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R⁷) o no sustituido, imidazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R⁷) o no sustituido, o pirazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R⁷) o no sustituido. En algunos compuestos, R¹ es un benzotriazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R⁷) o no sustituido, quinolinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R⁷) o no sustituido, isoquinolinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R⁷) o no sustituido, quinazolinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R⁷) o no sustituido, o pirimidinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R⁷) o no sustituido. En algunos compuestos, R¹ es un heteroarilo de anillo fusionado 6,5 sustituido o no sustituido, un heteroarilo de anillo fusionado 5,6 sustituido o no sustituido, un heteroarilo de anillo fusionado 5,5 sustituido o no sustituido, o un heteroarilo de anillo fusionado 6,6 sustituido o no sustituido. En otros compuestos, R¹ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido que tiene al menos 2 (por ejemplo, 2 a 4) nitrógenos de anillo. Como se discutió anteriormente, cualquier sustituyente R¹ puede estar sustituido con R⁷, incluidos los sustituyentes mencionados en este párrafo.

En algunos compuestos, R⁷ es purinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, pirimidinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, imidazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, 1H-pirrolo [2,3-b] piridinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, pirimidinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, 1H-indazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, o 7H-pirrolo[2, 3-d]pirimidinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido. R⁷ también puede ser pirrolopirimidinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, indolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, pirazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, indazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, imidazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, tiazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, benzotiazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, oxazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, bencimidazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, benzoxazolilo sustituido (por ejemplo, con R¹²) o no sustituido, isoxazolilo sustituido (por ejemplo, con R¹²) o no sustituido, bencisoxazolilo sustituido (sustituido con R¹²) o no sustituido, triazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, benzotriazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, quinolinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, quinoxolinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, pirimidinilo sustituido (por ejemplo con R¹²) o no sustituido, N-óxido piridinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, furanilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, tiofenilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, benzofuranilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, benzotiofenilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, imidazo [1,2b] piridazinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido. En algunos compuestos, R⁷ es un triazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, imidazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, o pirazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido. En algunos compuestos, R⁷ es un benzotriazolilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, quinolinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, isoquinolinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, quinazolinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido, o pirimidinilo sustituido (por ejemplo, sustituido con R¹²) o no sustituido. En algunos compuestos, R⁷ es heteroarilo de anillo fusionado 6,5 sustituido o no sustituido con R¹², heteroarilo de anillo fusionado 5,6 sustituido o no sustituido con R¹², heteroarilo de anillo fusionado 5,5 sustituido o no sustituido con R¹² o heteroarilo de anillo fusionado 6, 6 sustituido o no sustituido con R¹², heteroarilo de anillo fusionado 6,6 sustituido o no sustituido con R¹². En otros compuestos, R⁷ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido con R¹² que tiene al menos 2 (por ejemplo, 2 a 4) nitrógenos de anillo.

En algunos compuestos, R⁷ es un fenilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, piperidinilo sustituido o no sustituido, pirrolidinilo sustituido o no sustituido, quinolinilo sustituido o no sustituido, o quinazolinilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R⁷ es un fenilo sustituido o no sustituido con R¹², pirimidinilo sustituido o no sustituido con R¹², piperidinilo sustituido o no sustituido con R¹², pirrolidinilo sustituido o no sustituido con R¹², quinolinilo sustituido o no sustituido con R¹² o quinazolinilo sustituido o no sustituido con R¹².

En algunos compuestos, R⁷ es



X⁶ puede ser nitrógeno o C(-L¹⁰-R^{13A}). R^{13A} puede ser independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. L¹⁰ puede ser -O-, -NH-, -C(O)-, -C(O)NH-, -S(O)_m-, o -S(O)₂NH-.

En algunos compuestos, L¹ es un enlace, -C(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, -OC(O)-, -S(O)_n-, -(OL²R⁵)OP(O)-, -N(L²R⁵)SO₂-, -(N(L²R⁵))NP(O)-, alquileo sustituido o no sustituido con R¹⁶, heteroalquileo sustituido o no sustituido con R¹⁶, cicloalquileo sustituido o no sustituido con R¹⁶, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido con R¹⁶, arileno

sustituido o no sustituido con R¹⁶, o heteroarileno sustituido o no sustituido con R¹⁶. El símbolo n es 0, 1 o 2. En algunos compuestos, L¹ es un enlace. En algunos compuestos, L¹ es -N(L²R⁵)C(O)-. En algunos compuestos, L¹ es -NHC(O)-.

5 L¹ también puede ser un enlace, alquileo sustituido o no sustituido con R¹⁶, heteroalquileo sustituido o no sustituido con R¹⁶, cicloalquileo sustituido o no sustituido con R¹⁶, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido con R¹⁶, arileno sustituido o no sustituido con R¹⁶ o heteroarileno sustituido o no sustituido con R¹⁶.

10 R¹⁶ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R³¹, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R³¹ (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R³¹ o alcoxi sustituido o no sustituido con R³¹ tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R³¹ o alcocarbonilo sustituido o no sustituido con R³¹), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R³¹, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R³¹, arilo sustituido o no sustituido con R³¹, heteroarilo sustituido o no sustituido con R³¹.

R³¹ es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

15 En algunos compuestos, L² es independientemente un enlace, alquileo sustituido o no sustituido con R²⁸, heteroalquileo sustituido o no sustituido con R²⁸, cicloalquileo sustituido o no sustituido con R²⁸, heterocicloalquileo sustituido o no sustituido con R²⁸, arileno sustituido o no sustituido con R²⁸ o heteroarileno sustituido o no sustituido con R²⁸. R²⁸ es halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

20 En algunos compuestos, R² es independientemente alquilo sustituido o no sustituido con R^{2A}, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{2A} (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R^{2A} o alcoxi sustituido o no sustituido con R^{2A} tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R^{2A} o alcocarbonilo sustituido o no sustituido con R^{2A}), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{2A}, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{2A}, arilo sustituido o no sustituido con R^{2A}, o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{2A}. En algunos compuestos, R³ es independientemente alquilo sustituido o no sustituido con R^{3A}, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{3A} (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R^{3A} o alcoxi sustituido o no sustituido con R^{3A} tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R^{3A} o alcocarbonilo sustituido o no sustituido con R^{3A}), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{3A}, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{3A}, arilo sustituido o no sustituido con R^{3A} o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{3A}.

30 R^{2A} y R^{3A} son independientemente halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. En algunos compuestos, R^{2A} y R^{3A} son independientemente alquilo no sustituido o heteroalquilo no sustituido.

35 En ciertos compuestos, R² y R³ se unen entre sí opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁷, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁷, arilo sustituido o no sustituido con R¹⁷ o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹⁷. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí opcionalmente para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁷. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí opcionalmente para formar un ciclopropilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí opcionalmente para formar un ciclopropilo sustituido o no sustituido con R¹⁷. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí opcionalmente para formar un ciclopropilo no sustituido.

45 R¹⁷ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R³², heteroalquilo sustituido o no sustituido con R³² (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R³² o alcoxi sustituido o no sustituido con R³² tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R³² o alcocarbonilo sustituido o no sustituido con R³²), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R³², heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R³², arilo sustituido o no sustituido con R³², heteroarilo sustituido o no sustituido con R³²,

50 R³² es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

55 En algunos compuestos, R⁴ es independientemente hidrógeno, -NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4A}, -SR^{4A}, ciano, alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸ (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R¹⁸ o alcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁸, tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁸ o alcocarbonilo sustituido o no sustituido con R¹⁸), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸, arilo sustituido o no sustituido con R¹⁸ o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹⁸. R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸, heteroalquilo sustituido o no sustituido con

R¹⁸, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸, arilo sustituido o no sustituido con R¹⁸ o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹⁸.

5 En algunos compuestos, R⁴ es hidrógeno. En algunos compuestos, R⁴ es -NR^{4A}R^{4B}. En algunos compuestos, R⁴ es alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸. En algunos compuestos, R⁴ es alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido con R¹⁸. En algunos compuestos, R⁴ es cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸. En algunos compuestos, R⁴ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido con R¹⁸. R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno o alquilo no sustituido. En algunos compuestos, R^{4A} y R^{4B} son independientemente metilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo. En algunos compuestos, R⁴ es -NMe₂. En algunos compuestos, R² es cicloalquilo no sustituido, R³ es hidrógeno y R⁴ es -NMe₂. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí opcionalmente para formar un ciclopropilo sustituido o no sustituido, y R⁴ es -NMe₂.

R¹⁸ es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

15 En algunos compuestos, L⁴ es independientemente un enlace, -C(O)-, -C(O)N(L⁶R⁸)-, -N(L⁶R⁸)C(O)-, -C(O)O-, -S(O)_w-, -O-, -N(L⁶R⁸)-, -P(O)(OL⁶R⁸)O-, -SO₂N(L⁶R⁸)-, -N(L⁶R⁸)SO₂-, -N(L⁶R⁸)C(O)N(L⁷R⁹)-, -P(O)(N(L⁶R⁸))N-, alquileno sustituido o no sustituido con R¹⁹, heteroalquileno sustituido o no sustituido con R¹⁹, cicloalquileno sustituido o no sustituido con R¹⁹, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido con R¹⁹, arileno sustituido o no sustituido con R¹⁹, o heteroarileno sustituido o no sustituido con R¹⁹. El símbolo w es 0, 1 o 2.

20 L⁶ y L⁷ pueden ser independientemente un enlace, alquileno sustituido o no sustituido con R¹⁹, heteroalquileno sustituido o no sustituido con R¹⁹, cicloalquileno sustituido o no sustituido con R¹⁹, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido con R¹⁹, arileno sustituido o no sustituido con R¹⁹ o heteroarileno sustituido o no sustituido con R¹⁹.

25 R¹⁹ es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -CF₃, alquilo sustituido o no sustituido con R^{19A}, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R^{19A} (por ejemplo, alquiltio sustituido o no sustituido con R^{19A} o alcoxi sustituido o no sustituido con R^{19A} tal como haloalcoxi sustituido o no sustituido con R^{19A} o alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido con R^{19A}), cicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{19A}, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R^{19A}, arilo sustituido o no sustituido con R^{19A}, o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{19A}.

30 R^{19A} es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

R⁸ y R⁹ pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con R²⁰, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R²⁰, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R²⁰, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R²⁰, arilo sustituido o no sustituido con R²⁰ o heteroarilo sustituido o no sustituido con R²⁰.

35 R²⁰ es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

40 L⁵ puede ser independientemente un enlace, -C(O)-, -C(O)N(L⁸R¹⁰)-, -N(L⁸R¹⁰)C(O)-, -C(O)O-, -S(O)_v-, -O-, -N(L⁸R¹⁰)-, -P(O)(OL⁸R¹⁰)O-, -SO₂N(L⁸R¹⁰)-, -N(L⁸R¹⁰)SO₂-, -N(L⁸R¹⁰)C(O)N(L⁹R¹¹)-, -P(O)(N(L⁸R¹⁰))N-, alquileno sustituido o no sustituido con R²¹, heteroalquileno sustituido o no sustituido con R²¹, cicloalquileno sustituido o no sustituido con R²¹, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido con R²¹, arileno sustituido o no sustituido con R²¹, o heteroarileno sustituido o no sustituido con R²¹. El símbolo v es 0, 1 o 2.

R²¹ es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

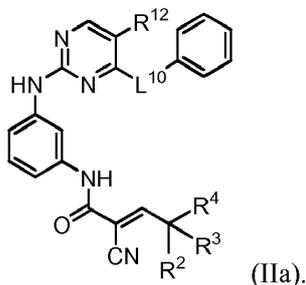
45 L⁸ y L⁹ pueden ser independientemente un enlace, alquileno sustituido o no sustituido con R¹², heteroalquileno sustituido o no sustituido con R¹², cicloalquileno sustituido o no sustituido con R¹², heterocicloalquileno sustituido o no sustituido con R¹², arileno sustituido o no sustituido con R¹² o heteroarileno sustituido o no sustituido con R¹².

50 En algunos compuestos, R¹⁰ y R¹¹ son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con R²², heteroalquilo sustituido o no sustituido con R²², cicloalquilo sustituido o no sustituido con R²², heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R²², arilo sustituido o no sustituido con R²² o heteroarilo sustituido o no sustituido con R²².

R²² es independientemente halógeno, -CN, -OH, -SH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -CONH₂, -CF₃, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

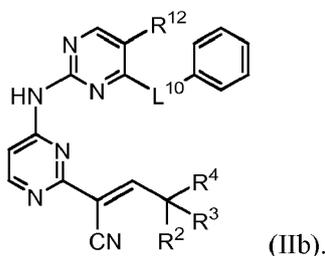
La referencia a las realizaciones expuestas en el presente documento pretende incluir todas las combinaciones de las realizaciones a menos que se indique otra cosa.

En algunos compuestos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



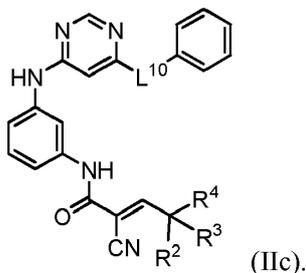
- 5 En la Fórmula IIa, R², R³, R⁴, R¹² y L¹⁰ son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí para formar ciclopropilo. En algunos compuestos, R⁴ es hidrógeno o NMe₂.

En algunos compuestos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



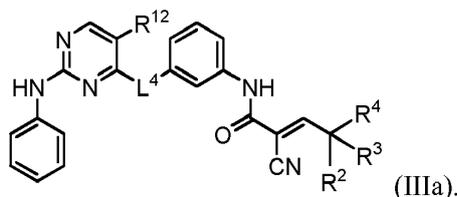
- 10 En la Fórmula IIb, R², R³, R⁴, R¹² y L¹⁰ son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí para formar ciclopropilo. En algunos compuestos, R⁴ es hidrógeno o NMe₂.

En algunos compuestos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



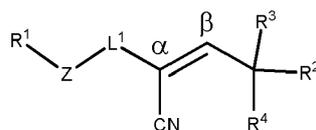
En la Fórmula IIc, R², R³, R⁴ y L¹⁰ son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí para formar ciclopropilo. En algunos compuestos, R⁴ es hidrógeno o NMe₂.

- 15 En algunos casos, el inhibidor de la quinasa tiene la estructura:



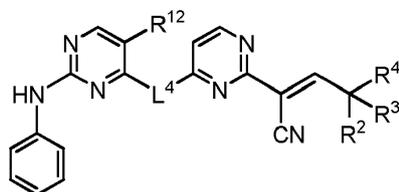
- 20 En la Fórmula IIIa, R², R³, R⁴, R¹² y L⁴ como se definió anteriormente. R¹, -L¹-Z-R¹ y/o -L¹-R¹ pueden diseñarse para ser una unidad estructural de sitio de unión a ATP quinasa. Una "unidad estructural de sitio de unión a ATP quinasa", como se usa en el presente documento, es una unidad estructural capaz de ajustarse dentro de un sitio de unión a ATP quinasa y/o unirse a aminoácidos dentro del sitio de unión a ATP quinasa. Los sitios de unión a ATP de quinasa son bien conocidos por una amplia variedad de quinasa, y pueden determinarse fácilmente a partir de la estructura de aminoácidos primaria de una quinasa usando técnicas de modelado informático comúnmente empleadas en la técnica. En ciertos compuestos, -L¹-Z-R¹ es una unidad estructural de sitio de unión a ATP quinasa y el carbono de

olefina deficiente en electrones se une a un sulfhidrido de una cisteína del sitio activo de quinasa. Por lo tanto, algunos inhibidores de quinasa proporcionados en el presente documento se unen a al menos dos puntos de la proteína quinasa: al menos un residuo dentro de la unidad estructural del sitio de unión a ATP y un sulfhidrido de una cisteína del sitio activo de quinasa. En algunos compuestos, R⁴ puede ser una unidad estructural de sitio de unión a ATP quinasa. En algunos compuestos, R⁴ no es una unidad estructural de sitio de unión a ATP quinasa. En algunos compuestos, ninguno de R², R³ o R⁴ es una unidad estructural de sitio de unión a ATP quinasa. En algunos compuestos, ninguno de R², R³ o R⁴ es un grupo de extracción de electrones. El término "grupo de extracción de electrones" ("EWD") se refiere a un sustituyente químico que modifica la densidad de electrones que actúa en un centro de reacción química cercano al permitir la deslocalización de electrones pi. Con respecto a la Fórmula I, un EWD permite la deslocalización de electrones de tal manera que haya una mayor densidad de electrones en el carbono α (que tiene una carga negativa parcial) a menos que haya menos densidad de electrones en el carbono β (que tiene una carga positiva parcial). El carbono α y el carbono β , como se usan en el presente documento, se indican a continuación:



En algunas realizaciones, los inhibidores de quinasa proporcionados en el presente documento (por ejemplo, compuestos de Fórmula XI anteriores o realizaciones de los mismos) son inhibidores de quinasa reversibles y pueden disociarse de manera medible de la proteína quinasa cuando la proteína quinasa no está desnaturalizada, parcialmente desnaturalizada o completamente desnaturalizada. En algunas realizaciones, el inhibidor reversible de la quinasa se disocia de manera medible de la proteína quinasa solo cuando la proteína quinasa está completamente desnaturalizada o parcialmente desnaturalizada, pero no se disocia de manera medible de la proteína quinasa cuando la proteína quinasa está intacta, o se disocia al menos 10, 1x10², 1x10³, 1x10⁴, 1x10⁵, 1x10⁶, 1x10⁷, 1x10⁸, 1x10⁹, 1x10¹⁰ veces más lento cuando la proteína quinasa está intacta en relación con la disociación cuando la proteína quinasa está total o parcialmente desnaturalizada (en este documento se denomina "inhibidor de quinasa reversible dependiente de cisteína"). En algunas realizaciones, la proteína quinasa se desnaturaliza o desnaturaliza completamente (es decir, no está intacta) cuando se coloca en una solución desnaturalizante, tal como guanidina 6 N, SDS al 1%, MeCN al 50% o desnaturalizante de proteínas similar, durante segundos o minutos (por ejemplo, 30 a 120 segundos, tal como 60 segundos). En algunas realizaciones, los inhibidores reversibles de la quinasa descritos aquí, después de unirse al residuo de cisteína del sitio activo de la quinasa, son capaces de disociarse de la quinasa en segundos o minutos después de desnaturalizar/desplegar la quinasa con guanidina 6 N, SDS al 1%, MeCN al 50%, o proteína desnaturalizante similar. En otras realizaciones, los inhibidores de quinasa reversibles descritos en este documento, después de unirse covalentemente al residuo de cisteína del sitio activo de quinasa, son capaces de disociarse de la quinasa en segundos o minutos después de que la quinasa haya sido sometida a una proteasa (por ejemplo, tripsina). En algunas realizaciones, los inhibidores reversibles de quinasa descritos en este documento se unen a un residuo de cisteína. En algunas realizaciones, los inhibidores reversibles de quinasa descritos en este documento se unen a un residuo de cisteína en un sitio catalítico para una proteína quinasa. En algunas realizaciones, los inhibidores de quinasa reversibles descritos en este documento son un inhibidor de quinasa reversible dependiente de cisteína. En algunas realizaciones, el inhibidor de quinasa reversible tiene una tasa de apagado lenta (un inhibidor de la tasa de apagado lenta).

En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



(IIIb).

En la Fórmula IIIb, R², R³, R⁴, R¹² y L⁴ como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí para formar ciclopropilo. En algunos compuestos, R⁴ es hidrógeno o NMe₂.

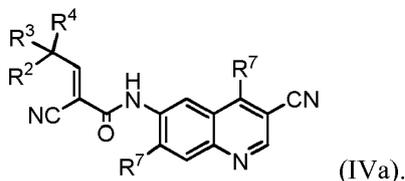
En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



(IIIc).

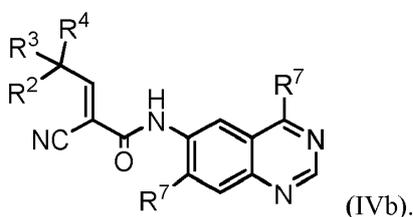
En la Fórmula IIIc, R², R³, R⁴ y L⁵ son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí para formar ciclopropilo. En algunos compuestos, R⁴ es hidrógeno o NMe₂.

En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



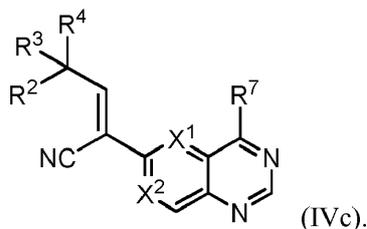
- 5 En la Fórmula IVa, R², R³, R⁴ y R⁷ son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R⁴ es -N4AR^{4B} como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R⁷ en la posición 8 en el anillo de quinolinilo es L⁴R^{7A}, y L⁴ es -O- y R^{7A} es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R⁷ en la posición 4 en el anillo de quinolinilo es L⁴R^{7A}, y L⁴ es -NH- y R^{7A} es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R^{7A} es arilo sustituido o no sustituido con R¹², o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹², como se definió anteriormente.

- 10 En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



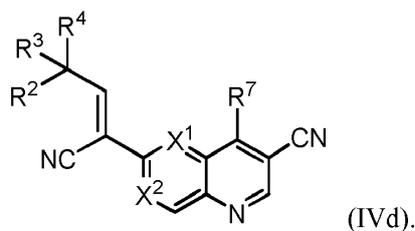
- 15 En la Fórmula IVb, R², R³, R⁴ y R⁷ son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R⁴ es -N4AR^{4B} como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R⁷ en la posición 7 en el anillo de quinazolinilo es L⁴R^{7A}, y L⁴ es -O- y R^{7A} es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R⁷ en la posición 4 en el anillo de quinazolinilo es L⁴R^{7A}, y L⁴ es -NH- y R^{7A} es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R^{7A} es arilo sustituido o no sustituido con R¹², o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹², como se definió anteriormente.

En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



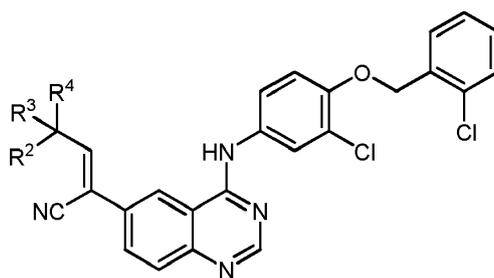
- 20 En la Fórmula IVc, R², R³, R⁴, R⁷, X¹ y X² son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R⁷ es L⁴R^{7A}, y L⁴ es -NH- y R^{7A} es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R^{7A} es arilo sustituido o no sustituido con R¹², o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹², como se definió anteriormente.

En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



- 25 En la Fórmula IVd, R², R³, R⁴, R⁷, X¹ y X² son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R⁷ es L⁴R^{7A}, y L⁴ es -NH- y R^{7A} es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R^{7A} es arilo sustituido o no sustituido con R¹², o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹², como se definió anteriormente.

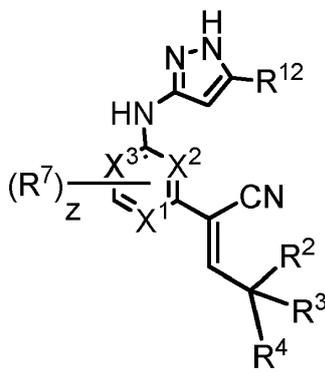
En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



(IVe).

En la Fórmula IVe, R², R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí para formar ciclopropilo. En algunos compuestos, R⁴ es hidrógeno o NMe₂.

En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:

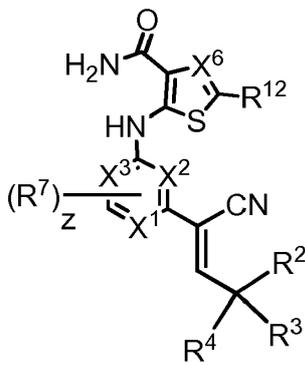


(Va).

5

En la Fórmula Va, R², R³, R⁴, R⁷, R¹², X¹, X² y X³ son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R⁴ es -N₄AR^{4B} como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí para formar ciclopropilo. En algunos compuestos, R⁴ es hidrógeno o NMe₂.

En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:

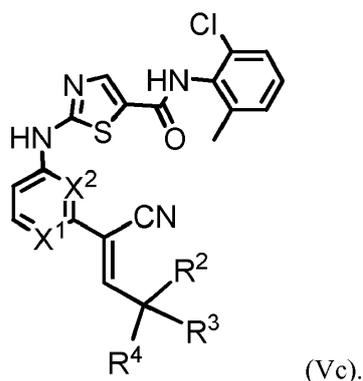


(Vb).

10

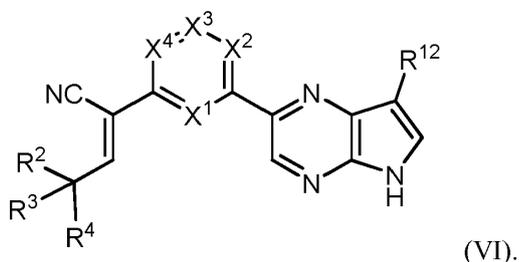
En la fórmula Vb, R², R³, R⁴, R⁷, R¹², X¹, X², X³ y X⁴ son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R⁴ es -N₄AR^{4B} como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R¹² es arilo sustituido o no sustituido con R¹³ o heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹³ como se definió anteriormente.

En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



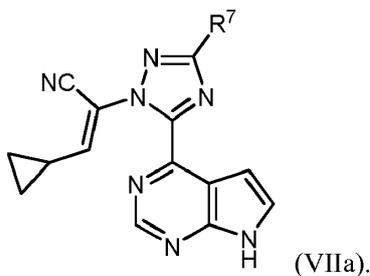
En la fórmula Vc, R², R³, R⁴, X¹ y X² son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, X¹ y X² son nitrógeno. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí para formar ciclopropilo. En algunos compuestos, R⁴ es hidrógeno o NMe₂.

- 5 En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



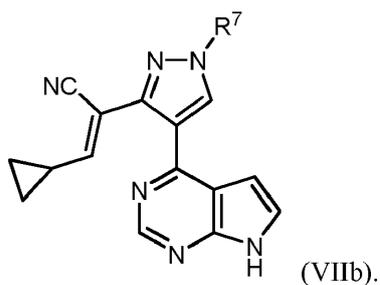
- 10 En la Fórmula VI, R², R³, R⁴, R¹², X¹, X², X³, X⁴ son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R¹² es L¹⁰-R^{13A}. En algunos compuestos, L¹⁰ es -C(O)- y R^{13A} es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R² y R³ se unen entre sí para formar ciclopropilo. En algunos compuestos, R⁴ es hidrógeno o NMe₂. En algunos compuestos, R¹² puede ser hidrógeno. En algunos compuestos, X¹ y X² son nitrógeno. En algunos compuestos, X¹, X² y X³ son nitrógeno. En algunos compuestos, X¹, X² y X⁴ son nitrógeno.

En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



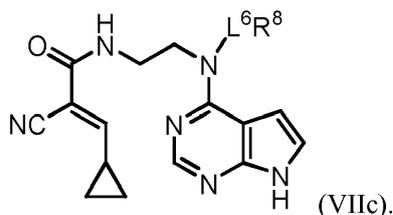
En la Fórmula VIIa, R⁷ es como se definió anteriormente.

- 15 En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



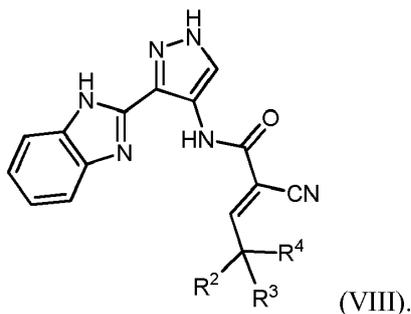
En la Fórmula VIIb, R⁷ es como se definió anteriormente.

En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



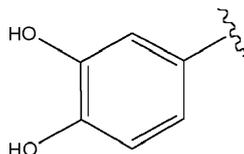
En la Fórmula (VIIc), L^6 y R^8 son como se definieron anteriormente.

En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



5 En la Fórmula VIII, R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente.

En algunos compuestos, $-L^1-Z-R^1$ no es $H_2NC(O)-$. En algunos compuestos, $-L^1-Z-R^1$ no es $-C(O)NH_2$. En otros compuestos, $-L^1-Z-R^1$ no es $-C(O)OH$ o $-C(O)OR''$, en donde R'' es un alquilo C_1-C_{10} no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1-C_5 no sustituido tal como metilo). En algunos compuestos, $-L^1-Z-R^1$ no es $-C(O)N(CH_3)_2$ o $-C(O)NH(CH_3)$. En algunos compuestos, la combinación de compuestos seleccionados de R^2 , R^3 y R^4 no tiene la fórmula:



10 En otros compuestos, la combinación de compuestos seleccionados de R^2 , R^3 y R^4 no es un fenilo sustituido con hidroxilo.

15 El inhibidor de quinasa puede ser un inhibidor de quinasa reversible (como se discute en el presente documento). En algunas realizaciones, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de quinasa desnaturalizado reversible (como se discute en el presente documento). En algunas realizaciones, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de quinasa reversible de cisteína (como se discute aquí). En otras realizaciones, el inhibidor de quinasa es un inhibidor de quinasa desnaturalizado reversible por cisteína (como se discute aquí).

20 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención proporcionados aquí, y las realizaciones de los mismos, son estables a pH 7-5 (por ejemplo, en solución salina regulada con fosfato a 37°C). En algunas realizaciones, donde el compuesto de la presente invención, y las realizaciones de los mismos, son estables a pH 7.5, el compuesto tiene una vida media de más de 6 horas, 12 horas, 24 horas o 48 horas. En algunas realizaciones, donde los compuestos de la presente invención, y las realizaciones de los mismos, son estables a pH 7.5, el compuesto tiene una vida media de más de 12 horas. En algunas realizaciones, donde los compuestos de la presente invención, y las realizaciones de los mismos, son estables a pH 7.5, el compuesto tiene una vida media de más de 24 horas. En algunas realizaciones, donde los compuestos de la presente invención, y las realizaciones de los mismos, son estables a pH 7.5, el compuesto tiene una vida media de más de 48 horas. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención, y las realizaciones de los mismos, exhiben inhibición de la quinasa dentro de una célula. En algunas realizaciones, la célula es una procarionta o eucariota. La célula puede ser una eucariota (por ejemplo, una célula protozoaria, una célula fúngica, una célula vegetal o una célula animal). En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero tal como una célula humana, célula de vaca, célula de cerdo, célula de caballo, célula de perro y célula de gato, célula de ratón o célula de rata. En algunas realizaciones, la célula es una célula humana. La célula puede formar parte de un órgano o un organismo. En ciertas realizaciones, la célula no forma parte de un órgano o un organismo.

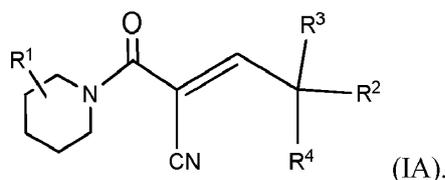
35 En algunas realizaciones, cada grupo sustituido descrito anteriormente está sustituido con al menos un grupo sustituyente. Más específicamente, en algunas realizaciones, cada alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido,

cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, alquileno sustituido, heteroalquileno sustituido, cicloalquileno sustituido o no sustituido, heterocicloalquileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido descrito anteriormente en los compuestos de la presente invención está sustituido con al menos un grupo sustituyente. En otras realizaciones, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente de tamaño limitado. Alternativamente, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente inferior.

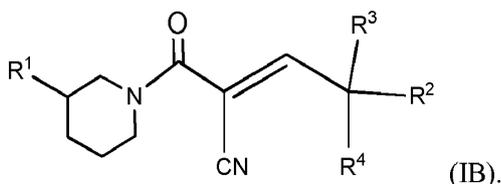
En otras realizaciones, cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 20 miembros, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₄-C₈ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 4 a 8 miembros, cada alquileno sustituido o no sustituido es un alquileno C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquileno sustituido o no sustituido es un heteroalquileno sustituido o no sustituido de 2 a 20 miembros, cada cicloalquileno sustituido o no sustituido es un cicloalquileno C₄-C₈ sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquileno sustituido o no sustituido es un heterocicloalquileno sustituido o no sustituido de 4 a 8 miembros.

Alternativamente, cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 8 miembros, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C₅-C₇ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada alquileno sustituido o no sustituido es un alquileno C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquileno sustituido o no sustituido es un heteroalquileno sustituido o no sustituido de 2 a 8 miembros, cada cicloalquileno sustituido o no sustituido es un cicloalquileno C₅-C₆ sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquileno sustituido o no sustituido es un heterocicloalquileno sustituido o no sustituido de 5 a 7 miembros.

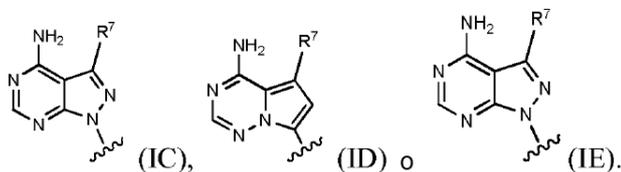
En algunos compuestos, Z es heterocicloalquileno sustituido o no sustituido con R^{a1}. En algunos compuestos, Z es piperidinileno sustituido o no sustituido con R^{a1}. En algunos compuestos, Z es piperidinileno no sustituido. En algunas realizaciones relacionadas, L¹ es -C(O)-. Por lo tanto, en algunos casos, el compuesto de Fórmula I tiene la fórmula:



En otros casos, el compuesto de Fórmula I tiene la fórmula:

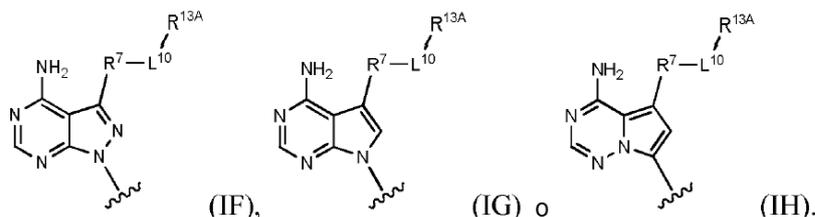


En algunos compuestos de Fórmula (I), (IA) o (IB), R¹ es:



En algunos de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, Fórmula (IC), (ID) o (IE)), R⁷ es independientemente un arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo) o un heteroarilo sustituido o no sustituido. En otros compuestos divulgados en este documento (por ejemplo, Fórmula (IC), (ID) o (IE)), R⁷ es independientemente un arilo sustituido o no sustituido con R¹² (por ejemplo, fenilo) o un heteroarilo sustituido o no sustituido con R¹².

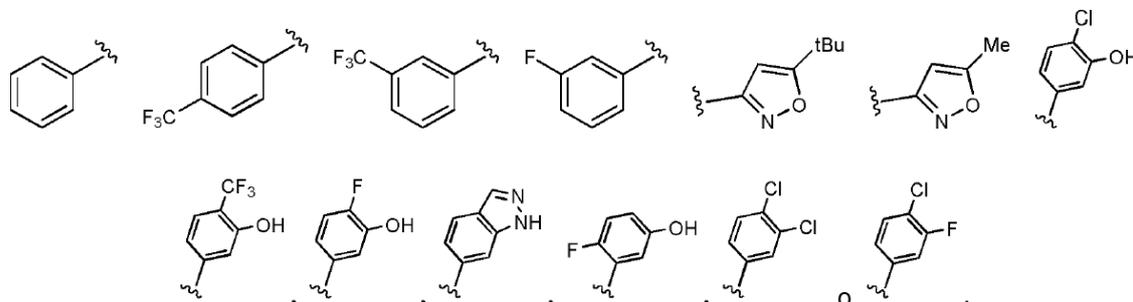
En otros compuestos divulgados aquí (por ejemplo, Fórmula (I), (IA) o (IB)), R¹ es:



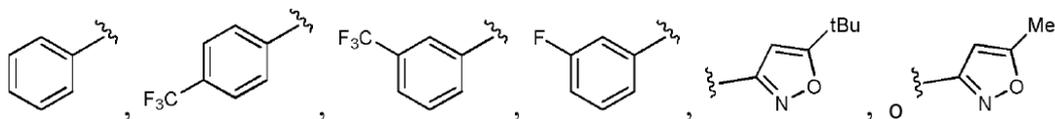
5 En algunos compuestos divulgados en el presente documento (por ejemplo, Fórmula (IF), (IG) o (IH)), R^7 es un arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, fenilo) o un heteroarilo sustituido o no sustituido. En otros compuestos divulgados aquí (por ejemplo, Fórmula (IF), (IG) o (IH)), L^{10} es $-C(O)NR^{13C}$, $-NR^{13C}C(O)-$ o $-NR^{13C}C(O)NR^{13D}$. En algunos compuestos proporcionados aquí (por ejemplo, Fórmula (IF), (IG) o (IH)), R^{13C} y R^{13D} son hidrógeno. En los compuestos divulgados en el presente documento (por ejemplo, Fórmula (IF), (IG) o (IH)), R^{13A} es arilo sustituido o no sustituido con R^{14} o heteroarilo sustituido o no sustituido con R^{14} (por ejemplo isoxazolilo o indazolilo). En algunos compuestos divulgados aquí (por ejemplo, Fórmula (IF), (IG) o (IH)), R^{14} es independientemente halógeno, $-OH$, $-CF_3$ o alquilo sustituido o no sustituido con R^{15} (por ejemplo, alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido con R^{15}). En los compuestos divulgados aquí (por ejemplo, Fórmula (IF), (IG) o (IH)), R^{14} es independientemente halógeno, $-OH$, $-CF_3$ o alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido con R^{15} . En los compuestos divulgados aquí (por ejemplo, Fórmula (IF), (IG) o (IH)), R^{14} es independientemente halógeno, $-OH$, $-CF_3$ o alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido con R^{15} . En los compuestos divulgados aquí (por ejemplo, Fórmula (IF), (IG) o (IH)), R^{14} es independientemente halógeno, $-OH$, $-CF_3$, metilo, etilo, propilo o butilo (por ejemplo, t-butilo).

15 En algunos de los compuestos divulgados aquí (por ejemplo, Fórmula (I), (IA), (IB)(IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IH)), R^2 , R^3 y R^4 son independientemente alquilo C_1-C_{10} no sustituido (por ejemplo, alquilo C_1-C_6 no sustituido tal como alquilo C_1-C_4 no sustituido), en donde R^2 y R^3 se unen opcionalmente entre sí para formar un cicloalquilo no sustituido (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo). En algunas realizaciones, R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 y R^3 se unen entre sí para formar un ciclopropilo no sustituido y R^4 es hidrógeno.

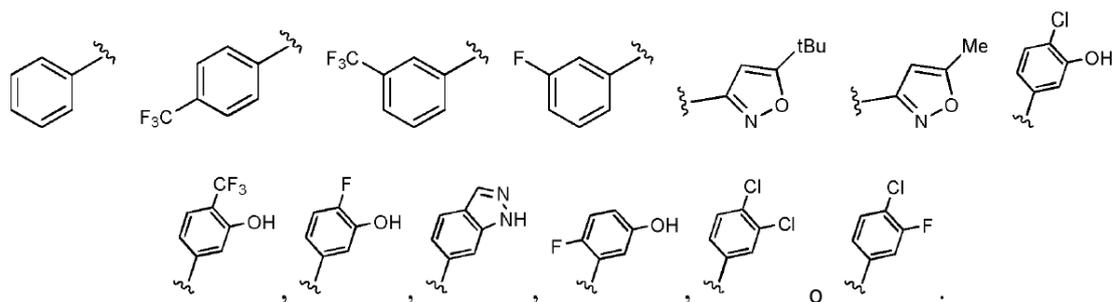
20 En algunos compuestos divulgados aquí (por ejemplo, Fórmula (I), (IA), (IB)(IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IH)), R^{13A} es:



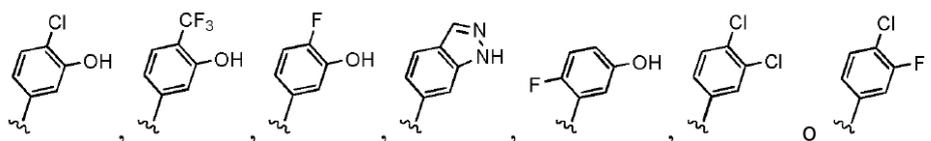
En algunos compuestos divulgados aquí (por ejemplo, Fórmula (I), (IA), (IB)(IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IH)), R^{13A} es:



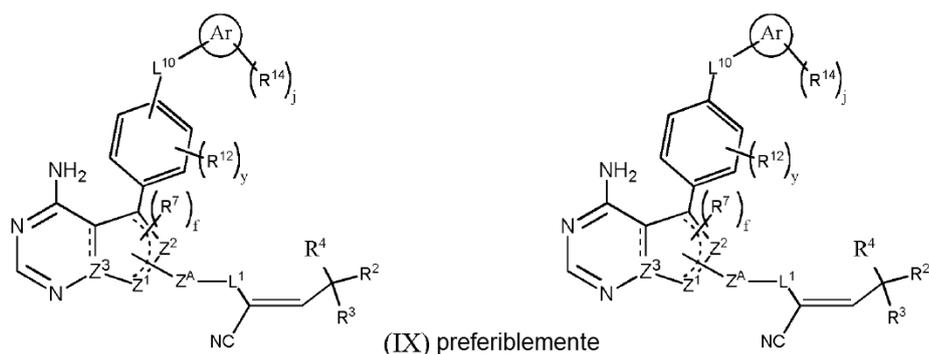
En algunos compuestos divulgados aquí (por ejemplo, Fórmula (I), (IA), (IB)(IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IH)), R^7 es:



En algunos compuestos divulgados aquí (por ejemplo, Fórmula (I), (IA), (IB)(IC), (ID), (IE), (IF), (IG) o (IH)), R⁷ es:



En algunos casos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



- 5
- En la Fórmula (IX), las líneas discontinuas son opcionalmente un enlace. Por lo tanto, la línea discontinua indica la presencia de un doble enlace o un enlace simple en la ubicación designada. El compuesto de Fórmula (IX) incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 10 El símbolo y es un entero de 0 a 2. El símbolo j es un entero de 0 a 3. El símbolo f es 0 o 1. Z¹, Z² y Z³ son N o C (de acuerdo con las reglas normales de valencia química), siempre que al menos uno y no más de dos de Z¹, Z² y Z³ sean simultáneamente N. Como se indicó anteriormente, Z¹, Z² y Z³ son N o C y obedecen las reglas normales de valencia. La valencia de N o C para Z¹, Z² y Z³ se llena con un enlace doble a un átomo del anillo vecino, un enlace a Z^A, un enlace a R⁷ y/o un enlace a hidrógeno.
- 15 Ar es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Ar está sustituido o no sustituido con R¹⁴ como se indica en la fórmula (IX). En un caso, Ar es un arilo monocíclico o bicíclico fusionado (C₆-C₁₀), heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O o S, cicloalquilo monocíclico (C₃-C₁₀) o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O o S y está opcionalmente fusionado con arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico como se definió anteriormente y puede contener uno o dos grupos -CO en el anillo.
- 20 R⁷ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo sustituido o no sustituido con R¹² o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹² (por ejemplo, alcoxi sustituido o no sustituido con R¹²). R¹² es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R¹² es -OH o halógeno (por ejemplo, fluoro). En algunos compuestos, R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo sustituido o no sustituido con R¹² o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹² (por ejemplo, alcoxi sustituido o no sustituido con R¹²), en donde R¹² es -OH o halógeno. En algunos compuestos, R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo saturado C₁ o C₆ sustituido o no sustituido con R¹² o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹² (por ejemplo, alcoxi sustituido o no sustituido con R¹²), en donde R¹² es -OH o halógeno.

R¹² es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno -OH, -CN, alquilo sustituido o no sustituido con R¹³, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹³ (por ejemplo, alcoxi sustituido o no sustituido con R¹³). R¹³ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R¹³ es -OH o halógeno (por ejemplo, fluoro). En algunos compuestos, R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno -OH, -CN, alquilo sustituido o no sustituido con R¹³, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹³ (por ejemplo, alcoxi sustituido o no sustituido con R¹³), en donde R¹² es -OH o halógeno. En algunos compuestos, R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno -OH, -CN, alquilo saturado sustituido o no sustituido con R¹³, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹³ (por ejemplo, alcoxi sustituido o no sustituido con R¹³), en donde R¹² es -OH o halógeno. En un compuesto, R⁷ y R¹² son hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) saturado, halógeno, haloalquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido.

R¹⁴ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, -CONH₂, alquilo R¹⁵ sustituido o no sustituido, heteroalquilo R¹⁵ sustituido o no sustituido (por ejemplo alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido con R¹⁵, alcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁵ o haloalcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁵), o -L¹¹-R^{15A}. L¹¹ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, L¹¹ es -NR^{15C}- o -C(O)O-. R^{15C} es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R^{15C} es hidrógeno. En otros compuestos, alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁵, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. R^{15A} es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, -CONH₂, alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁵, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁵ (por ejemplo, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido con R¹⁵, alcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁵, haloalcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁵), o -L¹¹-R^{15A}, en donde R¹⁵ es independientemente alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. En algunos compuestos, R¹⁴ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, -CONH₂, alquilo saturado sustituido o no sustituido con R¹⁵, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁵ (por ejemplo, alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido con R¹⁵, alcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁵ o haloalcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁵), o -L¹¹-R^{15A}, en donde R¹⁵ es independientemente alquilo saturado no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. En un compuesto, R¹⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, halo, haloalquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, carboxilo, alquilo -C(O)O-(C₁-C₆) saturado no sustituido, ciano, -CONH₂ o -NR^XR^Y donde R^X es hidrógeno o alquilo -(C₁-C₆) saturado no sustituido, y R^Y es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido -alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido-, -COR en el que R es alquilo-(C₁-C₆) saturado no sustituido, o alquilo-SO₂-(C₁-C₆) saturado no sustituido.

L¹⁰ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, L¹⁰ es -O-, -NR^{13C}-, -C(O)-, -C(O)NR^{13C}-, -NR^{13C}C(O)-, --S(O)_m-, -NR^{13C}S(O)₂-, o -S(O)₂NR^{13C}-, o -NR^{13C}C(O)NR^{13D}-, o alquileno no sustituido (por ejemplo, alquileno C₁ a C₄ tal como el metileno). R^{13C} y R^{13D} son como se definieron anteriormente. En algunos compuestos, R^{13C} y R^{13D} son independientemente hidrógeno o alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₆). En algunos compuestos, L¹⁰ es -O-, -NR^{13C}-, -C(O)-, -C(O)NR^{13C}-, -NRR^{13C}(O)-, --S(O)_m-, -NR^{13C}S(O)₂-, o -S(O)₂NR^{13C}-, o -NR^{13C}C(O)NR^{13D}-, o alquileno no sustituido (por ejemplo, alquileno C₁ a C₄ tal como metileno), en donde R^{13C} y R^{13D} son independientemente hidrógeno o alquilo saturado no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₆ saturado).

En algunos compuestos, L¹⁰ es O, CO, CH₂, S, SO, SO₂, NR^{13C}, NR^{13C}CO, CONR^{13C}, NR^{13C}SO₂, SO₂NR^{13C} o NR^{13C}CONR^{13D}, donde (cada R^{13C} y R^{13D} es independientemente hidrógeno o alquilo saturado no sustituido C₁ a C₆). Z^A es un enlace, -NR^A-(donde R^A es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido), -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, alquileno (C₁-C₆) saturado no sustituido, cicloalquileno (C₃-C₆) saturado no sustituido, alquileno (C₁-C₆) saturado no sustituido donde uno, dos o tres carbonos en la cadena de alquileno se reemplaza por -O-, N(H, alquilo o alquilo -(C₁-C₆) saturado sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, carboxi, ciano, -COO- alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, -S-alquilo(C₁-C₆) saturado no sustituido, -SO₂-alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, halo, -CONRR' o -NRR' (donde cada R es hidrógeno, alquilo -(C₁-C₆) saturado no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, alquilo-(C₁-C₆) saturado sustituido con uno, dos o tres hidroxilo o 1-3 alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido y R' es hidrógeno, alquilo -(C₁-C₆) saturado no sustituido, o cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido) o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O o S (preferiblemente heterocicloamino) en el que el anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo -(C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -S-(C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -SO₂-(C₁-C₆) saturado no sustituido o halo), -S-, -SO-, -SO₂- o -CO-(también denominado en este documento como heteroalquileno), o -(Z^b)_{n1}-arilo, o -(Z^b)_{n1}-heteroarilo [en donde n1 es 0 o 1, Z^b es NR^b (donde R^b es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido), -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, alquileno (C₁-C₆) saturado no sustituido o alquileno (C₁-C₆) saturado no sustituido donde uno, dos o tres carbonos en la cadena de alquileno se reemplaza por -O-, N(H, alquilo o alquilo -(C₁-C₆) saturado sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, carboxi, ciano, alquilo -COO-(C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -S-(C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -SO₂-(C₁-C₆) saturado no sustituido, halo, -CONRR' o -NRR' (donde cada R es hidrógeno, alquilo -(C₁-C₆) saturado no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, alquilo -(C₁-C₆) saturado

sustituido con uno, dos o tres hidroxilo o 1-3 alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido y R' es hidrógeno, alquilo -(C₁-C₆) saturado no sustituido o cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O o S (preferiblemente heterocicloamino) en los que el anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo -(C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -S-(C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo SO₂-(C₁-C₆) saturado no sustituido o halo), -S-, -SO-, -SO₂- o -CO- (también denominado en este documento como heteroalquileno), y arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, haloalquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, -S (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con halo, o haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, donde arilo es un arilo (C₆-C₁₀) monocíclico o bicíclico fusionado, y heteroarilo es un anillo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O o S].

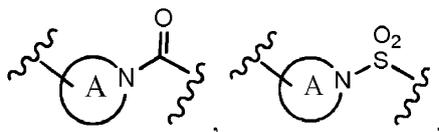
L¹ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, L¹ es un enlace, -C(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, -OC(O)-, -S(O)_n-, -(OL²R⁵)OP(O)-, -N(L²R⁵)SO₂-, -(N(L²R⁵))NP(O)-, alquileno sustituido o no sustituido con R¹⁶ (por ejemplo, metileno sustituido o no sustituido con R¹⁶), etileno sustituido o no sustituido con R¹⁶, heteroalquileno sustituido o no sustituido con R¹⁶, arileno sustituido o no sustituido con R¹⁶ o heteroarileno sustituido o no sustituido con R¹⁶. En algunos compuestos, L¹ es un enlace, -C(O)-, -S(O)_n-, -N(L²R⁵)C(O)-, -N(L²R⁵)SO₂-, alquileno sustituido o no sustituido con R¹⁶ (por ejemplo, metileno sustituido o no sustituido con R¹⁶ o etileno sustituido o no sustituido con R¹⁶), arileno sustituido o no sustituido con R¹⁶ o heteroarileno sustituido o no sustituido con R¹⁶. El símbolo n es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, n es 1 o 2.

R¹⁶ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R¹⁶ es alquilo sustituido o no sustituido con R³¹. R³¹ es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R³¹ es halógeno. En algunos compuestos, L¹ es arileno sustituido o no sustituido con R¹⁶, o heteroarileno sustituido o no sustituido con R¹⁶ y R¹⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido con R³¹, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R³¹ (por ejemplo, alcoxi sustituido o no sustituido con R³¹, alquiltio sustituido o no sustituido con R³¹, haloalcoxi sustituido o no sustituido con R³¹). En algunos compuestos, R¹⁶ es alquilo sustituido o no sustituido con R³¹ y R³¹ es halógeno.

L² es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, L² es un enlace, alquileno sustituido o no sustituido con R²⁸, o cicloalquileno sustituido o no sustituido con R²⁸. En algunos compuestos, L² es un enlace. R⁵ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R⁵ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con R³⁰ o cicloalquilo sustituido o no sustituido con R³⁰.

En algunos compuestos, L¹ es un enlace, -C(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, -OC(O)-, -S(O)_n-, -(OL²R⁵)OP(O)-, -N(L²R⁵)SO₂-, -(N(L²R⁵))NP(O)-, alquileno saturado sustituido o no sustituido con R¹⁶ (por ejemplo, metileno sustituido o no sustituido con R¹⁶ o etileno sustituido o no sustituido con R¹⁶), heteroalquileno sustituido o no sustituido con R¹⁶, arileno sustituido o no sustituido con R¹⁶, o heteroarileno sustituido o no sustituido con R¹⁶, en donde R¹⁶ es alquilo saturado sustituido o no sustituido con R³¹, R³¹ es halógeno, L² es un enlace, alquileno saturado sustituido o no sustituido con R²⁸, o cicloalquileno sustituido o no sustituido con R²⁸. En algunos compuestos, R⁵ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con R³⁰ o cicloalquilo sustituido o no sustituido con R³⁰.

En algunos compuestos, L¹ es -CH (alquilo saturado sustituido con halo)-, -S(O₂)-, -S(O)-, -CO-, -NR^{5C}O-, -NR^{5SO}O₂-, -(OR⁵)OP(O)-,



heteroarileno o arileno; en donde cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo sustituido o cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido; el anillo A es heterocicloamino donde los grupos carbonilo y sulfonilo están unidos a -C(CN)=CH (R²)(R³)(R⁴); y heterocicloamino, arileno y heteroarileno están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo -(C₁-C₆) saturado no sustituido, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -S (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo -SO₂(C₁-C₆) saturado no sustituido, carboxi o alquilo -COO-(C₁-C₆) saturado no sustituido y donde el arileno es arilo (C₆-C₁₀) monocíclico o bicíclico fusionado, y el heteroarileno es un heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O o S.

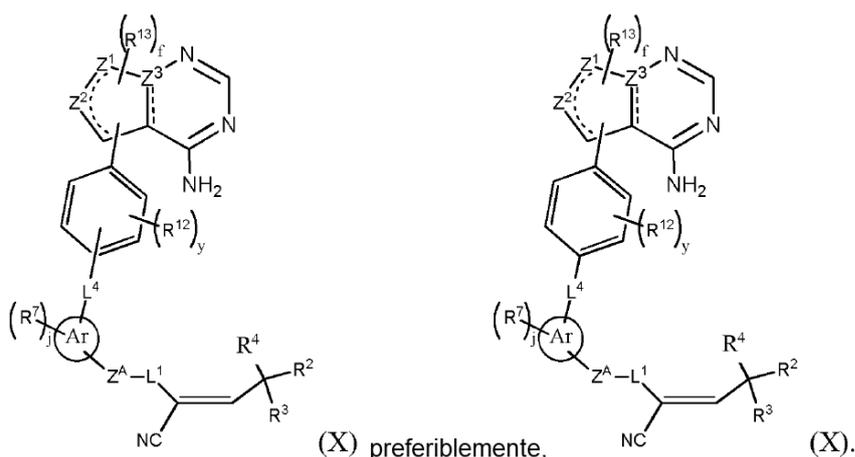
R² y R³ son como se definieron anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R² es alquilo sustituido o no sustituido con R^{2A} y R³ es alquilo sustituido o no sustituido con R^{3A}. En algunos compuestos, R² es alquilo saturado sustituido o no sustituido con R^{2A} y R³ es alquilo saturado sustituido o no sustituido con R^{3A}. En otros compuestos, R² y R³ se unen entre sí para formar un cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁷.

En algunos compuestos, R² y R³ son independientemente alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado que está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, carboxi, ciano, -COO-(alquilo C₁-C₆) saturado

no sustituido, -S-alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, -SO₂-alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, halo, -CONRR' o -NRR' (donde cada R es hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, -alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno, dos, o tres hidroxilo o uno a tres alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido y R' es hidrógeno, -alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O o S (preferiblemente heterocicloamino) y que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de -alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, -S-alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, -SO₂-alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o halo, o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido).

R⁴ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R⁴ es independientemente hidrógeno, -NR^{4A}R^{4B}, alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸ (por ejemplo, haloalcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁸). R^{4A} y R^{4B} son como se definieron anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R^{4A} es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸. R^{4B} puede ser hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸. En algunos compuestos, R⁴ es independientemente hidrógeno, -NR^{4A}R^{4B}, alquilo saturado sustituido o no sustituido con R¹⁸, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸ (por ejemplo, haloalcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁸), y R^{4A} es hidrógeno, alquilo saturado sustituido o no sustituido con R¹⁸, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁸. En algunos compuestos, R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o -NR^{4A}R^{4B} donde R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido

En algunos compuestos, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



En la Fórmula (X), las líneas discontinuas son opcionalmente un enlace. Por lo tanto, la línea discontinua indica la presencia de un doble enlace o un enlace simple en la ubicación designada. El compuesto de Fórmula (X) incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El símbolo f es 0-2; j es 0-2 y Ar, Z³, R², R³, R⁴, R¹², L¹, Z^A y el símbolo y son como se definieron anteriormente en la Fórmula (IX). El símbolo y puede ser un entero de 0 a 2. Z¹ y Z² son independientemente -N=, -NH-, -CH=, -CH₂-, -N(R¹³)-, -C(R¹³)=, -CH(R¹³)-, -N(-), -C(-)=, -CH(-), en donde (-) designó el punto de unión a la unidad estructural fenileno.

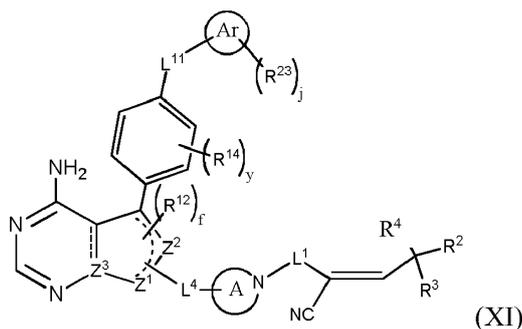
R¹³ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula 1. En algunos compuestos, R¹³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, alcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁴). R¹⁴ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R¹⁴ es -OH o halógeno (por ejemplo, fluoro). En algunos compuestos, R¹³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo saturado sustituido o no sustituido con R¹⁴ o heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹⁴ (por ejemplo, alcoxi sustituido o no sustituido con R¹⁴), y R¹⁴ es -OH o halógeno (por ejemplo, fluoro). En algunos compuestos, R¹³ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, halógeno, haloalquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido.

R⁷ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, -CONH₂, alquilo sustituido o no sustituido con R¹², heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹² (por ejemplo, alcoxycarbonilo sustituido o no sustituido con R¹²) o -N(L⁶RS)-R^{7B}. L^{7B} es como se definió anteriormente. L⁶ y R⁸ son como se definieron anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, L⁶ es un enlace y R⁸ es hidrógeno. En otros compuestos, L⁶ es un enlace y R⁸ es independientemente alquilo sustituido o no sustituido con R²⁰, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R²⁰, cicloalquilo sustituido o no

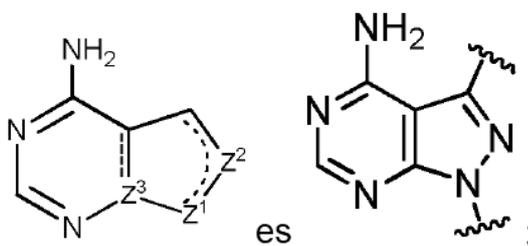
5 sustituido con R²⁰, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R²⁰, arilo sustituido o no sustituido con R²⁰ o heteroarilo sustituido o no sustituido con R²⁰. R^{7B} es como se definió anteriormente. En algunos compuestos, R⁷ es hidrógeno, halógeno, -OH, -NH₂, -CN, -COOH, -CONH₂, alquilo saturado sustituido o no sustituido con R¹², heteroalquilo sustituido o no sustituido con R¹² (por ejemplo, alcocarbonilo sustituido o no sustituido con R¹²) o -N(L⁶R⁸)-R^{7B}, L⁶ es un enlace y R⁸ es hidrógeno o independientemente alquilo sustituido o no sustituido con R²⁰, heteroalquilo sustituido o no sustituido con R²⁰, cicloalquilo sustituido o no sustituido con R²⁰, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido con R²⁰, arilo sustituido o no sustituido con R²⁰ o heteroarilo sustituido o no sustituido con R²⁰. En algunos compuestos, R⁷ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, halo, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con halo, haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, carboxi, -COO-alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, ciano, -CONH₂ o -NR^xR^y donde R^x es hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, y R^y es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido-alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido-, -COR en el que R es -alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, o -SO₂-alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido.

15 L⁴ es como se definió anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, L⁴ es -O-, -N(L⁶R⁸)-, -C(O)-, -C(O)N(L⁶R⁸)-, -N(L⁶R⁸)C(O)-, -S(O)w-, -N(L⁶R⁸)S(O)₂-, o -S(O)₂N(L⁶R⁸)-o -N(L⁶R⁸)C(O)N(L⁷R⁹)-, o alquileno no sustituido (por ejemplo, alquileno C₁ a C₄ tal como metileno). L⁶, L⁷, R⁸ y R⁹ son como se definieron anteriormente en la descripción de la Fórmula I. En algunos compuestos, L⁶ y L⁷ son enlaces y R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₆). En algunos compuestos, L⁴ es -O-, -N(L⁶R⁸)-, -C(O)-, -C(O)N(L⁶R⁸)-, -N(L⁶R⁸)C(O)-, -S(O)w-, -N(L⁶R⁸)S(O)₂-, o -S(O)₂N(L⁶R⁸)-o -N(L⁶R⁸)C(O)N(L⁷R⁹)-, o alquileno saturado no sustituido (por ejemplo C₁ a alquileno C₄ tal como metileno), L⁶ y L⁷ son enlaces y R⁸ y R⁹ son independientemente hidrógeno o alquilo saturado no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁ a C₆). En un compuesto, L⁴ es -O-, -CO-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸-, -NR⁸CO-, -CONR⁸-, -NR⁸SO₂-, -SO₂NR⁸-, o -NR⁸CONR⁹-, donde cada R⁸ y R⁹ es independientemente hidrógeno o alquilo saturado no sustituido de C₁ a C₆.

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (XI) que tienen la estructura:



en donde:



y es un entero de 0 a 2;

j es un entero de 0 a 3;

f es 0;

Ar es fenilo no sustituido o fenilo sustituido en meta y/o para;

R¹² está ausente;

R¹⁴ está ausente, metilo, fluoro, metoxi, cloro, trifluorometilo o trifluorometoxi;

L¹ es -C(O) o SO₂;

L⁴ es un enlace, -O-, -NH- o metileno;

el anillo A es azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo o piperazín-1-ilo;

L¹¹ es -O-, -CO-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{15C}-, -NR^{15C}CO-, -CONR^{15C}-, -NR^{15C}SO₂-, -SO₂NR^{15C}-, o -NR^{15C}CONR^{15D}-, en donde cada R^{15C} y R^{15D} es hidrógeno;

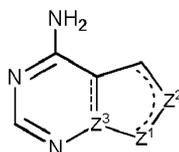
- 5 R²³ está ausente, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, halo, haloalquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, o ciano, preferiblemente ausente, metilo, metoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano;

R² y R³ son independientemente alquilo C₁-C₆ saturado no sustituido o juntos forman cicloalquilo saturado no sustituido (C₃-C₆); y

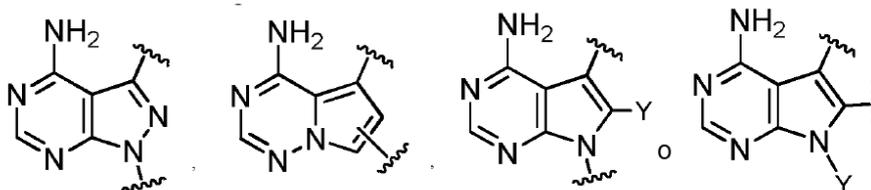
- 10 R⁴ es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 2-metilamino etilo o 2,2-dimetilaminoetilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aquí se divulgan compuestos de las Fórmulas (IX) a (XI), en donde el anillo

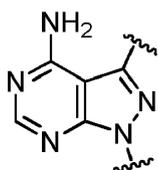


puede tener la siguiente estructura, donde Y es R⁷, R¹², R¹³ o R²³ en la Fórmula E (IX), (X), (XI) y (XII), respectivamente:



15

En un compuesto de Fórmula (XI) de acuerdo con la presente invención, el anillo es



- 20 En otra realización (denominada en el presente documento realización (B)), dentro del compuesto de Fórmula (XI) L¹¹ (compuesto XI) es independientemente -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(R^{15c})- o NHCONH. En algunas realizaciones, L¹¹ (compuesto XI) es independientemente O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -N(H)-, -N(-CH₃)- o NCONH. En ciertas realizaciones, L¹¹ (compuesto XI) es independientemente -O- o -NHCONH-. Dentro de esta realización (B), en un grupo de compuestos L¹¹ (compuesto XI) es independientemente -O-. Dentro de esta realización (B), en un grupo de compuestos L¹¹ (compuesto XI) es -NHCONH-, -NHCO- o -CONH-, preferiblemente -NHCONH-.

- 25 En otra realización (denominada en el presente documento realización (C)), dentro del compuesto de Fórmula (XI) y realización y grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos R¹⁴ en la Fórmula (XI)R¹⁴ está ausente, metoxi o fluoro.

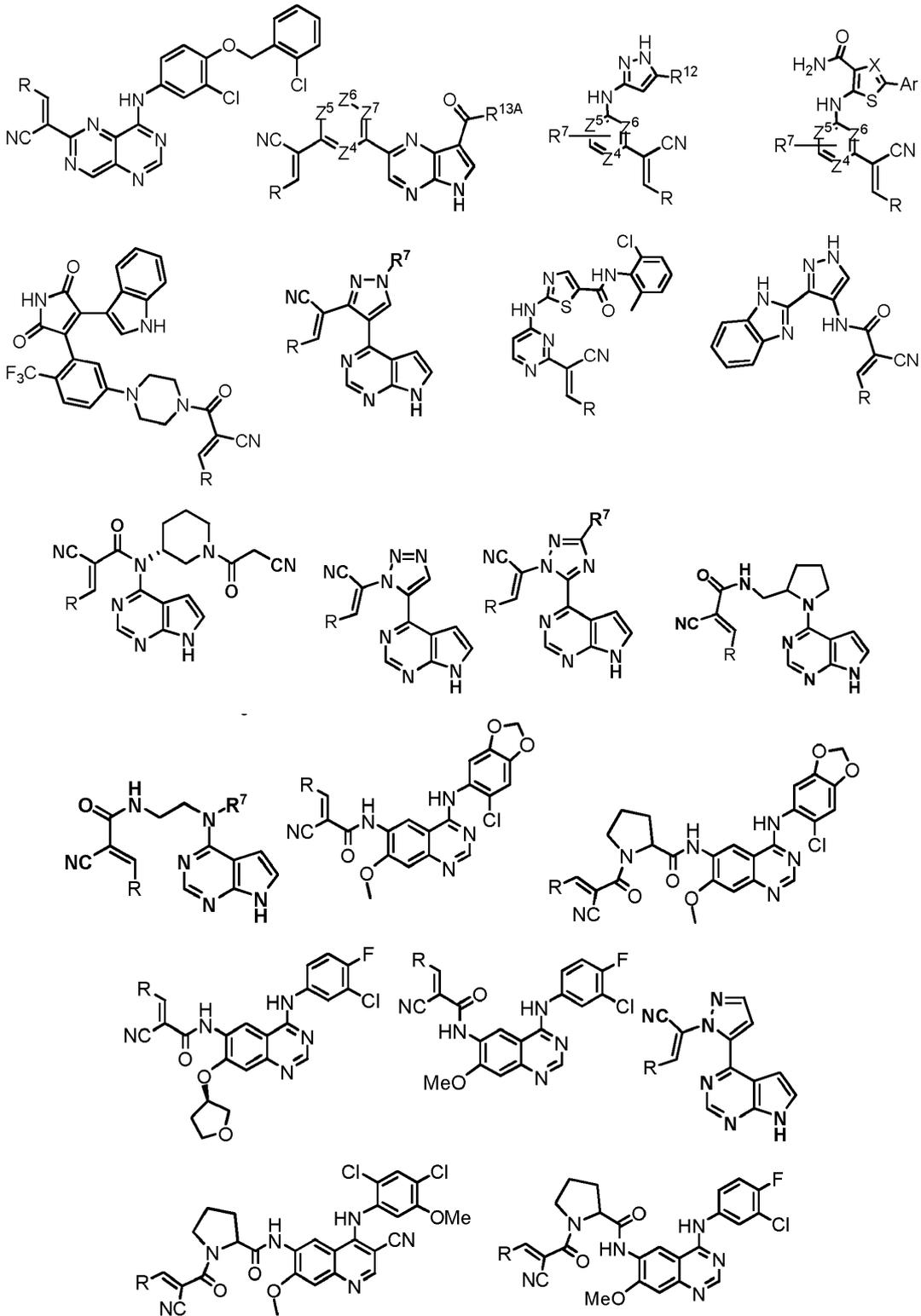
(iii) Dentro de otra realización (referida aquí como realización (E)(c)), en los compuestos de Fórmula (XI), L⁴ es un enlace o metileno y azetidínilo, pirrolidínilo o piperidínilo está unido en la posición 2 o 3 del anillo, siendo el átomo de nitrógeno del anillo la posición 1. Preferiblemente, el anillo A es pirrolidínilo unido en la posición C-2 y L⁴ es metileno.

- 30 En otra realización (denominada en el presente documento realización (F)), dentro de las realizaciones (C) o (Ec) y los grupos contenidos en ellas, en un grupo de compuestos, R² es metilo, R³ es metilo, o R² y R³ forman juntos saturados no sustituidos ciclopropilo; y R⁴ es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, hidroxietilo, metilamino, dimetilamino, 2-metilaminoetilo o 2,2-dimetilaminoetilo.

- 35 En otra realización (denominada en este documento realización (G)), dentro del compuesto de Fórmula (XI), realizaciones (C), (Ec) y (F), y grupos contenidos en el mismo, Ar es fenilo no sustituido con R²³.

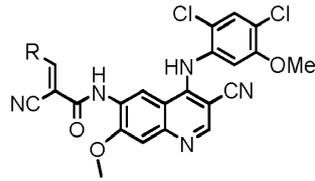
En otra realización (denominada en el presente documento realización (H)), dentro del compuesto de Fórmula (XI), las realizaciones (C), (Ec), (F) y (G), y los grupos contenidos en el mismo Ar es fenilo sustituido en las posiciones meta y/o para, preferiblemente meta con uno o dos R²³ respectivamente, que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, trifluorometoxi, trifluorometilo o metoxi.

5 Otros compuestos de Fórmula (I) incluyen:

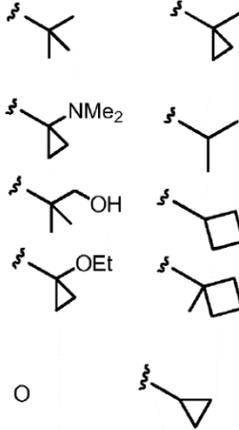


10

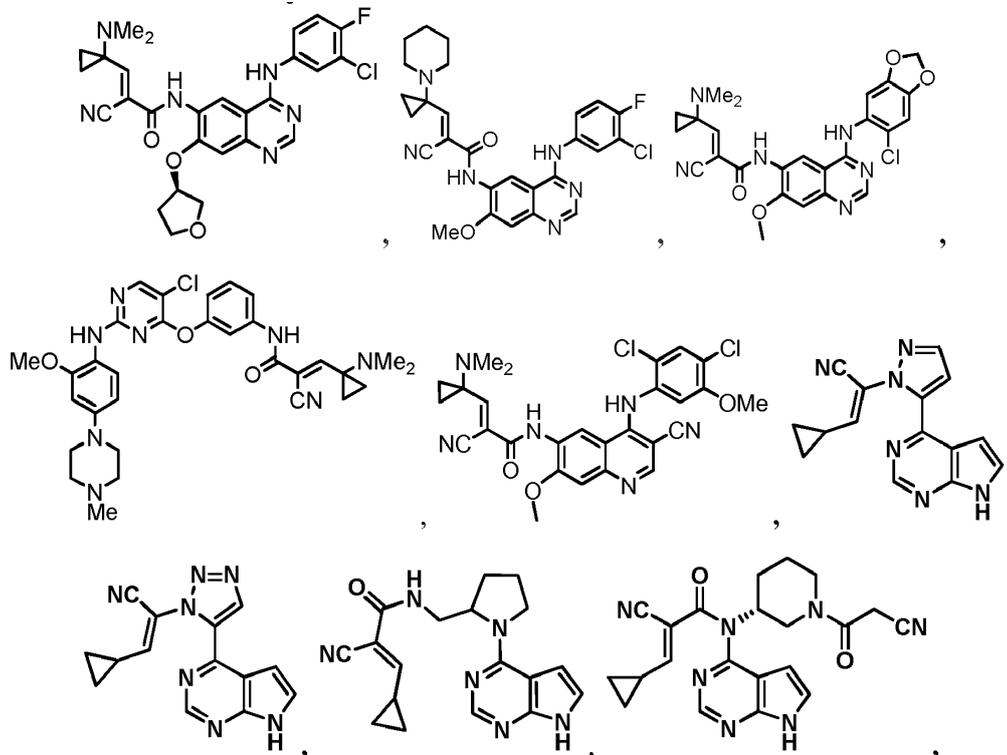
o

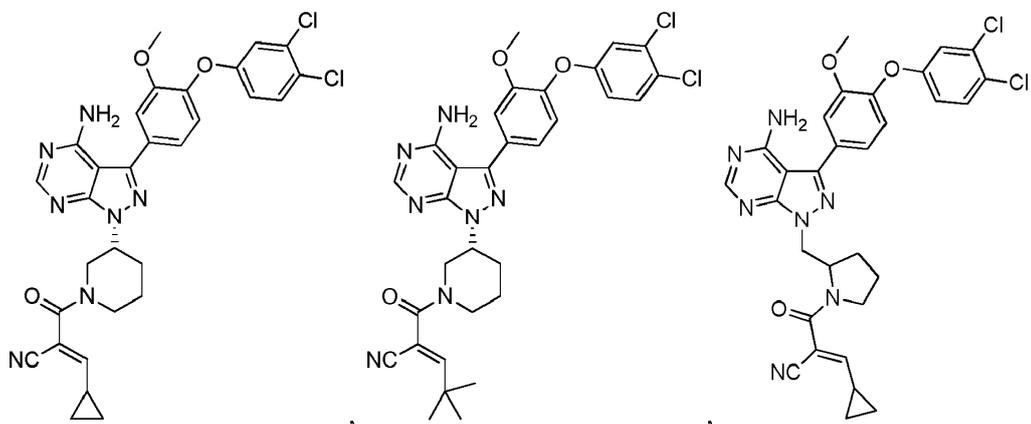
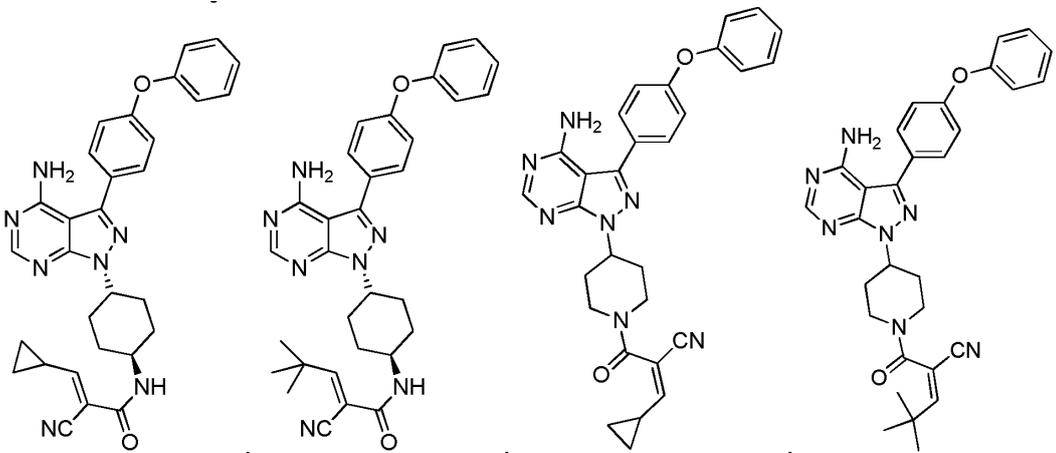
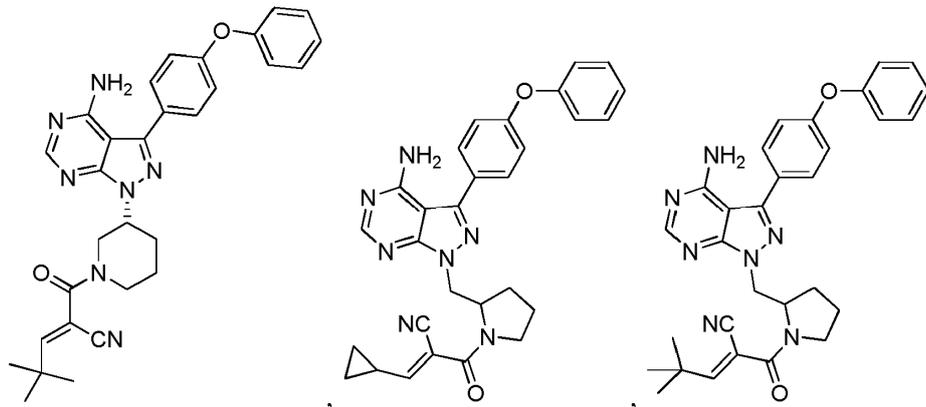
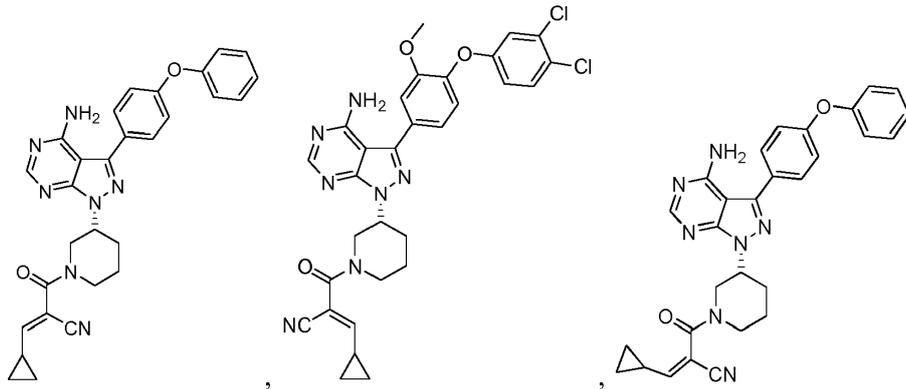


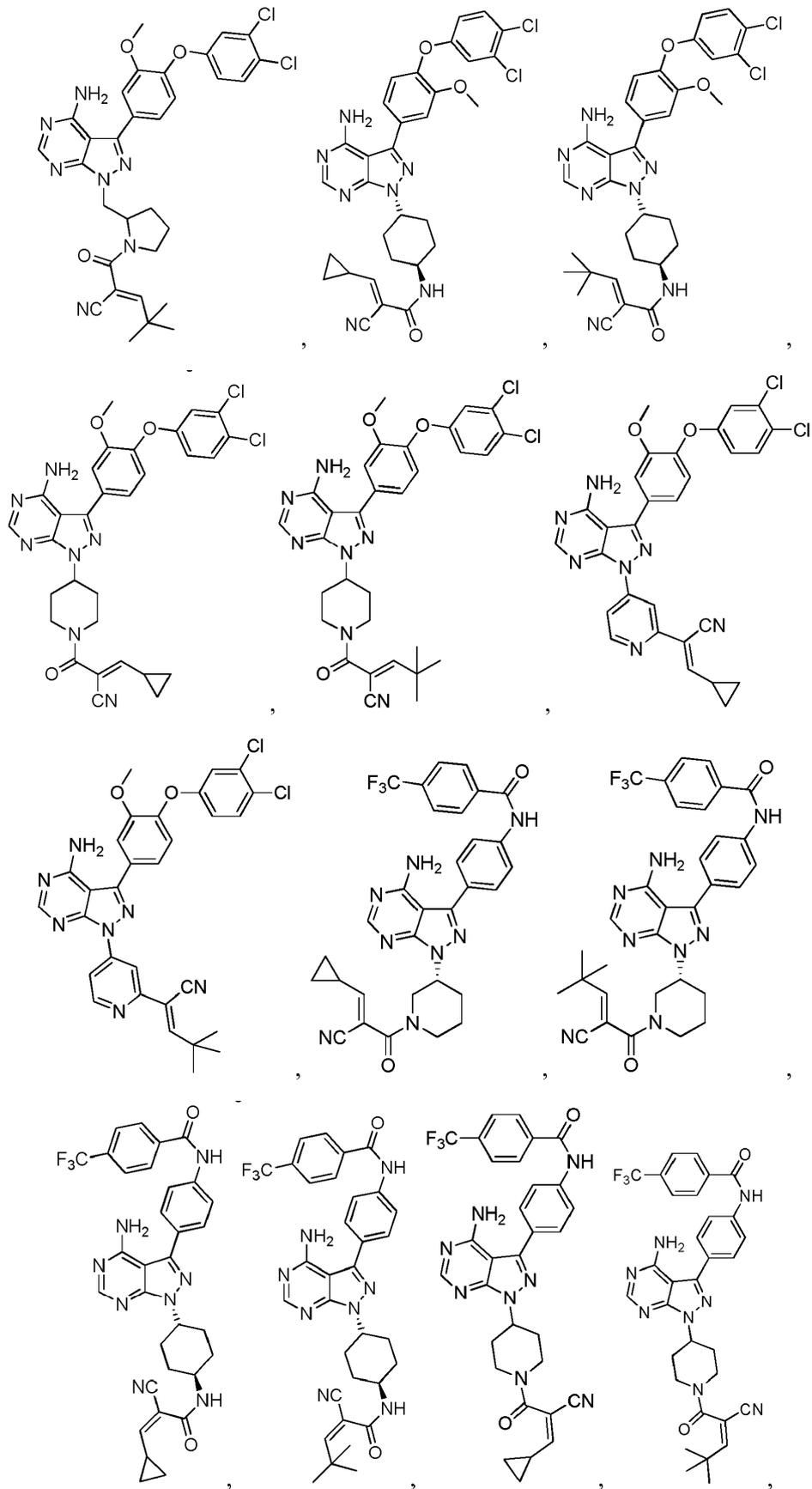
en donde Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ es carbono (opcionalmente sustituido con R⁷ donde se indique) o nitrógeno; Ar es arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido; R⁷, R¹² y R^{13A} son como se definieron anteriormente; y R es uno de

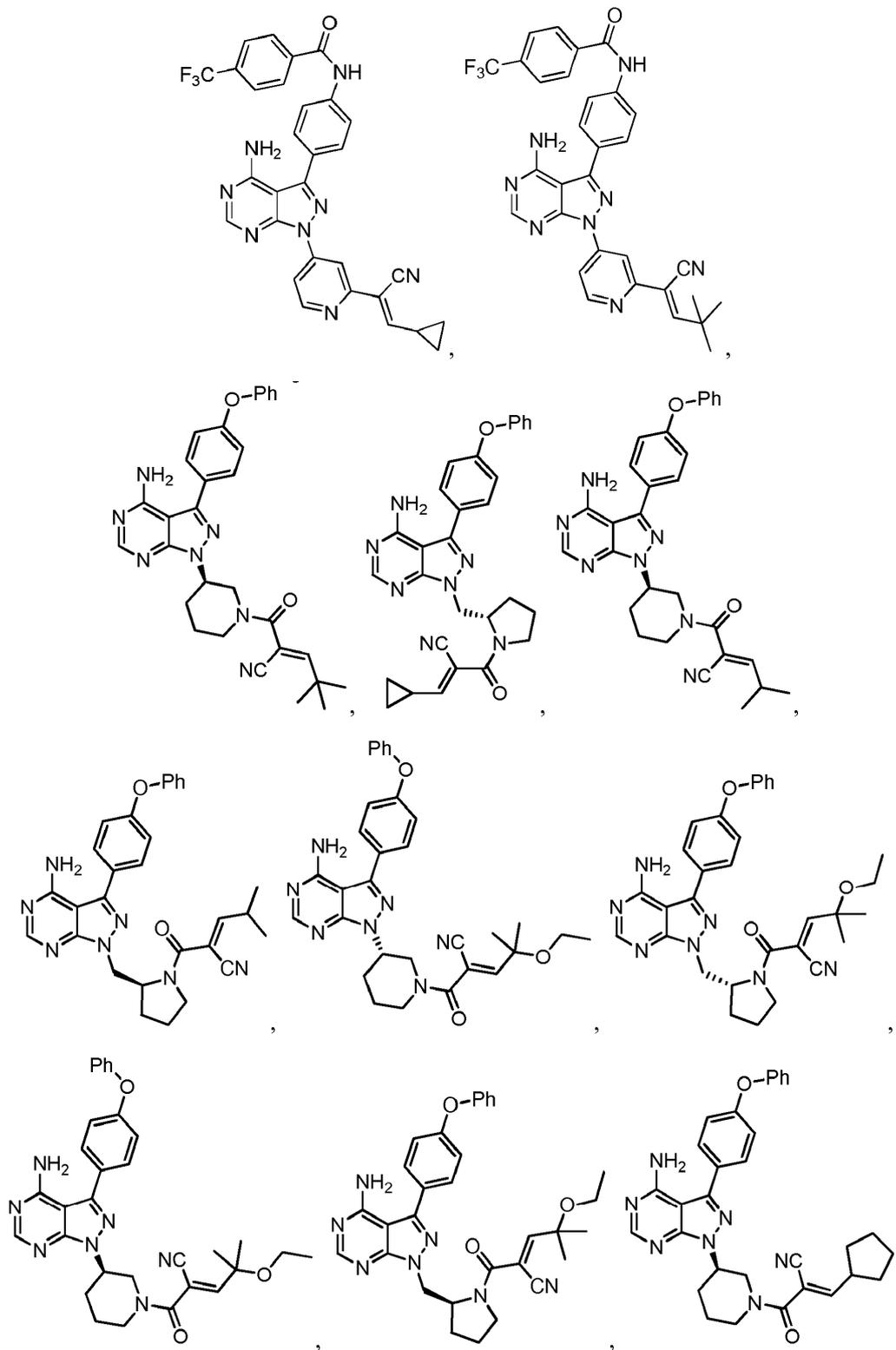


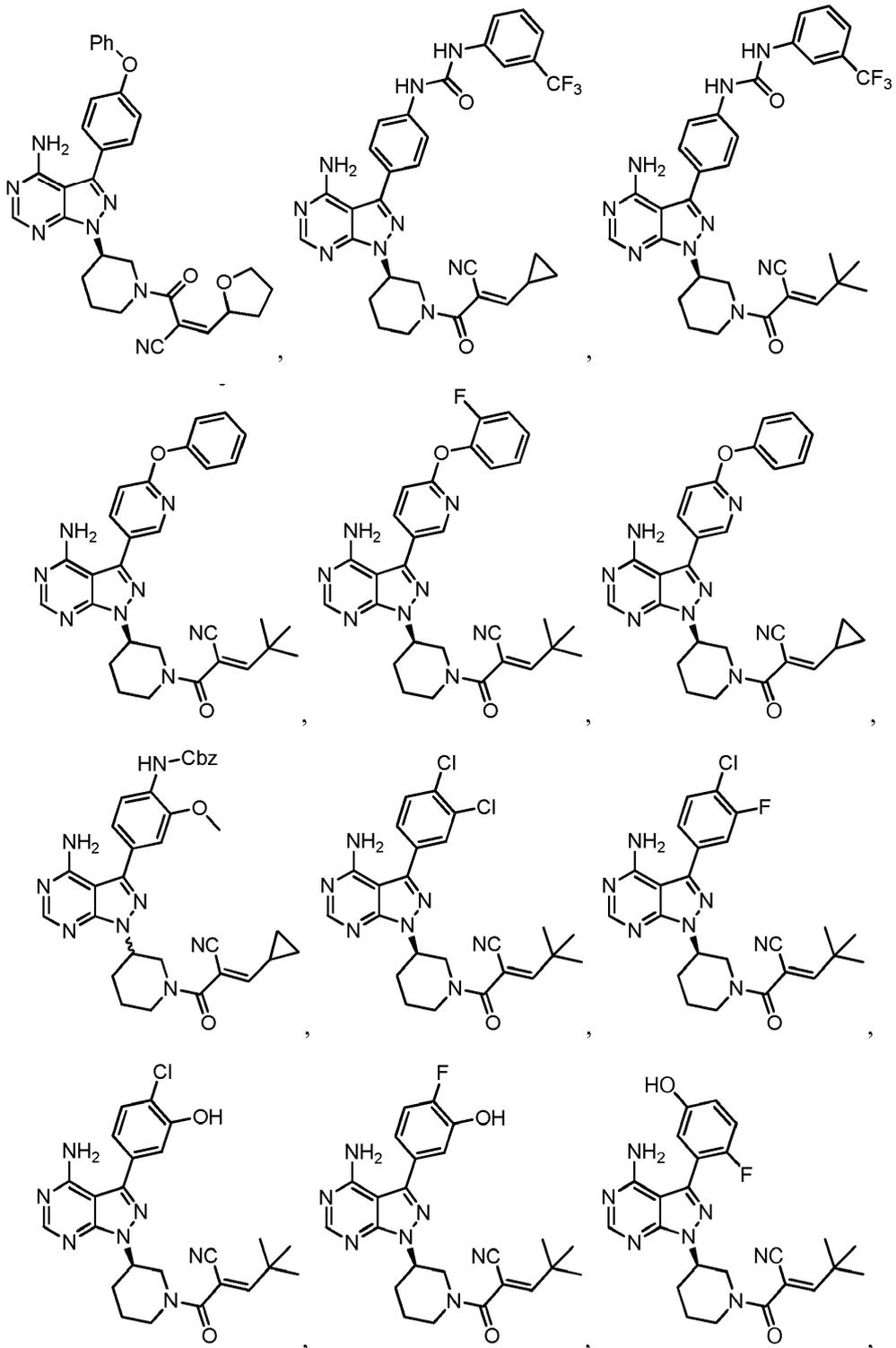
5 Los compuestos de Fórmula (I) incluyen:

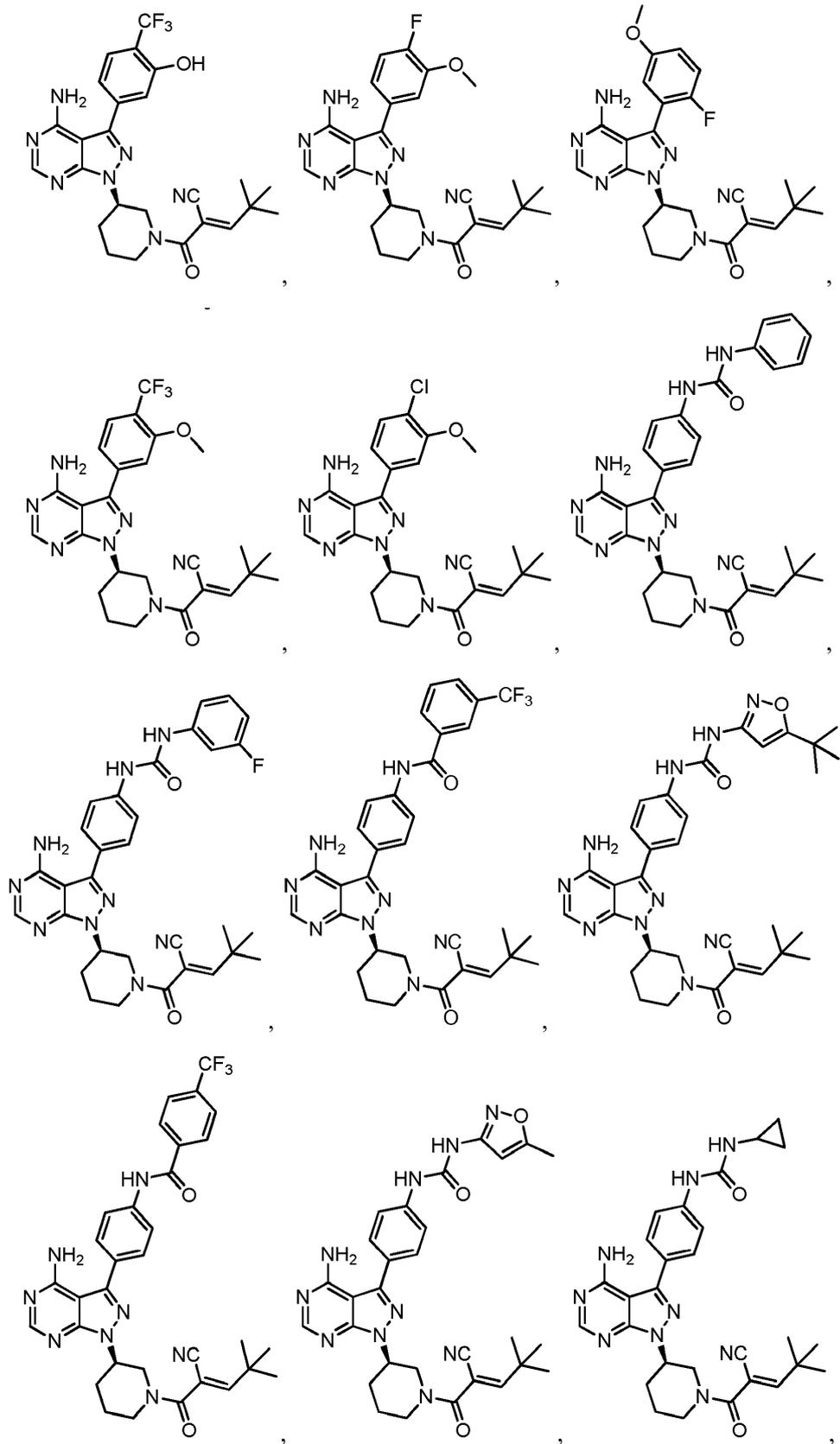












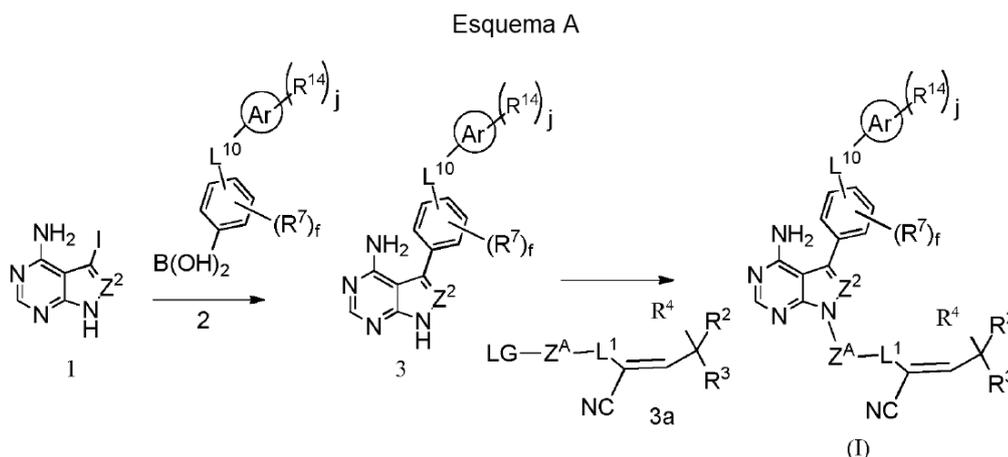
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

III. Esquemas sintéticos generales

El compuesto de Fórmula (I) se puede preparar usando técnicas de síntesis química generalmente conocidas en la técnica. A este respecto, se proporciona alguna orientación para preparar un número representativo de compuestos de Fórmula (I) en la sección Esquemas y Ejemplos. Los Esquemas y Ejemplos divulgados en esta solicitud son meramente ilustrativos y no pretenden ser una enseñanza exhaustiva o restrictiva sobre cómo preparar los compuestos de esta invención. Se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas y se les sugerirá a un experto en la técnica habiéndose referido a esta divulgación y a lo que se conoce en la técnica. Un experto en la técnica también apreciará que las fórmulas proporcionadas en el presente documento no se limitan a ninguna estereoquímica particular.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación del compuesto de Fórmula (I) están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin), Bachem (Torrance, California) o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos establecidos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementarios (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Los materiales de partida y los intermedios, y los productos finales de la reacción pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, que incluyen pero no se limitan a filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

I. Los compuestos de Fórmula (IX) donde Z^1 es nitrógeno, Z^2 es carbono o nitrógeno y Z^3 es carbono Ar, R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^{12} , R^{14} y L^{10} son como se definen en esta Solicitud. Pueden prepararse como se ilustra en el Esquema A a continuación.

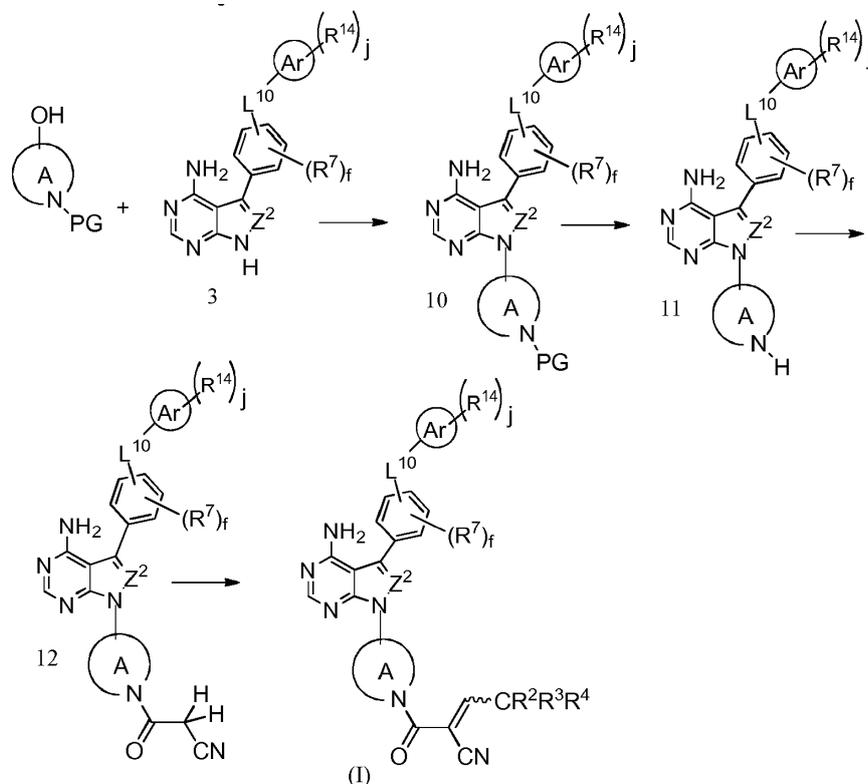


El acoplamiento de un compuesto de yodo de fórmula 1 donde con un compuesto de ácido borónico de fórmula 2 o sus ésteres de boronato del mismo Ar, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{12} , R^{14} y L^{10} son como se definen en esta Solicitud bajo condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki que proporcionan un compuesto de fórmula 3. La reacción de acoplamiento de Suzuki se puede llevar a cabo en solventes orgánicos (tales como tolueno, benceno, N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetonitrilo, dimetoxetano, acetona y similares) o agua en la presencia de una base (tal como etilato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina y similares) y un catalizador de paladio (tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, acetato de paladio y similares). La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente hasta $120^\circ C$. Los compuestos de fórmula 1 están disponibles comercialmente o pueden prepararse fácilmente mediante métodos bien conocidos en la técnica.

El tratamiento de un compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula 3a donde LG es un grupo saliente adecuado tal como halo, tosilato, mesilato, triflato y similares proporciona un compuesto de fórmula (I). La reacción de alquilación o arilación se lleva a cabo típicamente en presencia de una base tal como hidruro de sodio o tert-butóxido de potasio, carbonato de potasio y similares, y un catalizador tal como 18-crona-6 en un solvente adecuado tal como N-metilpirrolidona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno y similares.

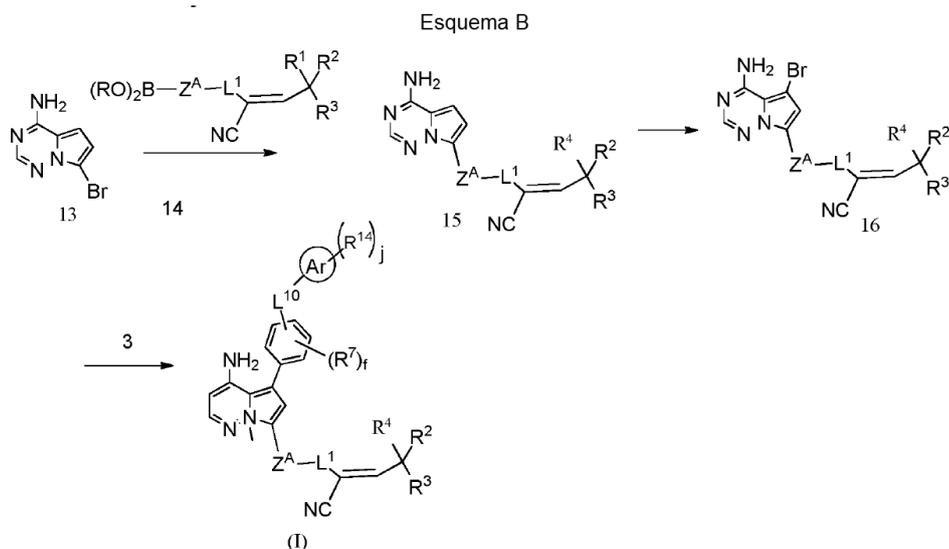
Una persona experta en la técnica reconocerá que los precursores del grupo alqueno sustituido con ciano, es decir, $Z^A-L^1-C(CN)=CHR^2R^3R^4$ en el compuesto de Fórmula (IX), pueden sustituirse en cualquier etapa del procedimiento sintético ilustrado en el Esquema A anterior y convertido al grupo alcano sustituido con ciano como se define en esta Solicitud en etapas alternativas en el proceso sintético con base en la viabilidad de las transformaciones.

Por ejemplo, se ilustra la sustitución de precursores $-Z^A-L^1-C(CN)=CHR^2R^3R^4$ en la síntesis de compuestos de Fórmula (IX) cuando $-Z^A-L^1-C(CN)=CHR^2R^3R^4$ donde Z^A es un enlace y L^{10} es heterocicloaminocarbonilo. y se describe a continuación.



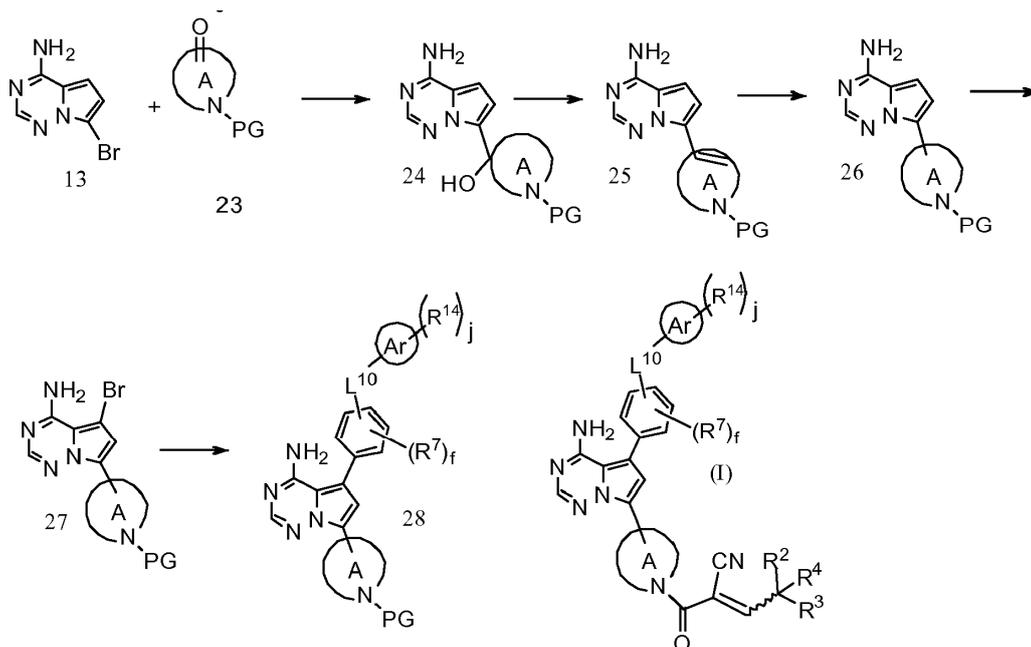
- 5 El tratamiento de un alcohol sustituido con compuesto precursor de heterocicloamino protegido con N con un compuesto de fórmula 3 bajo condiciones de reacción de Mitsunobu proporciona un compuesto de fórmula 10 donde Ar, R⁴, R², R³, R⁷, R¹², R¹⁴ y L¹⁰ y Z² son como se definen en esta Solicitud. La eliminación del grupo protector de amino proporciona un compuesto de fórmula 11. El acoplamiento del compuesto de fórmula 11 con CNCH₂CO₂H bajo condiciones estándar de acoplamiento de amida tales como diimidazol de carbono (CDI) y similares o un derivado ácido del mismo proporciona un compuesto de fórmula 12. La condensación subsecuente de un compuesto de fórmula
- 10 12 con aldehídos de fórmula R²R³R⁴CHO donde R², R³, R⁴ son como se definen en esta Solicitud, por ejemplo, aldehído de t-butilo o ciclopropilo, en un solvente orgánico tal como etanol y similares a temperaturas que varían de 0°C hasta reflujo proporciona un compuesto de Fórmula (IX). Una persona experta en la técnica reconocerá que la unidad estructural L¹ se puede ensamblar en múltiples puntos a lo largo del esquema sintético y se pueden emplear
- 15 estrategias estándar de grupo protector (PG) según sea necesario.

Los compuestos de Fórmula (IX) donde Z¹ y Z³ son nitrógeno y Z² es carbono, y Ar, R⁴, R², R³, R⁷, R¹², R¹⁴ y L¹⁰ son como se definen en esta Solicitud, se pueden preparar como se ilustra y describe en el Esquema B abajo.



El acoplamiento cruzado (Suzuki) de un compuesto de fórmula 13 (disponible comercialmente) con un ácido borónico o ésteres de boronato apropiadamente sustituidos de fórmula 14 (como se describe en el Esquema A) proporciona un compuesto de fórmula 15. La halogenación del compuesto 15 con un agente halogenante adecuado tales como N-bromosuccinamida, bromo y similares, en un solvente orgánico (tal como DMF, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, ácido acético, agua y similares) a temperaturas que oscilan entre -78°C hasta temperatura de reflujo proporciona un compuesto de fórmula 16. El compuesto 16 se acopla luego con un compuesto de fórmula 3 bajo condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki como se describe en el esquema A para proporcionar un compuesto de fórmula (IX).

Una persona experta en la técnica reconocerá que los precursores de la unidad estructural alqueno sustituida con ciano pueden sustituirse en cualquier etapa del Esquema B y convertirse en la unidad estructural alqueno sustituida con ciano deseado en etapas alternativas en el proceso sintético con base en la viabilidad de las transformaciones. Por ejemplo, la sustitución de precursores por una unidad estructural alqueno sustituida con ciano en la síntesis de compuestos de Fórmula (IX) cuando Z es un enlace y L^1 es heterocicloaminocarbonilo se ilustra y describe a continuación. La unidad estructural L^1 puede ensamblarse en múltiples puntos en el esquema sintético. Las estrategias de grupo protector (PG) estándar empleadas por los expertos en la técnica pueden emplearse según se requiera.



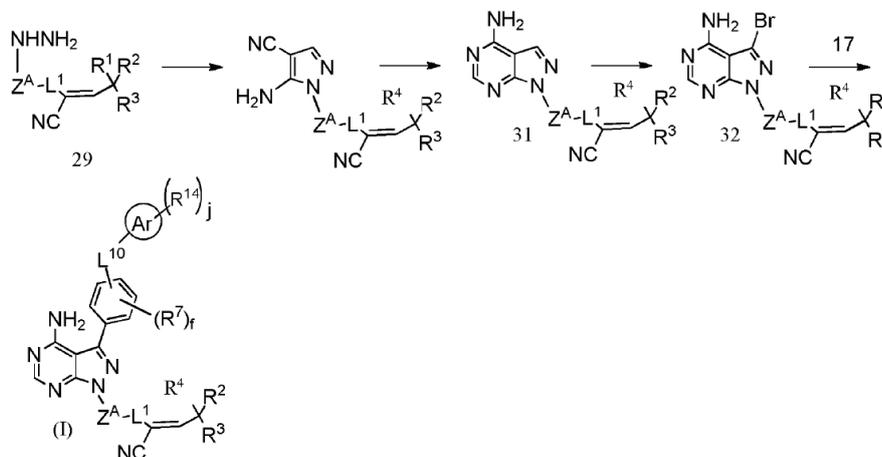
El tratamiento del compuesto 13 con cloruro de trimetilsililo en solventes tales como tetrahidrofurano (THF) a temperaturas que varían de 0°C hasta temperatura ambiente antes del tratamiento mediante una reacción de Grignard (por ejemplo, tratamiento con cloruro de isopropil magnesio en THF a temperaturas que varían de 0°C hasta

temperatura ambiente) y la posterior adición del compuesto precursor de alqueno de fórmula 23 que lleva una unidad estructural de cetona donde PG es un grupo protector adecuado tal como benciloxicarbonilo (Boc), bencilo (Bn) o 2-trimetilsilil-etoximetilo (SEM), proporciona un compuesto de fórmula 24 que se convierte en un compuesto de fórmula 25 bajo condiciones de reacción de deshidratación, por ejemplo, tratamiento del compuesto 24 con ácidos tales como anhídrido trifluoroacético o ácido trifluoroacético y similares, en solventes tales como piridina, tolueno, metanol y similares, y temperaturas que van desde -20°C hasta reflujo. La reducción del doble enlace en el compuesto de fórmula 25 con condiciones de reacción de hidrogenación adecuadas, por ejemplo, con óxido de platino o hidróxido de paladio o paladio sobre carbono en solventes alcohólicos tales como metanol o etanol, y similares en presencia o ausencia de ácido acético y bajo una atmósfera de hidrógeno proporciona un compuesto de fórmula 26.

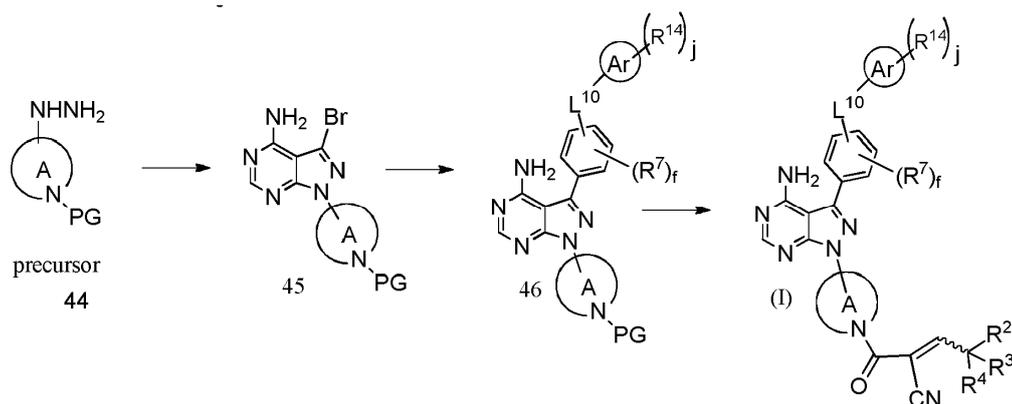
- 5
- 10 La halogenación de un compuesto de fórmula 26 con un agente halogenante adecuado como se describe en el Esquema B anterior proporciona un compuesto de fórmula 27 que luego puede convertirse en un compuesto de Fórmula (IX) como se describe en el Esquema A anterior.

Los compuestos de fórmula (IX) donde Z¹ y Z² son nitrógeno y Z³ es carbono y Ar, R⁴, R², R³, R⁷, R¹², R¹⁴ y L¹⁰ son como se definen en esta solicitud, se pueden preparar como se ilustra y describe en el Esquema C a continuación.

Esquema C

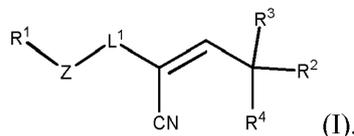


- 15 La reacción de un compuesto de hidrazina de fórmula 28 con etoximetilen malonitrilo en un solvente orgánico adecuado tal como etanol y similares y a temperaturas de 0°C hasta reflujo proporciona un compuesto de fórmula 30. El compuesto de fórmula 29 que está disponible comercialmente o se sintetiza fácilmente por métodos que son bien conocidos en la técnica.
- 20 El tratamiento del compuesto 30 con formamida o formamidina en ausencia de solvente o en solventes tales como etanol y similares a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta 200°C proporciona un compuesto de fórmula 31. La halogenación de 31 bajo condiciones de halogenación descritas anteriormente proporciona el compuesto de fórmula 32 que luego se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) como se describe en el esquema A anterior.
- 25 Una persona experta en la técnica reconocerá que los precursores del grupo alqueno sustituido con ciano pueden sustituirse en cualquier etapa del Esquema C anterior y luego convertirse en el grupo alqueno sustituido con ciano en etapas alternativas en el proceso sintético basado en la viabilidad de las transformaciones. Por ejemplo, la sustitución de precursores por un grupo alqueno sustituido con ciano en la síntesis de compuestos de Fórmula (I) cuando R¹ es -Z^A L¹-C(CN)=CHCR²R³R⁴ donde Z es un enlace y L¹ es heterocicloaminocarbonilo se ilustra y describe a continuación. La unidad estructural L¹ puede ensamblarse en múltiples puntos en el esquema sintético. Las estrategias de grupo protector (PG) estándar empleadas por los expertos en la técnica pueden emplearse según se requiera.
- 30



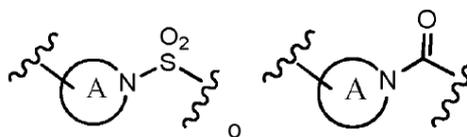
La sustitución del compuesto de fórmula 33 con un compuesto de fórmula 44 seguido de las etapas 2-5 en el Método (d) anterior proporciona un compuesto de fórmula 46. El Compuesto 46 puede convertirse luego en un compuesto de Fórmula (I) mediante los métodos descritos anteriormente.

- 5 En este documento se divulga un proceso para elaborar un compuesto de Fórmula (I):

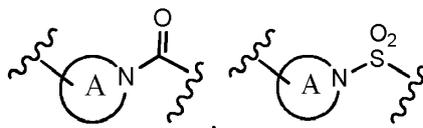


- 10 En la Fórmula (I) R^1 es cicloalquilo (C_3-C_6) saturado sustituido, heterocicloalquilo saturado sustituido de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO_2 , arilo (C_6-C_{10}) aromático monocíclico sustituido o bicíclico fusionado o heteroarilo aromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado sustituido; Z es un enlace o alquileno (C_1-C_6) saturado no sustituido;

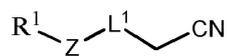
L^1 es $-C(O)-$, $-N(L^2R^5)SO_2-$, $-N(L^2R^5)C(O)-$,



en donde L^2 es un enlace o alquileno (C_1-C_6) saturado sustituido o no sustituido; y R^5 es hidrógeno; Anillo A en

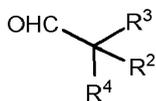


- 15 es heterocicloamino donde los grupos $-CO-$ y $-SO_2-$ están unidos a $-C(CN)=CHC(R^2)(R^3)(R^4)$; y el heterocicloamino está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido, alcoxi (C_1-C_6) saturado no sustituido, hidroxilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido, haloalcoxi (C_1-C_6) saturado no sustituido, $-S$ alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido, $-SO_2$ alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido, carboxi o $-COO-$ alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido; R^2 y R^3 son alquilo (C_1-C_6) saturado independientemente sustituido o no sustituido, o R^2 y R^3 se unen entre sí opcionalmente para formar un cicloalquilo (C_3-C_6), o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO_2 ; R^4 es hidrógeno, $-NR^{4A}R^{4B}$, $-OR^{4A}$, $-SR^{4A}$, alquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO_2 donde R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO_2 siempre que alquilo y heterocicloalquilo en R^2 , R^3 y R^4 no sean sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; que comprende: (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (a):



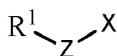
(a)

donde R¹, Z y L¹ son como se definen anteriormente, con un aldehído de fórmula (b) bajo condiciones de reacción de condensación:



(b)

5 donde R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente; o (ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (c):

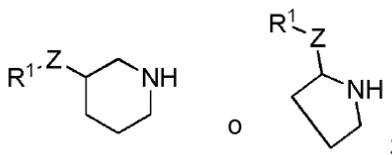


(c)

donde R¹ y Z son como se definen anteriormente y X es -NH(L²R⁵) donde L² y R⁵ son como se definen arriba o

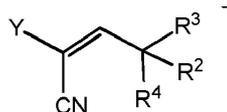


preferiblemente X es -NH₂,



10

con un cianoalqueno de fórmula (d):

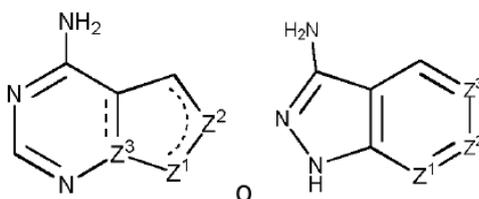


(d)

15 donde R², R³ y R⁴ son como se definen anteriormente, y Y es -SO₂LG o -COLG donde LG es un grupo saliente bajo sulfonilación donde Y es -SO₂LG o condiciones de acilación donde Y es -COLG; preferiblemente halo; (iii) opcionalmente modificar cualquiera de los sustituyentes en el compuesto obtenido de la etapa (i) o (ii) para dar un compuesto de Fórmula (I); (iv) opcionalmente convertir el compuesto de la etapa (i), (ii) o (iii) en una sal de adición de ácido; (v) opcionalmente, convertir el compuesto de la etapa (i), (ii), (iii) o (iv) en una base libre.

En un caso (proceso (a)), en el proceso anterior, el compuesto de Fórmula (I) no contiene:

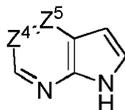
(i) un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, anillo heteroarilo no sustituido) de fórmula



20

donde las líneas discontinuas son un enlace opcional; y Z^1 , Z^2 y Z^3 son N o C, siempre que uno o dos de Z^1 , Z^2 y Z^3 sean N; o

(ii) un anillo sustituido o no sustituido (por ejemplo, anillo heteroarilo no sustituido) de fórmula



5 donde Z^4 y Z^5 son independientemente N o C siempre que al menos uno de Z^4 y Z^5 sea N y además siempre que Z^4 y Z^5 no sean N. Z^1 , Z^2 y Z^3 son N o C (de acuerdo con las reglas normales de valencia química), siempre que al menos uno y no más de dos de Z^1 , Z^2 y Z^3 sean simultáneamente N. Como se indicó anteriormente, Z^1 , Z^2 y Z^3 son N o C y obedecen las reglas normales de valencia. La valencia de N o C para Z^1 , Z^2 y Z^3 se llena con un enlace doble a un átomo del anillo vecino, un enlace a Z^A , un enlace a R^7 y/o un enlace a hidrógeno o a un sustituyente dentro del alcance de la invención.

10 En otro caso (proceso (b)), en el proceso (a) anterior, R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido o alquilo (C_1-C_6) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-OR'$ o $-NR'R''$ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido.

15 En otro caso (proceso (c)), en el proceso (a) y/o (b) anterior, R^2 y R^3 son alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido independientemente y R^4 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido, alquilo (C_1-C_6) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-OR'$ o $-NR'R''$ (donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido), $-NR^{4A}R^{4B}$, $-OR^{4A}$ [donde R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido o alquilo (C_1-C_6) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-OR'$ o $-NR'R''$ (donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido)], heterocicloalquilo saturado de 4-7 miembros no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO_2 , heterocicloalquilo saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO_2 y sustituidos con uno o dos alquilo (C_1-C_6) saturado, hidroxilo no sustituido, alquilo $-O(C_1-C_6)$ saturado no sustituido, o fluoro, alquilo (C_1-C_6) saturado sustituido con un heterocicloalquilo saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO_2 , o alquilo (C_1-C_6) saturado sustituido con un heterocicloalquilo saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO_2 y sustituido con uno o dos alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido, hidroxilo, $-O$ alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido o fluoro.

20 En otro caso (proceso (d)), en el proceso (a) y/o (b) anterior, R^2 y R^3 son independientemente alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido y R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido.

25 En otro caso (proceso (e)), en el proceso (a) y/o (b) anteriores, R^2 y R^3 son alquilo (C_1-C_6) saturado independientemente no sustituido y R^4 es alquilo (C_1-C_6) saturado sustituido con uno para tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-OR'$ o $-NR'R''$ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido.

30 En otro caso (proceso (f)), en el proceso (a) y/o (b) anterior, R^2 y R^3 son independientemente alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido y R^4 es $-NR^{4A}R^{4B}$ u $-OR^{4A}$ donde R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido o alquilo (C_1-C_6) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-OR'$ o $-NR'R''$ donde R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido.

35 En otro caso (proceso (g)), en el proceso, R^2 y R^3 son alquilo (C_1-C_6) saturado independientemente no sustituido y R^4 es heterocicloalquilo saturado de 4-7 miembros no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO_2 o heterocicloalquilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO_2 y sustituidos con uno o dos alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido, hidroxilo, $-O$ alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido o fluoro.

40 En otro caso (proceso (h)), en el proceso (a) y/o (b) anterior, R^2 y R^3 se unen entre sí para formar un cicloalquilo (C_3-C_6) saturado no sustituido o un cicloalquilo (C_3-C_6) saturado sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido, hidroxilo, $-O$ alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido o halo.

45 En otro caso (proceso (i)), en el proceso (a) y/o (b) anterior, R^2 y R^3 se unen entre sí para formar un cicloalquilo (C_3-C_6) saturado no sustituido.

50 En otro caso (proceso (j)), en el proceso (a) y/o (b) anterior, R^2 y R^3 se unen entre sí para formar heterocicloalquilo saturado de 4 a 6 miembros no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO_2 o heterocicloalquilo saturado de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO_2 sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido, hidroxilo, O alquilo (C_1-C_6) saturado no sustituido o halo.

En otro caso (proceso (k)), en el proceso (i) y/o (j) anterior, R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido. En otro caso (proceso (1)), en el proceso (a) y/o (b) anterior, R² y R³ son metilo o etilo y R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, isopropilamino, butilamino, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, metoximetilo, 2-metoxietilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo o azetidínilo en el que cada uno de los anillos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, cloro o fluoro.

En otro caso (proceso (m)), en el proceso (a) y/o (b) anterior, R² y R³ se unen entre sí para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo, u oxetanilo donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o azetidínilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, cloro o fluoro y R⁴ es hidrógeno o metilo o etilo.

En otro caso (proceso (n)), en cualquiera de los procesos (a)-(k) o (a)-(m) anteriores o combinaciones de los mismos, L¹ es CO y R¹ es un heterocicloalquilo saturado sustituido de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂.

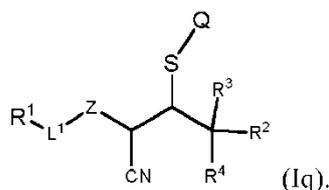
En otra instancia (proceso (o)), en el proceso (a)-(k) o (a)-(n) anterior o sus combinaciones, L¹ es -CO- y R¹ es un pirrolidinilo, piperidinilo o azetidínilo, cada uno del anillo mencionado anteriormente se une a L¹ a través del átomo de nitrógeno del anillo y se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno o -OR' (donde R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido) y se sustituye con un tercer sustituyente seleccionado de -OR', -NR'R" o R' donde R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido y R' es -(alquileo (C₁-C₆) saturado no sustituido)- arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado, -(alquileo (C₁-C₆) saturado no sustituido)- heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros, arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado o heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros en el que el arilo y los anillos heteroarilo en -(alquileo (C₁-C₆) saturado no sustituido)- arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado, -(alquileo (C₁-C₆) saturado no sustituido)- heterociclo aromático monocíclico o fusionado bicíclico de 5 a 10 miembros, arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado o heteroarilo aromático bicíclico monocíclico o fusionado de 5 a 10 miembros están: (i) sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, -OR', -NR'R", -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR" C(O)R', -NR"-C(O)NR'R", -NR" C(O)₂R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NRSO₂R', R', -CN, -NO₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) saturado no sustituido y fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado no sustituido donde R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido y R' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno o dos halógenos, -OR' o -NR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido; o R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4-7 miembros), cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, heterocicloalquilo saturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado o heteroarilo aromático monocíclico o fusionado bicíclico de 5 a 10 miembros en el que el heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo en (i), ya sea unido directa o indirectamente, están: (ii) sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, -OR', -NR'R", -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR" C(O)R', -NR"-C(O)NR'R", -NR" C(O)₂R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NRSO₂R', R', -CN, -NO₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) saturado no sustituido, y fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado no sustituido donde R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido) y R' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno o dos halógenos, -OR', o -NR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, o R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4-7 miembros), cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, 4 heterocicloalquilo saturado de 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado o heteroarilo aromático de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado en donde heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, ya sea unido directa o indirectamente, está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, -OR', -NR'R", -C(O)R', -CO₂R', -S(O)₂R', -CN, fluoroalcoxi (C₁-C₄) saturado no sustituido, y fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado no sustituido en donde R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido. [0258] En otro caso (proceso (p)), en el proceso (o) anterior, -OR', -NR'R" o R' unidos a R¹ están unidos en la posición 3 de piperidinilo y en la posición 2 de pirrolidinilo y R' es -(alquileo (C₁-C₆) saturado no sustituido)- heteroarilo aromático de 5 a 10 miembros o heteroarilo aromático de 5 a 10 miembros donde el anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado es indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, piridinilo, indolilo, 7-azaindolilo o purinilo.

En otro caso (proceso (q)), en cualquiera de los procesos (a)-(k) o (a)-(p) anteriores o combinaciones de los mismos, L¹ es -NHCO- o -NHSO₂- y R¹ es arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado o heterociclo aromático bicíclico de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico fusionado sustituido con: (i) uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, -OR', -NR'R", -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR" C(O)R', -NR"-C(O)NR'R", -NR" C(O)₂R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NRSO₂R', R', -CN, -NO₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) saturado y fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado donde R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido y R' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno o dos

halógenos, -OR', o -NR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, o R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo saturado de 4-7 miembros), cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, heterocicloalquilo saturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado, o heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros, siempre que al menos uno de los tres sustituyentes no sea hidrógeno y en el que heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo en (i), ya sea unido directa o indirectamente a R¹, sea: (ii) sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, -OR', -NR'R", -SR', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR "C(O)R', -NR'-C(O)NR'R", -NR "C(O)₂R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NRSO₂R', R', -CN, -NO₂, fluoroalcoxilo (C₁-C₄) saturado no sustituido y fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado no sustituido donde R" es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido) y R' es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno o dos halógenos, -OR' o -NR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, o R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4- 7 miembros), cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido, heterocicloalquilo saturado de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂, arilo (C₆-C₁₀) aromático monocíclico o bicíclico fusionado o heteroarilo aromático monocíclico o bicíclico fusionado 5 de 10 miembros en el que heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, ya sea unido directa o indirectamente, está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, -OR', -NR'R", -C(O)R', -CO₂R', -S(O)₂R', -CN, fluoroalcoxi (C₁-C₄) saturado no sustituido y fluoroalquilo (C₁-C₄) saturado no sustituido en el que R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido.

En otro caso (proceso (r)), en el proceso (q) anterior, R¹ es fenilo o heteroarilo bicíclico monocíclico o fusionado seleccionado de indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, pirimidinilo, piridinilo, indolilo, quinazolinilo, purinilo o 7-azaindolilo

Se divulga un aducto de proteína que comprende una proteína unida a un inhibidor de quinasa proporcionado aquí. En algunos casos, el aducto tiene la fórmula:



Los símbolos en el aducto de proteína anterior son como se definieron anteriormente en donde el símbolo Q representa una proteína (por ejemplo, péptido). El azufre unido a la Q generalmente forma parte de un aminoácido cisteína. En algunas realizaciones, la cisteína unida a los compuestos inhibidores es Cys-481 de BTK, Cys-909 de JAK3 o Cys-436 de RSK2. Una persona de habilidad ordinaria en la técnica reconocerá de inmediato, basándose en la fórmula Iq anterior, que las fórmulas de aducto similares correspondientes a los compuestos de fórmula I están dentro de la descripción proporcionada en este documento (es decir, en donde el carbono β está unido a -S-Q).

IV. Métodos de inhibición de proteínas quinasas

Se divulgan métodos para inhibir las proteínas quinasas. Los métodos incluyen poner en contacto una proteína quinasa con una cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa proporcionado aquí. El inhibidor de quinasa puede tener la estructura de las Fórmulas proporcionadas en este documento (o cualquiera de las realizaciones de las mismas descritas anteriormente). En algunas realizaciones, los métodos de inhibición de una proteína quinasa se llevan a cabo dentro de una célula. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, se proporcionan métodos para inhibir una proteína quinasa dentro de una célula. El método incluye poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un inhibidor de quinasa proporcionado en este documento. El inhibidor de quinasa puede tener la estructura de las Fórmulas proporcionadas en este documento (o cualquiera de las realizaciones de las mismas descritas anteriormente). En algunas realizaciones, la célula es una procarionota o eucariota. La célula puede ser una eucariota (por ejemplo, una célula protozoaria, una célula fúngica, una célula vegetal o una célula animal). En algunas realizaciones, la célula es una célula de mamífero tal como una célula humana, célula de vaca, célula de cerdo, célula de caballo, célula de perro y célula de gato, célula de ratón o célula de rata. En algunas realizaciones, la célula es una célula humana. La célula puede formar parte de un órgano o un organismo. En ciertas realizaciones, la célula no forma parte de un órgano o un organismo.

El inhibidor de quinasa puede ser un inhibidor de quinasa reversible. Un inhibidor de quinasa reversible es un inhibidor de quinasa, como se divulga en el presente documento (por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas proporcionadas en el presente documento y las realizaciones de los mismos), es capaz de disociarse de manera medible de la proteína quinasa cuando la proteína quinasa está intacta (es decir, no desnaturalizada) o desnaturalizada (por ejemplo parcialmente desnaturalizado o totalmente desnaturalizado). Una quinasa "desnaturalizada" es una quinasa sin suficiente estructura terciaria o secundaria suficiente para retener la actividad quinasa. Una quinasa "intacta" es una quinasa con suficiente estructura terciaria o secundaria suficiente para retener la actividad quinasa. Por lo tanto, en

algunas realizaciones, el método para inhibir una proteína quinasa incluye poner en contacto una proteína quinasa con un inhibidor de quinasa reversible y permitir que el inhibidor de quinasa reversible se una reversiblemente a un residuo de cisteína del sitio activo, inhibiendo así la proteína quinasa.

5 En algunos casos, el inhibidor reversible de la quinasa se disocia de manera medible de la proteína quinasa solo cuando la proteína quinasa está desnaturalizada, pero no se disocia de manera medible de la proteína quinasa cuando la proteína quinasa está intacta (o se disocia al menos 1 , 1×10^2 , 1×10^3 , 1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 , 1×10^{10} veces más lento en relación con la disociación cuando la proteína quinasa se desnaturaliza). Un inhibidor reversible de la quinasa que se disocia de manera medible (o disocia al menos 1 , 1×10^2 , 1×10^3 , 1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 , 1×10^{10} veces más lento en relación con la disociación cuando la proteína quinasa se desnaturaliza) de la proteína quinasa solo cuando la proteína quinasa se desnaturaliza, pero no se disocia de manera medible de la proteína quinasa cuando la proteína quinasa está intacta, en la presente memoria se denomina "inhibidor reversible de la quinasa desnaturalizada". Después de disociarse de la quinasa, el inhibidor reversible de la quinasa desnaturalizada puede unirse a la misma u otra quinasa.

15 En ciertos casos, el método para inhibir la proteína quinasa incluye poner en contacto la proteína quinasa con un inhibidor de quinasa en el que el inhibidor de quinasa inhibe la proteína quinasa con una constante de inhibición de menos de 100 nM. Y cuando el inhibidor de la proteína quinasa es un inhibidor reversible de la proteína quinasa, el método de inhibición de la proteína quinasa incluye poner en contacto la proteína quinasa con un inhibidor reversible de la quinasa en el que el inhibidor reversible de la quinasa inhibe la proteína quinasa con una constante de inhibición de menos de 100 nM.

20 Cuando una quinasa (también denominada en el presente documento proteína quinasa) se inhibe usando un inhibidor de quinasa descrito aquí, significa que la actividad de la quinasa (es decir, la fosforilación de una molécula de sustrato (por ejemplo, un sustrato de proteína)) disminuye cuando se pone en contacto con el inhibidor de la quinasa en relación con la actividad de la quinasa en ausencia del inhibidor de quinasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de quinasa disminuye la actividad de quinasa 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 25 , 50 , 100 , 250 , 500 , 1000 , 5000 , $10,000$, $100,000$, $500,000$, $1,000,000$ o más veces. En algunas realizaciones, el inhibidor de quinasa inhibe la actividad de la quinasa con una constante de inhibición (Ki) de menos de 100 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 250 nM, 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 1 nM, 500 pM, 250 pM, 100 pM, 75 pM, 50 pM, 25 pM, 10 pM o 1 pM. En algunas realizaciones, el inhibidor de la quinasa inhibe la actividad de la quinasa con una CI50 de menos de 100 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 250 nM, 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 1 nM, 500 pM, 250 pM, 100 pM, 75 pM, 50 pM, 25 pM, 10 pM o 1 pM, cuando se mide en las condiciones establecidas en la sección de ejemplos.

35 Cuando un inhibidor de quinasa reversible proporcionado en este documento se une reversiblemente a un residuo de cisteína del sitio activo, se forma un enlace reversible entre el residuo de cisteína del sitio activo y el inhibidor de quinasa reversible. El enlace reversible es típicamente un enlace covalente. Un "inhibidor de quinasa reversible de cisteína", como se usa en el presente documento, se refiere a un inhibidor de quinasa reversible que forma un enlace con el residuo de cisteína del sitio activo de quinasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de la quinasa reversible de cisteína se disocia de manera medible de la proteína quinasa solo cuando la proteína quinasa se desnaturaliza, pero no se disocia de manera medible (o se disocia al menos 1 , 1×10^2 , 1×10^3 , 1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 , 1×10^9 , 1×10^{10} veces más lento en relación con la disociación cuando la proteína quinasa está desnaturalizada total o parcialmente) de la proteína quinasa cuando la proteína quinasa está intacta (en lo sucesivo denominado "inhibidor de quinasa desnaturalizada reversible por cisteína"). En algunas realizaciones, la proteína quinasa se desnaturaliza (es decir, no está intacta) cuando se coloca en una solución desnaturalizante, tal como guanidina 6 N, SDS al 1% , MeCN al 50% o proteína desnaturalizante similar, por segundo o minutos (por ejemplo, 30 a 120 segundos, tal como 60 segundos).

45 En algunos casos, el inhibidor de la quinasa reversible de cisteína forma un enlace entre los grupos cisteína sulfhidrilo y un átomo de carbono que forma parte del doble enlace carbono-carbono (es decir, olefina) del compuesto de las fórmulas proporcionadas en el presente documento. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los electrones del átomo de azufre del grupo cisteína sulfhidrilo del sitio activo atacan un átomo de carbono deficiente en electrones del doble enlace carbono-carbono (olefina). En algunas realizaciones, el aducto de tiol resultante es estable a aproximadamente pH 2 a aproximadamente pH 7 (por ejemplo, aproximadamente pH 3). En algunas realizaciones, los inhibidores de quinasa reversibles descritos en este documento, después de unirse covalentemente al residuo de cisteína del sitio activo de quinasa como se describe en este documento, es capaz de disociarse de la quinasa en segundos o minutos después de desnaturalizar/desplegar la quinasa con guanidina 6 N, SDS al 1% , 50% de MeCN, o proteína desnaturalizante similar.

55 En algunos casos, los inhibidores reversibles de quinasa establecidos en este documento son completamente reversibles. El término "completamente reversible" significa que el inhibidor de quinasa reversible exhibe una tasa de disociación medible en condiciones en las que la quinasa no está desnaturalizada. En algunas realizaciones, los inhibidores de quinasa proporcionados aquí no son completamente reversibles (es decir, no exhiben una tasa de disociación medible en condiciones en las que la quinasa está intacta). La disociación se puede medir usando cualquier medio apropiado, incluyendo diálisis y espectrometría de masas. Los métodos específicos para medir la disociación se exponen en la sección de Ejemplos a continuación.

60

En algunos casos, el inhibidor reversible de la quinasa desnaturalizada se une reversiblemente a componentes celulares distintos de la proteína quinasa que el inhibidor reversible de la quinasa desnaturalizada inhibe (o inhibe específicamente). Los componentes celulares pueden ser GSH, proteínas o fragmentos de proteínas que no son quinastas dirigidas (por ejemplo, una quinasa que no incluye una cisteína del sitio activo o no incluye una cisteína del sitio activo dentro de una proximidad suficiente a un sitio de unión a ATP), fragmentos de proteínas de quinastas direccionadas (por ejemplo, una quinasa que se ha digerido de tal manera que el número de puntos de unión al inhibidor de quinasa desnaturalizado reversible de quinasa se ha reducido de tal manera que el inhibidor de quinasa desnaturalizado reversible se disocia de la quinasa). Por lo tanto, en algunas realizaciones, el inhibidor reversible de la quinasa desnaturalizada se disocia de manera medible de la quinasa donde la quinasa se digiere parcial o totalmente. La capacidad de un inhibidor reversible de la quinasa desnaturalizada para disociarse de manera medible de componentes celulares distintos de la proteína quinasa de longitud completa intacta que el inhibidor reversible de la quinasa desnaturalizada puede proporcionar una disminución de la toxicidad, incluida una disminución de la toxicidad inmunogénica. En ciertas realizaciones, el grupo $-L^1-Z-R^1$ del inhibidor de quinasa desnaturalizado reversible es una unidad estructural de sitio de unión a ATP de quinasa y el carbono olefínico deficiente en electrones se une a un sulfhidrilo de una cisteína de sitio activo de quinasa. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los inhibidores de quinastas proporcionados en el presente documento se unen a al menos dos puntos de la proteína quinasa: al menos un residuo dentro de la unidad estructural del sitio de unión a ATP y un sulfhidrilo de una cisteína del sitio activo de quinasa.

En algunos casos, las concentraciones fisiológicas de glutatión (por ejemplo, GSH 5 o 10 mM) tienen poco o ningún efecto medible sobre la capacidad de los inhibidores reversibles de la quinasa (por ejemplo, se proporciona aquí para inhibir una proteína quinasa (por ejemplo, el inhibidor reversible de la quinasa desnaturalizada solo se une reversiblemente a GSH). permitiendo así una mayor unión a la quinasa objetivo). En algunas realizaciones, la IC_{50} o K_i del inhibidor de quinasa reversible se incrementa no más del 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5 %, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.01% o 0.001% en presencia de concentraciones fisiológicas de glutatión (por ejemplo, GSH 5 o 10 mM). En otras realizaciones, el IC_{50} o K_i del inhibidor reversible de la quinasa no aumenta de manera medible por la presencia de concentraciones fisiológicas de glutatión (por ejemplo, GSH 5 o 10 mM). En algunas realizaciones, las concentraciones fisiológicas de glutatión (por ejemplo GSH 5 o 10 mM) tienen poco o ningún efecto medible sobre la capacidad de los inhibidores reversibles de quinastas proporcionados aquí para inhibir una proteína quinasa en la que el inhibidor reversible de quinastas está presente a bajas concentraciones (por ejemplo menos de 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 5 nM, 3 nM, 1 nM, 500 pM, 250 pM, 100 pM, 75 pM, 50 pM, 25 pM, 10 pM o 1 pM). En algunas realizaciones, las concentraciones fisiológicas de glutatión (por ejemplo, GSH 5 o 10 mM) tienen poco o ningún efecto medible sobre la capacidad de los inhibidores reversibles de quinastas proporcionados en el presente documento para inhibir una proteína quinasa en la que el inhibidor reversible de quinastas está presente en una concentración de menos de 10 nM, 5 nM, 4 nM 3 nM, 2 nM o 1 nM. En ciertas realizaciones, las concentraciones fisiológicas de glutatión (por ejemplo, GSH 5 o 10 mM) tienen poco o ningún efecto medible sobre la capacidad de los inhibidores reversibles de quinastas proporcionados aquí para inhibir una proteína

En algunos casos, las concentraciones fisiológicas de adenosina trifosfato (por ejemplo, ATP 1 mM) tienen poco o ningún efecto medible sobre la capacidad de los inhibidores reversibles de quinastas proporcionados aquí para inhibir una proteína quinasa. En algunas realizaciones, la IC_{50} o K_i del inhibidor de quinasa reversible aumenta no más del 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.01% o 0.001% en presencia de concentraciones fisiológicas de trifosfato de adenosina (por ejemplo, ATP 1 mM). En otras realizaciones, la IC_{50} o K_i del inhibidor reversible de la quinasa no aumenta de manera medible por la presencia de concentraciones fisiológicas de trifosfato de adenosina (por ejemplo, ATP 1 mM).

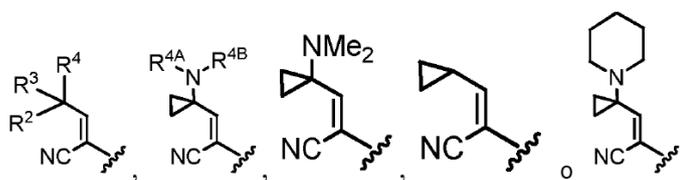
En ciertos casos, los inhibidores de quinastas reversibles proporcionados en este documento reaccionan de forma reversible con GSH. En ciertas realizaciones, los inhibidores de quinastas reversibles proporcionados en el presente documento reaccionan rápida y reversiblemente con GSH. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, los inhibidores de quinastas reversibles proporcionados en el presente documento reaccionan reversiblemente con GSH (por ejemplo, rápida y reversiblemente) mientras que también se unen reversiblemente a un residuo de cisteína del sitio activo (por ejemplo, a una concentración de menos de 10 nM, 5 nM, 4 nM 3 nM, 2 nM o 1 nM). El GSH puede estar a una concentración fisiológica (por ejemplo, 5-10 mM). Sin limitarse a ninguna teoría mecanicista particular, se cree que la capacidad de los inhibidores de quinastas reversibles proporcionados aquí para reaccionar rápida y reversiblemente con glutatión celular proteger la mayoría de las proteínas celulares no dirigidas de las cualidades electrofílicas del inhibidor de quinastas reversible.

La proteína quinasa puede ser cualquier quinasa apropiada. En algunas realizaciones, la proteína quinasa incluye un residuo de cisteína en el sitio activo. Un sitio activo de proteína quinasa es una porción de la proteína quinasa en la que el sustrato de proteína quinasa se fosforila. El sitio activo de quinasa es típicamente un bolsillo o hendidura que contiene residuos de aminoácidos que se unen a un sustrato (también denominado en el presente documento residuos de unión al sitio activo de quinastas) y residuos de aminoácidos que participan en la reacción de fosforilación catalítica (también denominado en el presente documento residuos catalíticos del sitio). Los inhibidores reversibles de la quinasa proporcionados en el presente documento son capaces de inhibir la acción catalítica de la quinasa al ajustarse en el sitio activo de la quinasa y alterar la capacidad de la quinasa para fosforilar el sustrato. Los sitios activos de muchas proteínas quinastas se conocen en la técnica a través de determinaciones de estructura (por ejemplo, cristalografía de rayos X o técnicas de RMN tridimensional). Cuando no se ha determinado la estructura

tridimensional, la estructura de un sitio activo de una proteína quinasa puede determinarse mediante la secuencia de aminoácidos primaria utilizando programas de modelado de software generalmente conocidos en la técnica.

Las proteínas quinastas inhibidas usando los inhibidores de quinastas proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, proteínas quinastas específicas de serina/treonina, proteínas quinastas específicas de tirosina, tirosina quinastas receptoras, tirosina quinastas asociadas a receptor, proteínas quinastas específicas de histidina y ácido aspártico/proteína quinastas específicas de ácido glutámico, como se conoce en la técnica. En algunas realizaciones, la quinasa es una proteína quinasa de tirosina o proteínas quinastas de serina/treonina. Los ejemplos de quinastas incluyen SRC, YES, FGR, CHK2, FGFR¹⁻⁴, BTK, EGFR, HER², HER⁴, HER³, JAK3, PLK1-3, MPS1, RON, MEK1/2, ERK1/2, VEGFR, KIT, KDR, PDGFR, FLT3, CDK8, MEK7, ROR¹, RSK1-4, MSK1/2, MEK1, NEK2, MEK5, MNK1/2, MEK4, TGFβR², Z^AP70, WNK1-4, BMX, TEC, TXK, ITK, BLK, MK2/3, LIMK1, TNK1, CDK11, p70S6Kb, EphB3, Z^AK y NOK.

Se divulga un método para fabricar un inhibidor de quinasa reversible. El método incluye la etapa de modificar un inhibidor de quinasa no reversible o irreversible para incluir un sustituyente que tenga la fórmula:



R², R³, R⁴, R^{4A} y R^{4B} son como se definieron anteriormente. El símbolo

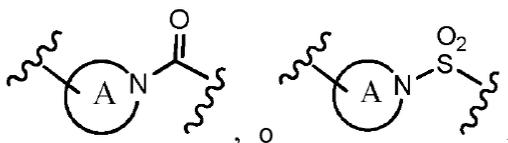


representa el punto de unión del sustituyente al resto del compuesto.

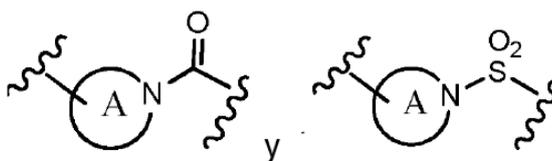
Se divulga un método para fabricar un inhibidor de quinasa covalente reversible. El método incluye la etapa de convertir un compuesto que se une al dominio de unión a ATP de una quinasa en un compuesto que está sustituido con un grupo de fórmula -Z-L¹C(CN)=CHC(R²)(R³)(R⁴) de tal manera que el doble enlace en -Z-L¹-C(CN)=CHC(R²)(R³)(R⁴) forma un enlace covalente reversible con un residuo de cisteína de dicha quinasa, preferiblemente el enlace covalente reversible se forma con el residuo de cisteína en el sitio activo/catalítico de la quinasa.

En algunos casos, los inhibidores de quinasa así formados pueden disociarse de manera medible de la proteína quinasa cuando la proteína quinasa no está desnaturalizada, parcialmente desnaturalizada o totalmente desnaturalizada. En algunas realizaciones, el inhibidor reversible de la quinasa se disocia de manera medible de la proteína quinasa solo cuando la proteína quinasa está completamente desnaturalizada o parcialmente desnaturalizada, pero no se disocia de manera medible de la proteína quinasa cuando la proteína quinasa está intacta, o se disocia al menos 10, 1x10², 1x10³, 1x10⁴, 1x10⁵, 1x10⁶, 1x10⁷, 1x10⁸, 1x10⁹, 1x10¹⁰ veces más lento cuando la proteína quinasa está intacta en relación con la disociación cuando la proteína quinasa está desnaturalizada total o parcialmente. En algunas realizaciones, la proteína quinasa se desnaturaliza o desnaturaliza completamente (es decir, no está intacta) cuando se coloca en una solución desnaturalizante, tal como guanidina 6 N, SDS al 1%, MeCN al 50% o desnaturalizante de proteínas similar, durante segundos o minutos (por ejemplo, 30 a 120 segundos, tal como 60 segundos). En algunas realizaciones, los inhibidores reversibles de la quinasa descritos aquí, después de unirse al residuo de cisteína del sitio activo de la quinasa, son capaces de disociarse de la quinasa en segundos o minutos después de desnaturalizar/desplegar la quinasa con guanidina 6 N, SDS al 1%, MeCN al 50%, o proteína desnaturalizante similar. En otros casos, los inhibidores reversibles de la quinasa descritos aquí, después de unirse covalentemente al residuo de cisteína del sitio activo de la quinasa, son capaces de disociarse de la quinasa en cuestión de segundos o minutos después de que la quinasa haya sido sometida a una proteasa (por ejemplo, tripsina). En algunos casos, el inhibidor de la quinasa reversible tiene una tasa de disminución lenta (es decir, es un inhibidor de la tasa de desactivación lenta reversible). Por lo tanto, los inhibidores reversibles no covalentes difieren de la tasa de desactivación lenta reversible o inhibidor covalente reversible en que el primero interactúa e inhibe la quinasa solo a través de interacciones no covalentes y el inhibidor de la tasa de desactivación lenta reversible interactúa e inhibe la quinasa a través de interacciones no covalentes y mediadas por cisteína. El resultado de tal combinación de interacciones proporciona un inhibidor con una tasa de acción lenta y una duración de acción prolongada, en algunos casos comparable a un inhibidor covalente irreversible sin formar aductos de proteínas irreversibles permanentes.

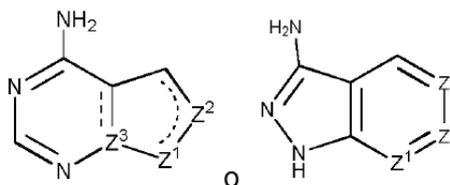
En este documento se divulga un proceso que comprende convertir un compuesto que se une al dominio de unión a ATP de una quinasa en un compuesto que está sustituido con un grupo de fórmula -Z-L¹C(CN)=CHC(R²)(R³)(R⁴) donde: Z es un enlace o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, preferiblemente enlace o metileno; L¹ es -C(O)-, -N(L²R⁵)C(O)-, -OC(O)-, -S(O) n-, -N(L²R⁵)SO₂-,



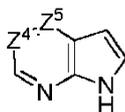
donde L² es un enlace o alquileo saturado sustituido o no sustituido, R⁵ es hidrógeno y el anillo A en



5 es heterocicloamino donde: los grupos -CO- y -SO₂- están unidos a -C(CN)=CHC(R²)(R³)(R⁴); y el heterocicloamino está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, -S alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, -SO₂ alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, carboxi o -COO- alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido; preferiblemente L¹ es -C(O)-, -N (H)C(O)-, -N (H) SO₂-, piperidin-1-icarbonilo, o pirrolidinilcarbonilo; R² y R³ son alquilo (C₁-C₈) saturado independientemente sustituido o no sustituido, o R² y R³ se unen opcionalmente para formar un cicloalquilo (C₃-C₆) saturado sustituido o no sustituido, o un heterocicloalquilo saturado sustituido o no sustituido de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂; y R⁴ es hidrógeno, -NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4A}, -SR^{4A}, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo saturado sustituido o no sustituido de 4 a 8 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂ donde R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, S, SO o SO₂; siempre que alquilo y heterocicloalquilo en R², R³ y R⁴ no estén sustituidos con arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; siempre que el doble enlace en -Z-L¹-C(CN)=CHC(R²)(R³)(R⁴) forme un enlace covalente reversible con un residuo de cisteína de dicha quinasa; y además siempre que el compuesto no contenga: (i) un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido de fórmula



donde las líneas discontinuas son un enlace opcional; y Z¹, Z² y Z³ son N o C, siempre que uno o dos de Z¹, Z² y Z³ sean N; o (ii) un anillo heteroarilo sustituido o no sustituido de fórmula



donde Z⁴ y Z⁵ son independientemente N o C, siempre que al menos uno de Z⁴ y Z⁵ sea N y además, tanto Z⁴ como Z⁵ no sean N.

En un caso, el residuo de cisteína que forma el enlace covalente reversible con el doble enlace en -Z-L¹-C(CN)=CHC se selecciona del grupo CYS1, CYS2, CYS3, CYS5, CYS6, CYS7, CYS8, CYS9, CYS10, CYS11, CYS12, CYS13, CYS14, CYS15, CYS16, CYS17, CYS18, CYS19, CYS20, CYS21, CYS22 o CYS23.

En algunos casos, el inhibidor covalente reversible se prepara mediante: (i) el compuesto que se une al dominio de unión a ATP de la quinasa se convierte primero en un compuesto que está sustituido con -Z-L¹-CH₂CN donde Z y L¹ son como se definen encima; y (ii) el compuesto obtenido de la Etapa (i) se hace reaccionar con un grupo de fórmula R⁴R³R²C=O para dar un compuesto que está sustituido con -Z-L¹-C(CN)=CHC(R²)(R³)(R⁴); (iii) opcionalmente convertir el compuesto de la etapa (i) o (ii) en una sal de adición de ácido; (iv) opcionalmente, convertir el compuesto de la etapa (i), (ii) o (iii) en una base libre.

En los procesos anteriores en un caso, R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OR' o -NR'R " donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido.

5 En los procesos anteriores en otro caso, R² y R³ son alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido independientemente y R⁴ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OR' o -NR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido), -NR^{4A}R^{4B}, -OR^{4A} [donde R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OR' o -NR'R" (donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido)], heterocicloalquilo saturado no sustituido de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂, heterocicloalquilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno a dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ y sustituido con uno o dos alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, -O alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o fluoro, alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con un heterocicloalquilo saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂, o alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con un heterocicloalquilo saturado de 4-7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ y sustituido con uno o dos alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, -O alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o fluoro.

En los procesos anteriores en aún otro caso, R² y R³ son independientemente alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido y R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido.

20 En los procesos anteriores en aún otro caso, R² y R³ son alquilo (C₁-C₆) saturado independientemente no sustituido y R⁴ es alquilo (C₁-C₆) saturado sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OR' o -NR'R " donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido.

En los procesos anteriores en aún otro caso, R² y R³ son alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido independientemente y R⁴ es -NR^{4A}R^{4B} u -OR^{4A} donde R^{4A} y R^{4B} son independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o saturado (Alquilo C₁-C₆) sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de -OR' o -NR'R" donde R' y R" son independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido.

En los procesos anteriores en aún otro caso, R² y R³ son alquilo (C₁-C₆) saturado independientemente no sustituido y R⁴ es heterocicloalquilo saturado de 4-7 miembros no sustituido que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ o heterocicloalquilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ y sustituidos con uno o dos alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alquilo -O(C₁-C₆) saturado no sustituido o fluoro.

En los procesos anteriores en aún otro caso, R² y R³ se unen entre sí para formar un cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido o un cicloalquilo (C₃-C₆) saturado sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, -O alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido o halo.

35 En los procesos anteriores en otra instancia más, R² y R³ se unen entre sí para formar un cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido.

En los procesos anteriores en aún otro caso, R² y R³ se unen entre sí para formar heterocicloalquilo saturado no sustituido de 4 a 6 miembros que contiene uno a dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ o heterocicloalquilo saturado de 4 a 6 miembros que contiene uno a dos heteroátomos seleccionados de N, O, S, SO o SO₂ sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, hidroxilo, alquilo O (C₁-C₆) saturado no sustituido o halo. Dentro de esta realización en una realización, R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido.

En los procesos anteriores en aún otro caso, R² y R³ son metilo o etilo y R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, isopropilamino, butilamino, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, metoximetilo, 2 -metoxietilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo o azetidínilo, en donde cada uno de los anillos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, cloro o fluoro.

En los procesos anteriores en aún otro caso, R² y R³ se unen entre sí para formar un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, azetidínilo u oxetanilo, donde pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, o azetidínilo es opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, etilo, propilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, cloro o fluoro y R⁴ es hidrógeno o metilo o etilo.

V. Métodos de tratamiento de enfermedades

En otro aspecto de la invención, un compuesto de Fórmula (XI) se usa en un método para tratar una enfermedad asociada con la actividad de la quinasa en un sujeto que necesita tal tratamiento. El método incluye administrar al sujeto una cantidad efectiva (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva) de un compuesto que tiene la

estructura de las Fórmulas proporcionadas en este documento (o una realización del mismo como se describe anteriormente).

En algunas realizaciones, la enfermedad asociada con la actividad quinasa es una enfermedad crónica. La enfermedad puede ser cáncer, epilepsia, infección por VIH, enfermedad autoinmune (por ejemplo, artritis), enfermedad isquémica (por ejemplo, ataque cardíaco o accidente cerebrovascular), accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas, metabólicas o inflamatorias. En ciertas realizaciones, la enfermedad es cáncer, que incluye, por ejemplo, leucemia, carcinomas y sarcomas, tales como cáncer de cerebro, mama, cuello uterino, colon, páncreas, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, pulmón de células no pequeñas, próstata, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero y meduloblastoma. Ejemplos adicionales incluyen, la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el mieloma múltiple, el neuroblastoma, el cáncer de ovario, el rabdomiosarcoma, la trombocitosis primaria, la macroglobulinemia primaria, los tumores cerebrales primarios, el insulanooma pancreático maligno, el carcinoma de vejiga urinaria, las lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer cortical suprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino y exocrino. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica o cáncer de pulmón de células no pequeñas. En algunas realizaciones, la enfermedad son cánceres que han hecho metástasis. En algunas realizaciones, la enfermedad es leucemia linfoblástica aguda. En otras realizaciones, la enfermedad es leucemia mieloide aguda. En algunas realizaciones, la enfermedad es artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, esclerodermia o polimiositis. En algunas realizaciones, la enfermedad es diabetes, obesidad o trastornos de los lípidos. En otras realizaciones, la enfermedad es fibrosis. En otras realizaciones, la enfermedad es aterosclerosis. En algunas realizaciones, la enfermedad es un tumor del estroma gastrointestinal (GIST). En algunas realizaciones, la enfermedad puede ser causada por un agente infeccioso tal como causado por bacterias, parásitos o virus. En algunas realizaciones, la enfermedad es aguda, tal como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o asma. En algunas realizaciones, la enfermedad es la enfermedad de Parkinson o esclerosis lateral amiotrófica.

VI. Ensayos

Usando técnicas conocidas en la técnica y la guía proporcionada en este documento, los inhibidores de quinasas candidatos pueden analizarse fácilmente para determinar su capacidad para inhibir cualquier proteína quinasa conocida. Por ejemplo, los inhibidores de quinasas candidatos que tienen la estructura de las Fórmulas proporcionadas en el presente documento o realizaciones de los mismos se pueden analizar primero usando técnicas de modelado por ordenador para evaluar posibles contactos de unión entre los residuos de unión al sitio activo de la quinasa y/o los residuos catalíticos del sitio activo de la quinasa. Tales técnicas de modelado por ordenador también pueden denominarse técnicas *in silico*. Como se discutió anteriormente, los residuos de unión al sitio activo de la quinasa y/o los residuos catalíticos del sitio activo de la quinasa se conocen o se determinan fácilmente para cualquier quinasa en la que se conoce la estructura primaria de aminoácidos. En particular, se pueden emplear técnicas de modelado por ordenador para evaluar la capacidad de los inhibidores de quinasa candidatos para reaccionar con un residuo de cisteína del sitio activo de quinasa con el carbono olefínico deficiente en electrones para formar un aducto de tior. Por ejemplo, cuando el carbono olefínico deficiente en electrones del inhibidor de la quinasa está dentro de 10 Å del sitio activo de la quinasa cisteína sulfhidrilo, la potencia y/o la selectividad del inhibidor de la quinasa pueden mejorarse (por ejemplo, 1000-10,000 veces).

Del mismo modo, las técnicas de modelado por ordenador pueden usarse para evaluar la capacidad de los inhibidores de quinasas candidatos para encajar en el sitio activo de la quinasa sin crear choques esteéricos. Como se describió anteriormente, en algunas realizaciones, $-R^1$ o $-L-R^1$ se ajustan dentro del sitio de unión a la ATP quinasa y/o hacen contactos con residuos de aminoácidos dentro del sitio de unión a la ATP quinasa. Por lo tanto, se pueden usar técnicas de modelado por ordenador para evaluar la capacidad de $-R^1$ o $-L-R^1$ para ajustarse dentro del sitio de unión a la ATP quinasa y/o hacer contactos con residuos de aminoácidos dentro del sitio de unión a la ATP quinasa. Los ensayos de modelado por ordenador descritos anteriormente se pueden usar para evaluar la capacidad de inhibición de la quinasa de los inhibidores de quinasa candidatos que tienen diferentes estructuras químicas generales dentro de la estructura de las Fórmulas proporcionadas aquí o realizaciones de las mismas. De esta manera, se pueden evaluar nuevas clases de andamios químicos utilizando modelos informáticos antes de realizar ensayos de actividad *in vitro*.

Los ensayos *in vitro* también pueden usarse para evaluar las propiedades inhibitorias de quinasas de los inhibidores de quinasas candidatos que tienen la estructura de las Fórmulas proporcionadas en el presente documento o realizaciones de las mismas. Los ensayos de quinasa *in vitro* son bien conocidos en la técnica. Las técnicas de alto rendimiento son conocidas y útiles para evaluar rápidamente un gran número de candidatos a inhibidores de quinasas utilizando ensayos de unión para un gran número de paneles de quinasas. Véase, por ejemplo, Karaman et al., Nat Biotechnol. Enero de 2008; 26 (1): 127-32.

Los compuestos que disminuyen la actividad catalítica de la quinasa también pueden identificarse y probarse utilizando proteínas quinasas biológicamente activas, recombinantes o de origen natural. Las proteínas quinasas se pueden encontrar en células nativas, aisladas *in vitro*, o coexpresadas o expresadas en una célula. Ciertas proteínas quinasas fosforilan específicamente sustratos particulares. Cuando se conocen sustratos específicos, se puede analizar la

capacidad de un inhibidor de quinasa candidato para reducir la fosforilación del sustrato específico. También se pueden emplear sustratos de quinasa generales o no específicos.

Los inhibidores de quinasa proporcionados en el presente documento también pueden probarse in vitro para determinar su capacidad para inhibir un mutante de una quinasa que no contiene una cisteína del sitio activo. La capacidad de un inhibidor de la quinasa para disminuir la actividad catalítica de una quinasa que tiene una cisteína del sitio activo sin tener la capacidad (o que tiene una capacidad notablemente disminuida) de disminuir la actividad catalítica de un mutante de la quinasa que no contiene una cisteína del sitio activo es indicativo de un inhibidor de quinasa que inhibe la quinasa al unirse a la cisteína activa de la cita. Por ejemplo, el mutante C₄₃₆V de RSK2 puede ser resistente a ciertos inhibidores de quinasa ($IC_{50} > 10 \mu M$) que muestran una fuerte actividad inhibitoria contra el tipo salvaje RSK2. Este resultado respalda la conclusión de que la inhibición de RSK2 requiere la formación de un enlace covalente entre Cys436 y el inhibidor.

Los inhibidores de quinasa proporcionados en el presente documento también pueden probarse in vitro para determinar su capacidad para unirse reversiblemente a la cisteína del sitio activo de una proteína quinasa midiendo la asociación y disociación del inhibidor de quinasa de la proteína quinasa (por ejemplo, desnaturalización parcial o total) o de un tiol compuesto (por ejemplo, 2-mercaptoetanol (BME)). La capacidad del carbono del centro de reacción de un inhibidor de quinasa proporcionado en el presente documento para unirse reversiblemente al sulfhidrilo de cisteína del sitio activo de quinasa puede medirse usando cualquier medio apropiado, incluyendo diálisis, espectrometría de masas, detección de RMN y UV (consulte la sección de Ejemplos para más detalles) Por ejemplo, los inhibidores de quinasa pueden analizarse detectando la unión de un compuesto de tiol tal como BME. La unión puede evaluarse usando la detección UV de compuestos que típicamente se vuelven menos activos UV después de la unión a un compuesto de tiol o detectando la unión usando RMN de protón. Típicamente, los ensayos se realizan titulando el compuesto de tiol y examinando un cambio en el parámetro de detección de unión al punto final (por ejemplo, actividad UV o RMN de protón). La reversibilidad se evalúa por dilución. Se proporcionan ejemplos específicos a continuación en la sección de Ejemplos.

Los inhibidores de quinasa proporcionados en el presente documento también pueden analizarse in vitro para determinar su estabilidad a pH 7.5. Se puede usar cualquier método apropiado para determinar la estabilidad de un inhibidor de quinasa establecido aquí a pH 7.5. Los métodos apropiados incluyen, por ejemplo, LC-MS (por ejemplo, HPLC-MS), así como medir cambios en la absorción UV donde el inhibidor de la quinasa incluye un grupo cromóforo. La absorción UV se puede medir utilizando técnicas de alto rendimiento (por ejemplo, con múltiples pocillos para escanear grandes cantidades de inhibidores de quinasa simultáneamente). La estabilidad puede evaluarse utilizando solución salina tamponada con fosfato a pH 7.5 a 37°C. Pueden seleccionarse compuestos que tengan vidas medias superiores a 6 horas, 12 horas, 24 horas o 48 horas.

Los ensayos celulares también pueden usarse para evaluar las propiedades inhibitorias de quinasa de los inhibidores de quinasa candidatos que tienen la estructura de las Fórmulas proporcionadas en el presente documento o realizaciones de las mismas. Los ensayos celulares incluyen células de cualquier fuente apropiada, incluidas células vegetales y animales (tal como las células de mamíferos). Los ensayos celulares también pueden realizarse en células humanas. Los ensayos celulares de inhibición de la quinasa son bien conocidos en la técnica e incluyen métodos en los que se administra un inhibidor de la quinasa a la célula (por ejemplo, por electroporación, difusión pasiva, microinyección y similares) y se mide un punto final de la actividad de la quinasa, tal como la cantidad de fosforilación de un sustrato celular, la cantidad de expresión de una proteína celular, o algún otro cambio en el fenotipo celular que se sabe afectado por la actividad catalítica de la quinasa particular que se está midiendo. Por ejemplo, la fosforilación de un sustrato celular particular puede evaluarse usando un anticuerpo de detección específico o el sustrato celular fosforilado seguido de técnicas de transferencia western y visualización usando cualquier medio apropiado (por ejemplo, detección fluorescente de un anticuerpo marcado con fluorescencia).

La medición de la reducción en la actividad catalítica de la proteína quinasa en presencia de un inhibidor de quinasa divulgado en este documento en relación con la actividad en ausencia del inhibidor puede realizarse usando una variedad de métodos conocidos en la técnica, tales como los ensayos descritos en la sección de Ejemplos. abajo. Otros métodos para analizar la actividad de la actividad quinasa son conocidos en la técnica. La selección de los métodos de ensayo apropiados está dentro de las capacidades de aquellos que tienen habilidades ordinarias en la técnica.

Una vez que se identifican los inhibidores de la quinasa que son capaces de reducir la actividad catalítica de la quinasa in vitro y/o en una célula, los compuestos pueden analizarse adicionalmente para determinar su capacidad de inhibir selectivamente la actividad de la quinasa en modelos animales (por ejemplo, animales enteros u órganos animales). Por lo tanto, los inhibidores de la quinasa pueden probarse adicionalmente en modelos celulares o modelos animales por su capacidad de causar cambios detectables en el fenotipo relacionado con una actividad de quinasa particular. Además de los cultivos celulares, los modelos animales pueden usarse para evaluar los inhibidores de las quinasa por su capacidad para tratar, por ejemplo, el cáncer en un modelo animal.

VII. Formulaciones farmacéuticas

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

5 Las composiciones farmacéuticas incluyen isómeros ópticos, diastereómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los inhibidores divulgados en este documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen un compuesto de la presente invención y citrato como una sal farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de quinasa incluido en la composición farmacéutica puede estar unido covalentemente a una unidad estructural portadora, como se describió anteriormente. Alternativamente, el inhibidor de quinasa incluido en la composición farmacéutica no está unido covalentemente a una unidad estructural portadora.

10 Un "vehículo farmacéuticamente adecuado", como se usa en el presente documento, se refiere a excipientes farmacéuticos, por ejemplo, sustancias vehículo farmacéuticas, fisiológicas, orgánicas o inorgánicas aceptables adecuadas para aplicación enteral o parenteral que no reaccionan de manera perjudicial con el extracto. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, soluciones salinas (tal como la solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas y carbohidratos tal como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidina. Dichas preparaciones se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con
15 agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen de manera perjudicial. con los compuestos de la invención.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o pueden administrarse conjuntamente al paciente. La administración conjunta incluye la administración simultánea o secuencial de los compuestos individualmente o en combinación (más de un compuesto). Por lo tanto, las preparaciones también se pueden combinar, cuando se desee, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica).

A. formulaciones

25 Los inhibidores de quinazas de la presente invención pueden prepararse y administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación oral, parenteral y tópica. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante inyección (por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal). Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica. También se prevé que se puedan usar múltiples vías de administración (por ejemplo, intramuscular, oral, transdérmica) para administrar los compuestos de la invención. Por consiguiente, la presente
30 invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos de la invención.

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

40 En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

45 Los polvos y tabletas contienen preferiblemente de 5% a 70% del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como un vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que por lo tanto está asociado con él. Del mismo modo, se incluyen saquitos y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, pastillas y pastillas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

50 Para preparar supositorios, primero se derrite una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en el mismo, como por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y, por lo tanto, se solidifica.

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

Cuando se necesita o se desea la aplicación parenteral, los aditivos particularmente adecuados para los compuestos de la invención son soluciones estériles inyectables, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, así como

suspensiones, emulsiones o implantes, incluidos supositorios. En particular, los vehículos para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de dextrosa, solución salina, agua pura, etanol, glicerol, propilenglicol, aceite de maní, aceite de sésamo, polímeros de bloques de polioxietileno y similares. Las ampollas son dosificaciones unitarias convenientes. Los compuestos de la invención también pueden incorporarse en liposomas o administrarse mediante bombas o parches transdérmicos. Las mezclas farmacéuticas adecuados para usar en la presente invención incluyen los descritos, por ejemplo, en Pharmaceutical Sciences (17^a Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) y el documento WO 96/05309.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, sabores, estabilizadores y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida, que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

La preparación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el paquete contiene cantidades discretas de preparación, tales como tabletas, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, saquito o pastilla en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma empaquetada.

La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o ajustarse de 0.1 mg a 10000 mg, más típicamente de 1.0 mg a 1000 mg, más típicamente de 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. La composición puede, si se desea, también contener otros agentes terapéuticos compatibles.

Algunos compuestos pueden tener una solubilidad limitada en agua y, por lo tanto, pueden requerir un tensioactivo u otro cosolvente apropiado en la composición. Tales cosolventes incluyen: polisorbato 20, 60 y 80; Pluronic F-68, F-84 y P-103; ciclodextrina; y aceite de ricino polioxil 35. Tales cosolventes se emplean típicamente a un nivel entre aproximadamente el 0.01% y aproximadamente el 2% en peso.

Una viscosidad mayor que la de las soluciones acuosas simples puede ser deseable para disminuir la variabilidad en la dispensación de las formulaciones, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de formulación y/o para mejorar la formulación. Tales agentes de construcción de viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sulfato de condroitina y sus sales, ácido hialurónico y sus sales, combinaciones de los anteriores. Tales agentes se emplean típicamente a un nivel entre aproximadamente el 0.01% y aproximadamente el 2% en peso.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación sostenida y/o comodidad. Tales componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos portadores de fármacos finamente divididos. Estos componentes se discuten con mayor detalle en la patente de EE.UU. Nos. 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; y 4,861,760.

B. Dosificaciones efectivas

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones en las que el ingrediente activo está contenido en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, en una cantidad efectiva para lograr su propósito pretendido. La cantidad real efectiva para una aplicación particular dependerá, entre otras cosas, de la afección a tratar. Por ejemplo, cuando se administra en métodos para tratar el cáncer, tales composiciones contendrán una cantidad de ingrediente activo eficaz para lograr el resultado deseado (por ejemplo, disminuyendo el número de células cancerosas en un sujeto).

La dosificación y frecuencia (dosis únicas o múltiples) de administradas a un mamífero pueden variar dependiendo de una variedad de factores, incluyendo una enfermedad que produce una mayor actividad de la quinasa, si el mamífero sufre de otra enfermedad y la vía de administración; tamaño, edad, sexo, salud, peso corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; naturaleza y extensión de los síntomas de la enfermedad a tratar (por ejemplo, cáncer), tipo de tratamiento concurrente, complicaciones de la enfermedad a tratar u otros problemas relacionados con la salud. Se pueden usar otros regímenes terapéuticos o agentes junto con los métodos y compuestos de la invención.

Para cualquier compuesto descrito aquí, la cantidad terapéuticamente efectiva puede determinarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Las concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones de compuesto (s) activo

(s) que son capaces de reducir el nivel de actividad catalítica de la quinasa, como se mide, por ejemplo, usando los métodos descritos.

5 Las cantidades terapéuticamente efectivas para uso en humanos pueden determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para humanos para lograr una concentración que se ha encontrado que es efectiva en animales. La dosis en humanos se puede ajustar monitoreando la inhibición de la quinasa y ajustando la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se describió anteriormente.

10 Las dosificaciones pueden variar según los requisitos del paciente y el compuesto empleado. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debería ser suficiente para afectar una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente con el tiempo. El tamaño de la dosis también estará determinado por la existencia, la naturaleza y el alcance de cualquier efecto secundario adverso. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis se incrementa en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. En una realización de la invención, el intervalo de dosificación es de 0.001% a 10% p/v. En otra realización, el rango de dosificación es de 0.1% a 5% p/v.

15 Las cantidades e intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado efectivos para la indicación clínica particular que se está tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico acorde con la gravedad del estado de enfermedad del individuo.

20 Utilizando las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no cause toxicidad sustancial y, sin embargo, sea completamente efectivo para tratar los síntomas clínicos demostrados por el paciente en particular. Esta planificación debe incluir la elección cuidadosa del compuesto activo al considerar factores tales como la potencia del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y la gravedad de los efectos secundarios adversos, el modo de administración preferido y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

C. Toxicidad

25 La relación entre toxicidad y efecto terapéutico para un compuesto particular es su índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD₅₀ (la cantidad de compuesto letal en el 50% de la población) y ED₅₀ (la cantidad de compuesto efectiva en el 50% de la población). Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos del índice terapéutico obtenidos de ensayos de cultivo celular y/o estudios en animales pueden usarse para formular un rango de dosis para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos preferiblemente se encuentra dentro de un rango de concentraciones plasmáticas que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Véase, p. Fingl et al., En: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch. 1, p.1, 1975. El médico individual puede elegir la formulación exacta, la vía de administración y la dosificación en vista de la condición del paciente y el método particular en el que se usa el compuesto.

D. Agentes adicionales y modalidades terapéuticas

35 En algunas realizaciones, los inhibidores de quinasas proporcionados en el presente documento pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos o modalidades terapéuticas. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un agente anticancerígeno. El agente terapéutico puede ser un agente quimioterapéutico, un agente biológico, un agente de terapia hormonal o un inhibidor de la quinasa que no sea un inhibidor de la quinasa de las Fórmulas proporcionadas en este documento (o realizaciones de las mismas). El agente terapéutico adicional puede ser adicionalmente un agente alquilante, antraciclina, un anticuerpo monoclonal, una citocina, un análogo de nucleósido, prednisona, un taxano, estrógeno, progesterona, antagonistas hormonales, un alcaloide de la vinca, un antimetabolito o similares.

En algunas realizaciones, los inhibidores de quinasas proporcionados en este documento pueden usarse en combinación con otras modalidades terapéuticas tales como radioterapia y cirugía.

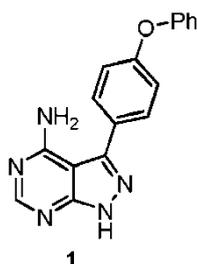
45 VIII Ejemplos

Las siguientes preparaciones de compuestos de Fórmula (I) e intermedios (Referencias) se dan para permitir a los expertos en la materia comprender más claramente y practicar la presente invención. No deben considerarse como limitativos del alcance de la invención, sino simplemente como ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplos sintéticos

50 Referencia A

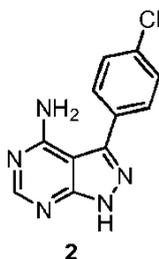
Síntesis de 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



Se preparó 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1) a partir de ácido 4-fenoxibenzoico siguiendo el procedimiento descrito en el documento US 2008/0076921.

Referencia B

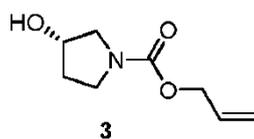
- 5 Síntesis de 4-amino-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



Se preparó 4-amino-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (2) a partir de ácido 4-clorobenzoico siguiendo un procedimiento análogo.

- 10 Referencia C

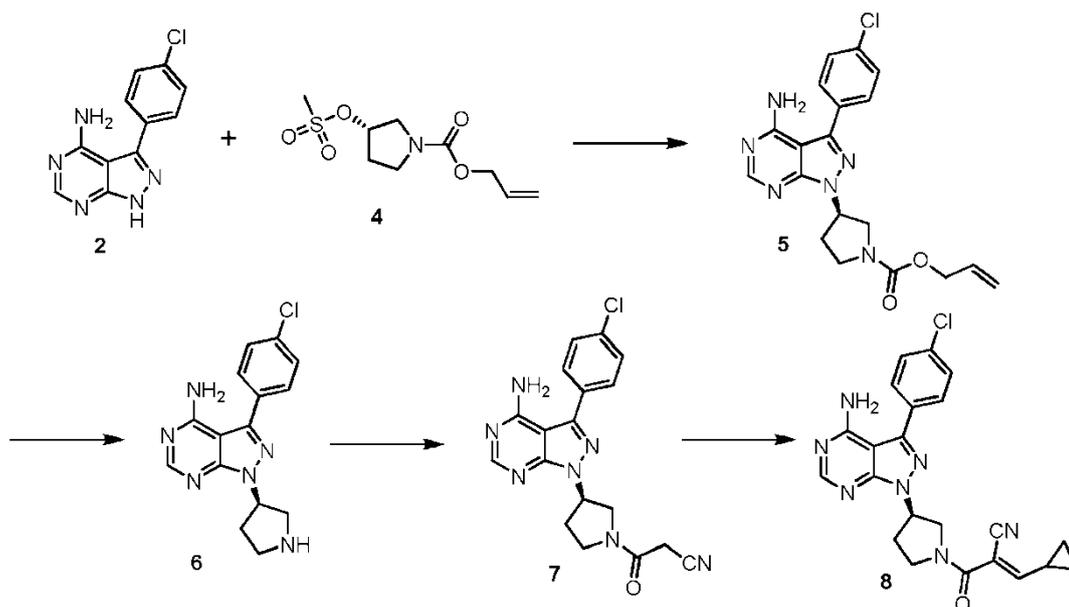
Síntesis de ácido (3S)-1-pirrolidincarboxílico, 3-hidroxi-, 2-propen-1-il éster



- 15 Se preparó ácido (3S)-1-pirrolidincarboxílico, 3-hidroxi-, 2-propen-1-il éster (3) como se informa en el documento EP0433759.

Ejemplo de referencia 1 (no reivindicado)

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Paso 1. Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se cargó con alcohol 3 (343 mg), DCM (4 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0.16 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió DIPEA (0.4 ml). La solución se agitó durante 2 horas a 0°C y luego se diluyó con DCM y se extrajo con HCl 1 M (2 x 10 ml), seguido de NaHCO₃ al 5% (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en sílica gel (eluir con EtOAc: Hex: 1: 1) para dar (S)-alil-3-(metilsulfiloxi)pirrolidin-1-carboxilato 4, 418 mg de producto (84% de rendimiento).

Paso 2. Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se cargó con pirimidina 2 (120 mg), mesilato 4 (130 mg), carbonato de cesio (195 mg) y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 45°C y se agitó durante la noche. Aproximadamente el 40% del material de partida permaneció por TLC, por lo que la mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de Si (eluir con EtOAc 3: 1: aumento de Hex al 100% de EtOAc) para dar (R)-Alil 3-(4-amino-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carboxilato 175 mg (90% de rendimiento).

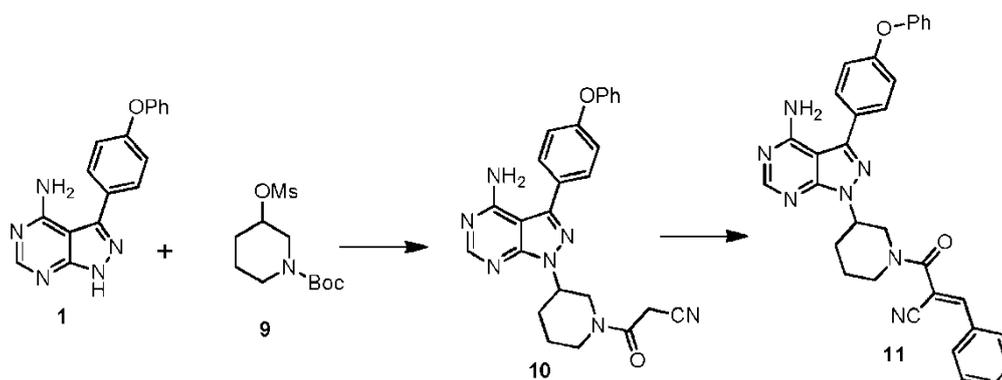
Paso 3. Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con alil carbamato 5 (150 mg), fenilsilano (0.46 ml), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (10 mg) y DMF desgasificado (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se añadió una segunda porción de tetraquis (trifenilfosfina) paladio (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M (5 ml) y se lavó con EtOAc (3 x 5 ml). La capa acuosa se neutralizó con NaOH 1 M extraído con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se secaron al vacío para dar (R)-3-(4-clorofenil)-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3, 4-d]pirimidin-4-amina (6) 97 mg (82% de rendimiento).

Paso 4. Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con amina 6 (97 mg), ácido cianoacético (40 mg), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt)(60 mg), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreuro (EDC)(85 mg), DIPEA (0.08 ml) y DCM (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con HCl 1 M (3 x 5 ml), NaOH 1 M (3 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío para dar (R)-3-(3-(4-Amino-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (7). 18 mg (16% de rendimiento).

Paso 5. Un vial de 4 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con cianocetamida 7 (4,8 mg), ciclopropanocarboxaldehído (2 µL), DBU (2 µL) y DMF (0.4 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC en fase reversa (5-80% MeCN/agua) para dar (R)-2-(3-(4-Amino-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo (8) 2.3 mg (42% de rendimiento). Calculado [MH]⁺ + 434.1, observado 434.1 por ESI-LCMS.

Ejemplo de referencia 2 (no reivindicado)

Síntesis de 2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-fenilacrilonitrilo

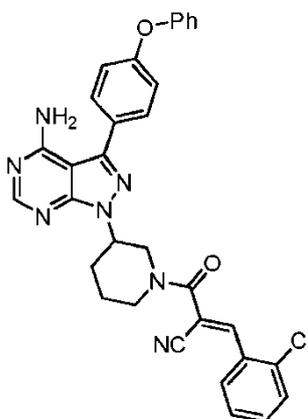


Paso 1. Se cargó un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética con pirimidina 1 (303 mg), se preparó mesilato 9 (300 mg)(3-(metilsulfonilo) piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (9) según Costa, et al, J. Med. Chem. 1992, 35, 4334-4343), carbonato de cesio (450 mg) y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en DCM (3 ml) y se trató con TFA (1 ml) y agua (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con TFA (1 ml) y se agitó durante 5 minutos y se concentró dos veces más. El residuo se diluyó luego con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ al 5%. La capa orgánica se extrajo luego con HCl 1 M. Los lavados con ácido se neutralizaron con NaOH y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se redisolvió en DCM (5 ml) y se combinó con ácido cianoacético (170 mg), HOBT (130 mg), DIPEA (0.2 ml) y EDC (250 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 5%, seguido de NaHCO₃ al 5% y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó parcialmente por cromatografía en gel de Si para dar 3-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (10) 156 mg (34% de rendimiento en 3 pasos).

Paso 2. Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con pirimidina 10 (13 mg), benzaldehído (10 µL), DBU (5 µL) y DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonilo)-3-fenilacrilonitrilo 4.8 mg (rendimiento del 31%). Calculado [MH]⁺ + 542.2, observado 542.5 por ESI-LCMS.

Ejemplo de referencia 3 (no reivindicado)

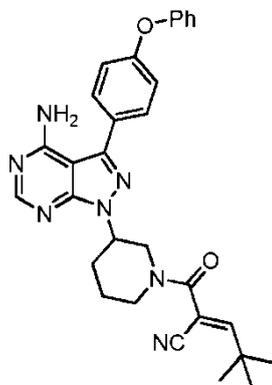
Síntesis de 2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-(2-clorofenil)acrilonitrilo



Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con pirimidina 10 (14 mg), 2-clorobenzaldehído (10 µL), DBU (5 µL) y DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC en fase reversa para dar 6.8 mg (38% de rendimiento) del compuesto del título. Calculado [MH]⁺ + 576.2, observado 576.5 por ESI-LCMS.

Ejemplo 4

Síntesis de 2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo

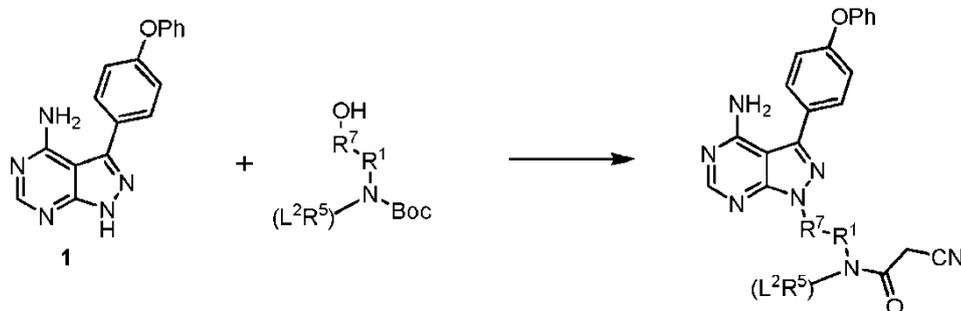


- 5 Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con pirimidina 10 (20 mg), pivaldehído (10 μ L), DBU (10 μ L) y DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo 2 mg (9% de rendimiento). Calculado [MH]⁺ + 522.2, observado 522.5 por ESI-LCMS.

10 Ejemplo 5

Procedimiento general A

Reacción de Mitsunobu de pirimidina 1 con un alcohol primario o secundario, seguido de desprotección con Boc y acilación con ácido 2-cianoacético

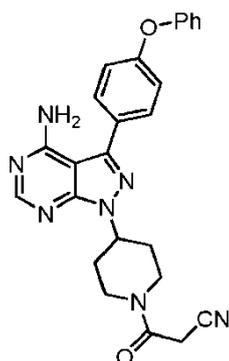


- 15 Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con pirimidina 1 (303 mg), alcano bifuncional de N-Boc-hidroxiimina (1.5 mmol), trifetilfosfina (390 mg) y THF (5 ml). A la mezcla de reacción, se añadió DIAD (300 μ L) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente.
- 20 La mezcla de reacción se lavó con EtOAc (3 x 5 ml). La capa acuosa se neutralizó con hidróxido de sodio y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo resultante se redisolvió en DCM (10 ml) y se añadió una barra de agitación magnética al matraz. Posteriormente, se añadieron HOBt (135 mg), trietilamina (200 μ L), ácido cianoacético (130 mg) y EDC (200 mg) a la solución. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con ácido cítrico al 5% (3 x 5 ml), NaHCO₃ al 5% (3 x 5 ml) y salmuera (1 x 5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el producto crudo, que se llevó a cabo sin purificación adicional. R¹, R⁵, R⁷ y L² son como se definieron anteriormente.

Referencia D

Síntesis de 3-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo

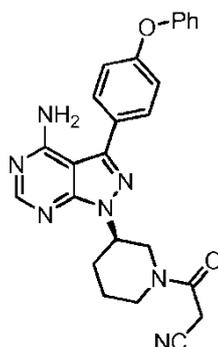
30



3-(4-(4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (14) fue preparado mediante el procedimiento A a partir de 1 y N-Boc 4-hidroxi piperidina para dar 277 mg de producto crudo.

Referencia E

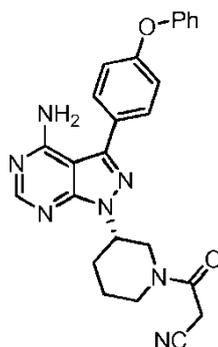
- 5 Síntesis de (R)-3-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



(R)-3-(3-(4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-3-oxopropanenitrilo (15) se preparó mediante el procedimiento A a partir de 1 y (S)-N-Boc 3-hidroxi piperidina para dar 339 mg de producto crudo.

- 10 Referencia F

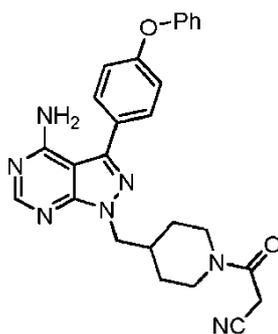
Síntesis de (S)-3-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



- 15 (S)-3-(3-(4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-3-oxopropanenitrilo (16) se preparó mediante el procedimiento A a partir de 1 y (R)-N-Boc 3-hidroxi piperidina para dar 622 mg de producto crudo.

Referencia G

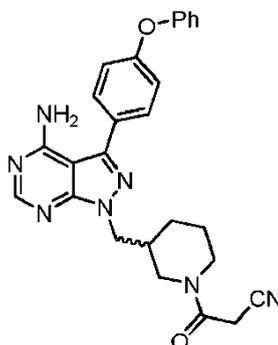
Síntesis de 3-(4-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



3-(4-((4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil) piperidin-1-il)-3-oxopropanenitrilo (17) se preparó mediante el procedimiento A a partir de 1 y N-Boc 4-hidroximetilpiperidina para dar 338 mg de producto crudo.

Referencia H

- 5 Síntesis de 3-(3-((4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



3-(3-((4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil) piperidin-1-il)-3-oxopropanenitrilo (18) se preparó mediante el procedimiento A a partir de 1 y N-Boc 3-hidroximetilpiperidina para dar 0.34 g de producto crudo.

- 10 Referencia I

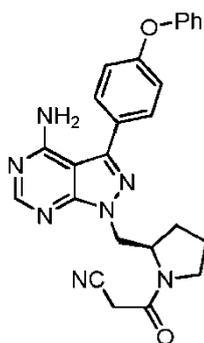
Síntesis de (S)-3-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



- 15 (S)-3-(3-(4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanenitrilo (19) se preparó mediante el procedimiento A a partir de 1 y (R)-N-Boc 3-hidroxipirrolidina para dar 273 mg de producto crudo.

Referencia J

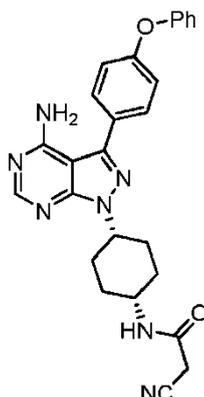
Síntesis de (R)-3-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo



(R)-3-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (20) por el procedimiento A a partir de 1 y (S)-N-Boc 2-hidroximetilpirrolidina para dar 317 mg de producto crudo.

5 (Referencia K

Síntesis de N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-cianoacetamida

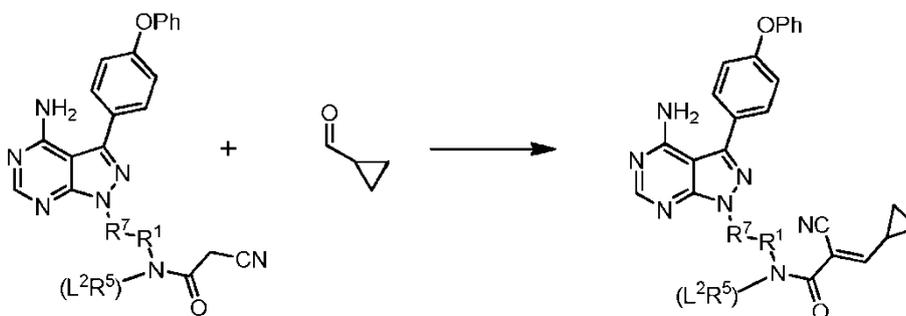


10 N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-cianoacetamida (21) fue preparado por el procedimiento A a partir de 1 y (trans)-N-Boc 4-hidroxiciclohexilamina para dar 306 mg de producto crudo.

Ejemplo 6

Procedimiento general B

Condensación de cianoacetamida con ciclopropanocarboxaldehído



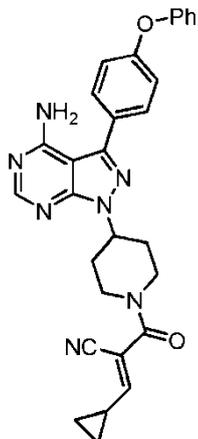
15 Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con cianoacetamida (0.05 – 0.1 mmol), ciclopropanocarboxaldehído (10µL), acetato de piperdinio (5 mg) y 2 - propanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h (alternativamente se agitó a 50-60°C durante 3-18 h). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre sílica gel o por HPLC en fase reversa. R¹, R⁵, R⁷ y L² son como se definieron anteriormente.

20

Ejemplo 7

Síntesis de
ciclopropilacrilonitrilo.

2-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-

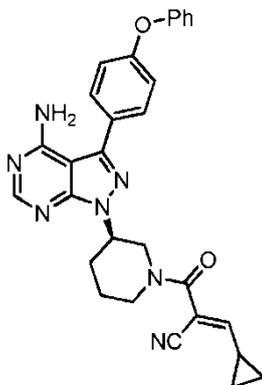


- 5 El 2-(4-(4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo se preparó mediante el procedimiento B usando el compuesto 14. Producto de 20 mg recogido (54% de rendimiento). Calculado [MH] + 506.2, observado 506.3 por ESI-LCMS.

Ejemplo 8

10 Síntesis de
ciclopropilacrilonitrilo

(R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-

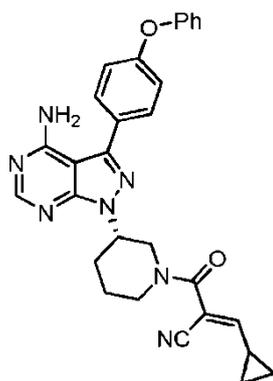


- 15 Se preparó (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo por el procedimiento B del compuesto 15. Producto de 27 mg recogido (69% de rendimiento). Calculado [MH] + 506.2, observado 506.1 por ESI-LCMS.

Ejemplo 9

Síntesis de
ciclopropilacrilonitrilo

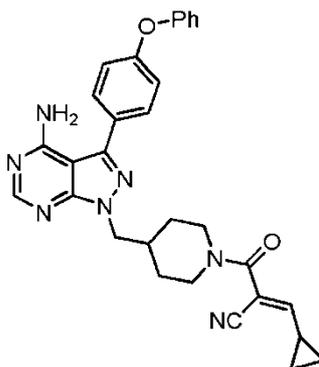
(S)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-



Se preparó (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo mediante el procedimiento B del compuesto 16. Producto de 8 mg recogido (rendimiento del 31%). Calculado [MH] + 506.2, observado 506.5 por ESI-LCMS.

5 Ejemplo 10

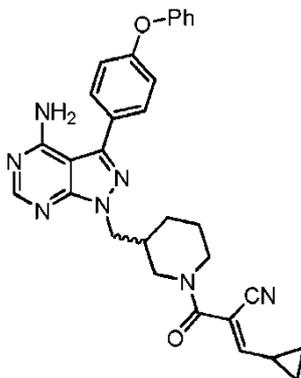
Síntesis de 2-(4-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo.



10 2-(4-((4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo se preparó mediante el procedimiento B del compuesto 17. Producto de 23 mg recogido (67% de rendimiento). Calculado [MH] + 520.2, observado 520.2 por ESI-LCMS.

Ejemplo 11

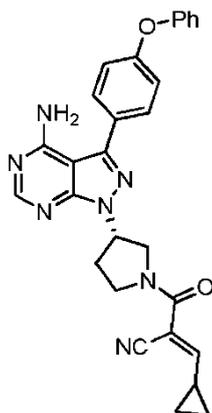
15 Síntesis de 2-(3-((a-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



2-(3-((4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo se preparó mediante el procedimiento B del compuesto 18. 18 mg de producto recogido (40% de rendimiento). Calculado [MH] + 520.2, observado 520.2 por ESI-LCMS.

Ejemplo 12

- 5 Síntesis de (S)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

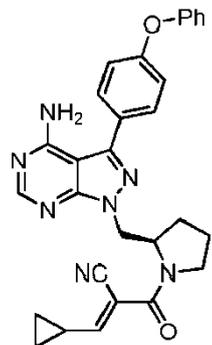


- 10 Se preparó (S)-2-(3-(4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo por el procedimiento B del compuesto 19. Producto de 23 mg recogido (50% de rendimiento). Calculado [MH] + 492.2, observado 492.2 por ESI-LCMS.

Ejemplo 13

Síntesis de (R)-2-(2-((a-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo

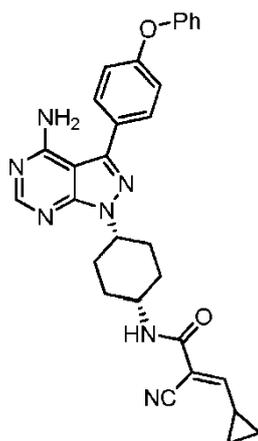
15



(R)-2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo se preparó mediante el procedimiento B a partir de compuesto 20. Producto de 18 mg recogido (50% de rendimiento). Calculado [MH] + 506.2, observado 506.4 por ESI-LCMS.

- 20 Ejemplo de referencia 14 (no reivindicado)

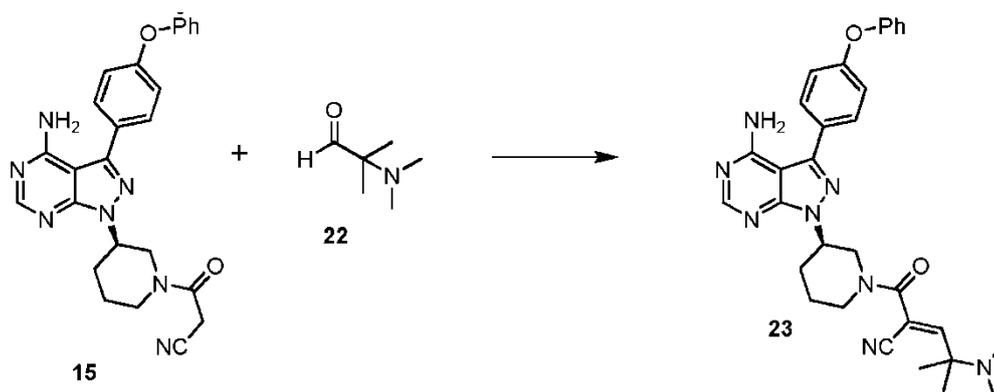
Síntesis de N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida



N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida se preparó mediante el procedimiento B a partir del compuesto 21. Producto de 23 mg recogido (65% de rendimiento). Calculado [MH] + 520.2, observado 520.4 por ESI-LCMS.

5 Ejemplo de referencia 15 (no reivindicado)

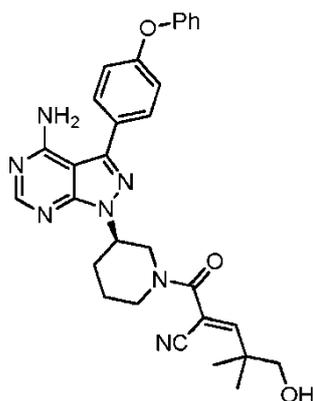
Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-(dimetilamino)-4-metilpent-2-enonitrilo 129



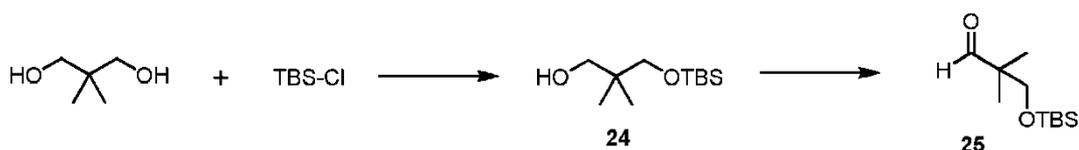
10 Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con cianocetamida 15 (25 mg), aldehído 22 (30 μ L)(preparado de acuerdo con Yang, et al, Inorg. Chem. 2009, 48, pp 7639-7644), piperidinio acetato (5 mg) y 2-propanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC en fase reversa. Se recogieron 9 mg de producto (30% de rendimiento). Calculado [MH] + 551.3, observado 551.5 por ESI-LCMS.

15 Ejemplo 16

Síntesis de (R)-2-(3-(4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-5-hidroxi-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo

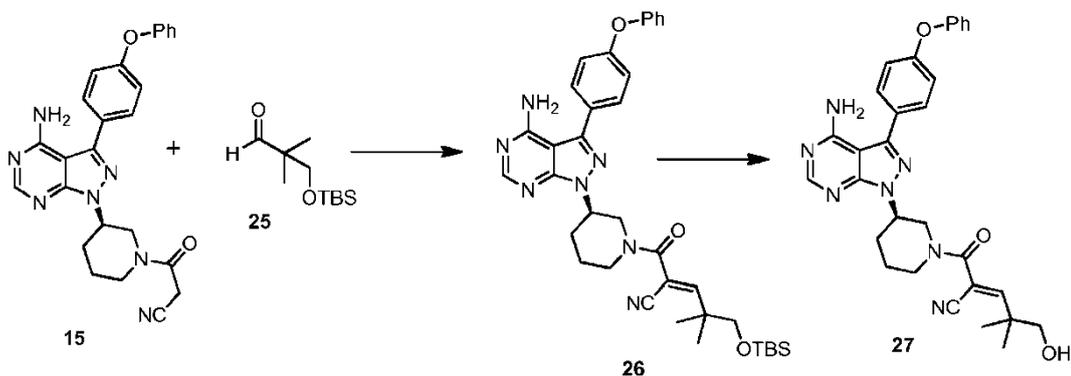


Paso 1



- 5 (a) Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se cargó con neopentilglicol (1.90 g), TBS-Cl (3.08 g), imidazol (1.40 g) y DMF (40 ml). La solución se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de Si (eluir con 1:15 aumentando a 1: 7 de EtOAc: Hex) para dar 3-(tert-butildimetilsililoxy)-2,2-dimetilpropan -1-ol (24). 2.50 g de producto recogido (63% de rendimiento).
- 10 (b) Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se cargó con alcohol 24 (2.18 g), trietilamina (10 ml) y DCM (30 ml). Por separado, se disolvió el complejo de trióxido de azufre piridina (4.80 g) en DMSO (10 ml). La solución de DMSO se añadió a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 M (30 ml). La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se extrajo con HCl 1 M (3 x 20 ml), NaHCO₃ al 5% (3 x 20 ml), agua (3 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró bajo presión reducida y se secó al vacío para dar 3-(tert-butildimetilsililoxy)-2,2-dimetilpropanal (25). 1.28 g de producto recogido (59% de rendimiento).

Paso 2

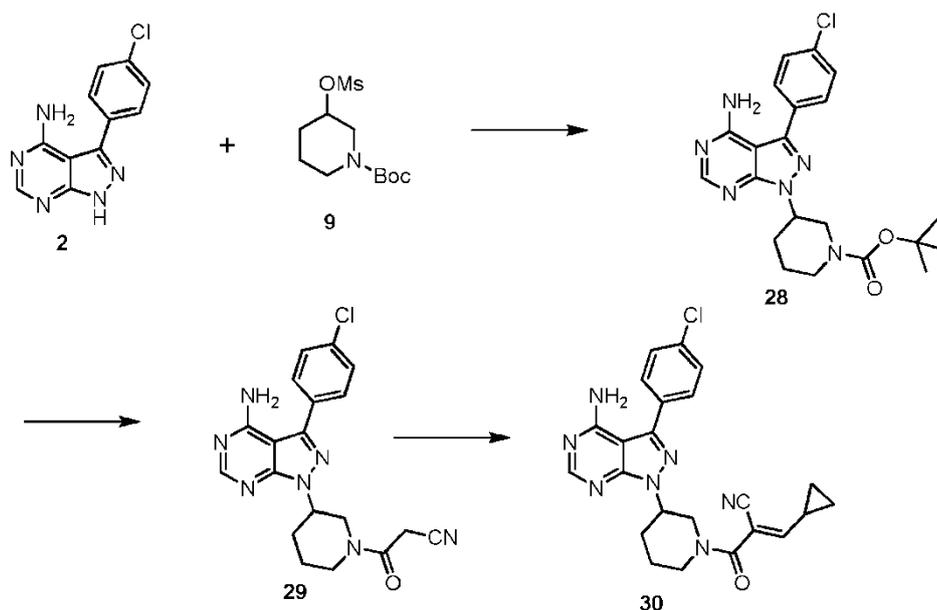


- 20 (a) Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con cianocetamida 15 (50 mg), aldehído 25 (26 mg), acetato de piperidinio (5 mg) y 2-propanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de Si para dar (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-5-(tert-butildimetilsililoxy)-4,4-dimetilpent-2-enitrilo (26). 26 mg de producto recogido (36% de rendimiento).
- 25 (b) Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con cianoacrilamida 26 (18 mg), TBAF 1 M en THF (0.1 ml) y THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 M (1 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las capas orgánicas

combinadas se secaron luego sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por HPLC en fase reversa. Recolecte 3 mg de producto (21% de rendimiento). Calculado $[\text{MH}]^+ + 538.3$, observado 538.4 por ESI-LCMS.

Ejemplo de referencia 17 (no reivindicado)

5 Síntesis de 2-(3-(4-amino-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



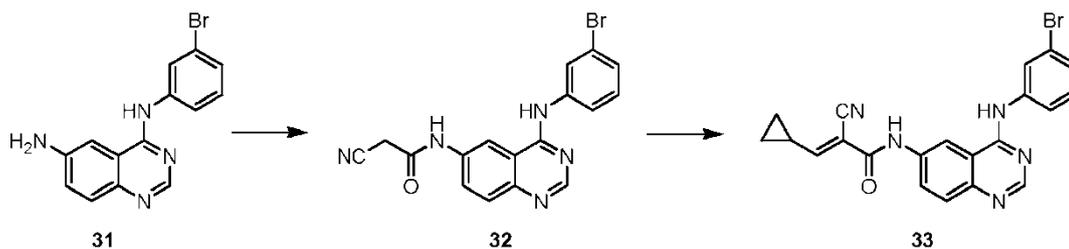
10 Paso 1. Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con pirimidina 2 (500 mg), mesilato 9 (428 mg), carbonato de cesio (977 mg) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x), ácido cítrico al 5% (3x) y NaHCO_3 al 5% (3x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de Si (eluir con 1: 1 EtOAc: Hex). 0,17 g de producto recogido 28 (rendimiento del 19%).

15 Paso 2. La pirimidina 28 (170 mg) en un matraz de fondo redondo se trató con TFA al 95% (1 ml) durante 5 minutos a temperatura ambiente y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se trató con TFA al 95% durante 5 minutos a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida dos veces más. El residuo resultante se redisolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 al 5% (3x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se combinó con ácido cianoacético (45 mg), HOBt (72 mg), DIPEA (230 mg), EDC(102 mg) y DCM (5 ml) en un matraz equipado con una barra de agitación magnética. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, en cuyo momento se añadieron una porción adicional de ácido cianoacético (22 mg) y EDC(51 mg). La mezcla de reacción se agitó luego durante 2 h adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con ácido cítrico al 5% (3x), NaHCO_3 al 5% (3x) y salmuera (1x). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de Si (eluir con EtOAc al 100% aumentando a MeOH al 4% en EtOAc). 81 mg recogidos producto 29 (52% de rendimiento).

30 Un vial equipado con una barra de agitación magnética se cargó con cianocetamida 29 (50 mg), ciclopropanocarboxaldehído (9 μL), DBU (17 μL) y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC en fase reversa para dar 2-(3-(4-amino-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo. Recoger 6.4 mg de producto 30 (11% de rendimiento). Calculado $[\text{MH}]^+ + 448.2$, observado 448.2 por ESI-LCMS.

Ejemplo de referencia 18 (no reivindicado)

Síntesis de *N*-(4-(3-bromofenilamino)quinazolin-6-il)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida



Paso 1. Se preparó N⁴-(3-bromofenil) quinazolina-4,6-diamina (31) de acuerdo con el procedimiento de Blair, et al, Nat. Chem Bio., 2007, 3, pp 229-238.

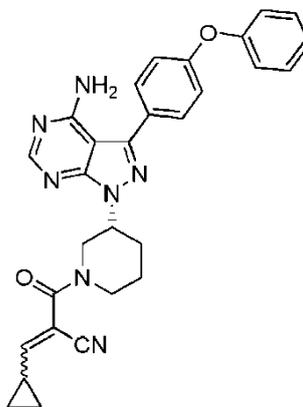
5 Paso 2. Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética se cargó con pirimidina 31 (550 mg), ácido cianoacético (310 mg), DIPEA (0.61 ml), EDC(675 mg) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró para recoger el precipitado resultante. El sólido se lavó luego con HCl 1 M, agua y EtOAc, y posteriormente se secó al vacío para dar N-(4-(3-bromofenilamino)-quinazolin-6-il)-2-cianoacetamida (32). Se recogieron 664 mg de producto (99% de rendimiento).

10 Paso 3. Un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con cianocetamida 32 (40 mg), ciclopropanocarboxaldehído (15 μ L), acetato de piperidinio (5 mg) y 2-propanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se filtró para recoger el precipitado resultante. El sólido se lavó luego con agua, se secó al vacío para dar N-(4-(3-bromofenilamino) quinazolin-6-il)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida (33). Se recogieron 26 mg de producto (56% de rendimiento). Calculado [MH]⁺ 434.1, observado 434.3 por ESI-LCMS.

15 Ejemplo 19

Síntesis de
ciclopropilacrilonitrilo

(R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-



20 Paso 1. Una solución de 5-amino-1H-pirazolo-4-carbonitrilo (10 g, 92.51 mmol, 1.00 equiv.) En formamida (80 ml) se agitó bajo nitrógeno a 165°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se recogió por filtración. La torta del filtro se lavó primero con 20 ml de agua, luego con 20 ml de metanol y se secó para producir 9.5 g (76%) de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina como un sólido blanco.

25 Paso 2. Una mezcla de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (150 g, 1.11 mol, 1.00 equiv) y N-yodo-succinimida (375 g, 1.67 mol, 1.58 equiv) en N, Se agitó N-dimetilformamida (2.5 l) a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con 10 l de agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 2x1 l de sulfito de sodio acuoso saturado y se secó al vacío para dar 150 g (52%) de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina como un sólido amarillo

30 Paso 3. A una mezcla agitada de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5.9 g, 22.6 mmol, 1.00 equiv), (S)-tert-butil 3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato (10 g, 50 mmol, 2.2 equiv) y trifetilfosfina (11.8 g, 45 mmol, 2.0 equiv) en tetrahydrofurano (300 ml) a 10°C se añadió una solución de diisopropil azodicarboxilato en tetrahydrofurano (30 ml) gota a gota en 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílica gel eluida con diclorometano/metanol (100/1) para dar 3 g (33%) de (R)-tert-butil 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato como un sólido amarillo.

35 Paso 4. Una mezcla de 3-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1 g, 2.25 mmol, 1.00 equiv.), ácido (4-fenoxifenil) borónico (530 mg, 2.48 mmol, 1.10 equiv), carbonato de sodio (480 mg,

4.53 mmol, 2.01 equiv) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (78 mg, 0.07 mmol, 0.03 equiv) en 1, 4-dioxano (60 ml) y agua (15 ml) se agitó bajo nitrógeno a 90°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 500 ml de diclorometano. La solución resultante se lavó con 200 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílica gel eluida con diclorometano/metanol (100/1) para dar 700 mg (64%) de tert-butil 3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato como un sólido amarillo.

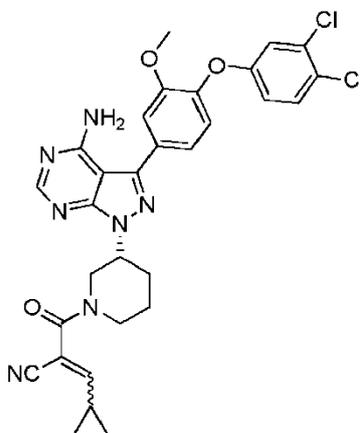
Paso 5. Una mezcla de tert-butil 3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato (700 mg, 1.44 mmol, 1.00 equiv.) en diclorometano (100 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 580 mg de 3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina bruta como un aceite amarillo.

Paso 6. Una mezcla de 3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (580 mg, 1.50 mmol, 1.00 equiv), Se agitó carbonildiimidazol (365 mg, 2.25 mmol, 1.50 equiv.) y ácido 2-cianoacético (190 mg, 2.24 mmol, 1.49 equiv.) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de diclorometano y se lavó con 3x100 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílica gel eluida con diclorometano/metanol (100/1) para dar 380 mg (56%) de 3-[3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo como un sólido blanco.

Paso 7. Una mezcla de 3-[3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (120 mg, 0.26 mmol, 1.00 equiv), piperidina (27 mg, 0.28 mmol, 1.07 equiv) y ciclopropanocarbaldéido (28 mg, 0.40 mmol, 1.51 equiv) en metanol (8 mL) se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó en una columna de sílica gel eluida con diclorometano/metanol (100/1) para dar 85.4 mg (64%) de (2E)-2-[(E)-[3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il] carbonil]-3-ciclopropilprop-2-enonitrilo como un sólido blanco. MS (ESI, ión pos.) M/z: 506 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

Síntesis de 2-((R)-3-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Paso 1. Una mezcla de 3,4-diclorofenol (38 g, 233.13 mmol, 1.00 equiv.), 1-fluoro-2-metoxi-4-nitrobenzoceno (40 g, 233.75 mmol, 1.00 equiv.) Y carbonato de potasio (64 g, 463.77 mmol, 1.99 equiv.) En N, N-dimetilformamida (250 ml) se agitó durante una noche a 60°C. La solución resultante se diluyó con 1000 ml de agua, se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 500 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir 60 g (82%) de 1,2-dicloro-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi) benzoceno como un sólido marrón.

Paso 2. Una mezcla de 1,2-dicloro-4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi) benzoceno (60 g, 190.40 mmol, 1.00 equiv.), Fe (53 g, 946.43 mmol, 4.97 equiv.) Y cloruro de amonio (10 g, 188.68 mmol, 0.99 equiv.) En tetrahidrofurano/agua (1/2)(600 ml) se agitó durante una noche a 60°C bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 3 x 500 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 500 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar 40 g (74%) de 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxianilina como un sólido gris claro.

Paso 3. Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (14.4 g, 208.70 mmol, 1.98 equiv.) En agua (500 ml) en una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxianilina (30 g, 105.58 mmol, 1.00 equiv.) En ácido sulfúrico (1000 ml) con

agitación a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla anterior se añadió gota a gota a una solución de yoduro de potasio (1000 ml, 5%) en agua con agitación a 50°C. La reacción se completó de inmediato. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo con 3 x 500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3 x 500 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y 3 x 500 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para dar 24 g (crudo) de 1,2-dicloro-4-(4-yodo-2-metoxifenoxi) benceno como un aceite rojo.

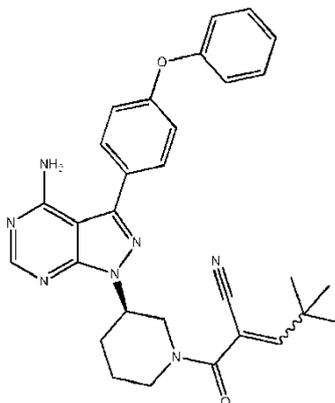
5 Paso 4. Una mezcla de 1,2-dicloro-4-(4-yodo-2-metoxifenoxi) benceno (93 g, 235.43 mmol, 1.00 equiv.) En 1,4-dioxano (500 ml), acetato de potasio (46 g, 469.39 mmol, 1.99 equiv), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2- dioxaborolano (89 g, 350.39 mmol, 1.49 equiv.) y Pd (dppf)Cl₂ (4.65 g) se agitó durante una noche a 90°C bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 500 ml de acetato de etilo y se lavó con ml de agua y salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de sílica gel con acetato de etilo/éter de petróleo (1/100) para producir 10 g (11%) de 2-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil]-4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como un aceite amarillo claro.

15 El 2-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano se cubrió luego con el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 19, pasos 4-7 anteriores.

Ejemplo 21

Síntesis de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo

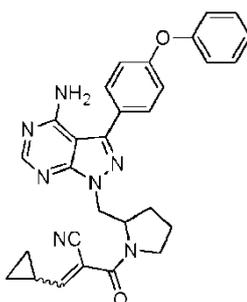
20



25 Una mezcla de 3-[3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0.33 mmol, 1.00 equiv., Metanol (15 ml), diclorometano (5 ml), piperidina (56 mg, 0.66 mmol, 2 equiv.) Y pivalaldehído (142 mg, 1.66 mmol, 5 equiv.) Se agitó durante 48 h a 30°C en un tubo sellado de 25 ml. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de sílica gel con diclorometano/metanol (100/1) para dar 45 mg (26%) de (R)-2-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo como un sólido blanco. MS (ESI, ión pos.) M/z: 522 (M + 1).

Ejemplo 22

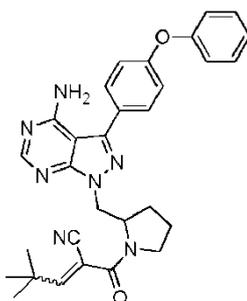
30 Síntesis de 2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



Sintetizado como se describe en los Ejemplos 19 anteriores, excepto que se usa 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo en lugar de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (S) tert-butilo.

Ejemplo 23

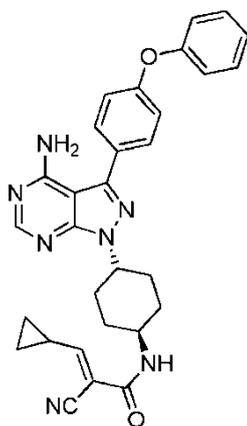
5 Síntesis de 2-(2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo



Sintetizado como en los ejemplos 19 y 21 anteriores, pero usando 2-(hidroximetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo en lugar de (S)-tert-butil-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato.

10 Ejemplo de referencia 24 (no reivindicado)

Síntesis de (EZ)-N-((1r,4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida

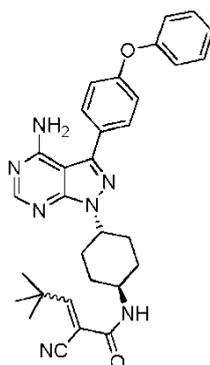


15 Sintetizado como se describe en el Ejemplo 19 anterior, excepto que se usa (1r, 4r)-4-hidroxiciclohexilcarbamato de tert-butilo en lugar de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (S) tert-butilo.

Ejemplo de referencia 25 (no reivindicado)

Síntesis de (EZ)-N-((1r,4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida

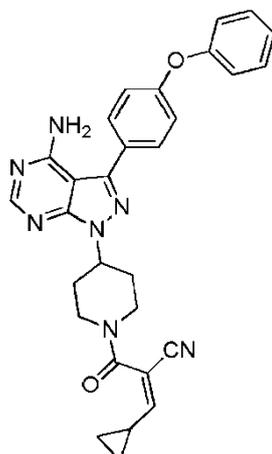
20



Sintetizado como se describe en los Ejemplos 19 y 21 anteriores, excepto que se usa (1r,4r)-4-hidroxiciclohexilcarbamato de tert-butilo en lugar de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (S)-tert-butilo.

Ejemplo 26

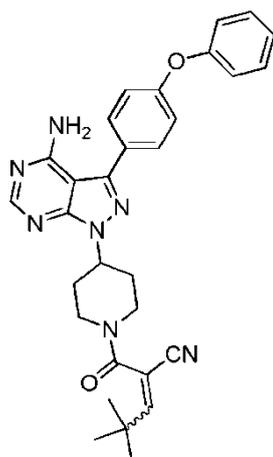
- 5 Síntesis de (EZ)-2-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



- 10 Sintetizado como se describe en el Ejemplo 19 anterior, excepto que se usa 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo en lugar de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de (S) tert-butilo.

Ejemplo 27

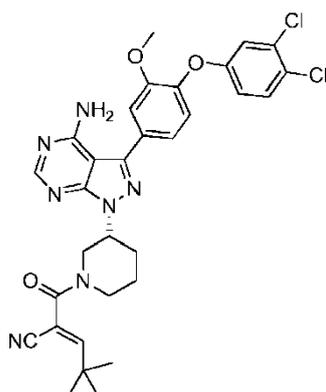
- Síntesis de 2-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo



Sintetizado como se describe en los Ejemplos 19 y 20 anteriores, excepto que se usa 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de tert-butilo en lugar de (S)-tert-butil 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato.

Ejemplo 28

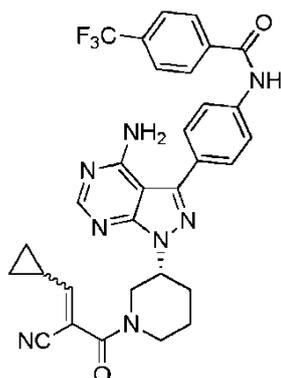
- 5 Síntesis de (R,EZ)-2-(3-(4-amino-3-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo



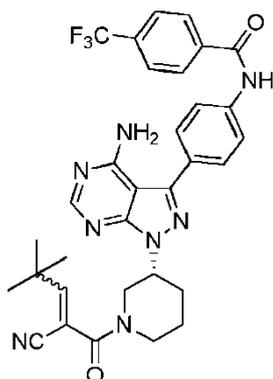
- 10 Sintetizado como se describe en los Ejemplos 19 y 20 anteriores usando 2-(4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en lugar de ácido 4-fenoxifenilborónico.

Ejemplo 29

- Síntesis de (R)-N-(4-(4-amino-1-(1-(2-ciano-3-ciclopropilacrililoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)benzamida



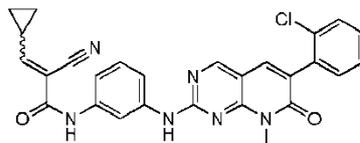
- 5 Paso 1. Una mezcla de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (5.9 g, 22.6 mmol, 1.00 equiv), (S)-tert-butil 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato (10 g, 50 mmol, 2.2 equiv.), Se agitó trifetilfosfina (11.8 g, 45 milimoles, 2 equiv.) En tetrahidrofurano (300 ml) a 10°C. Luego, el azodicarboxilato de diisopropilo en tetrahidrofurano (30 ml) se dejó caer lentamente en la mezcla en 30 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla
- 10 resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de sílica gel con diclorometano/metanol (100/1) para dar 3 g (33%) de (R)-tert-butil 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3, 4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato como un sólido amarillo. MS (ESI, ión pos.) M/z: 445 (M + 1)
- 15 Paso 2. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-[4-amino-3-yodo-1H-pirazolo de tert-butilo [3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato (2 g, 4.50 mmol, 1.00 equiv), cloruro de 4-boronobenzenaminium (0.934 g), Pd (PPh3) 4 (0.312 g), etilenglicol dimetil éter (100 mL), carbonato de sodio (1.194 g), agua (20 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 80°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de sílica gel con diclorometano/metanol (50: 1). Esto dio como resultado 1.5 g (81%) de 4-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como un sólido marrón.
- 20 Paso 3. En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó 4-[4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidina de tert-butilo. -1-carboxilato (1.0 g, 2.44 mmol, 1.00 equiv), HATU (0.746 g), ácido 4-(trifluorometil) benzoico (374 mg, 1.97 mmol, 0.81 equiv), trietilamina (500 mg, 4.94 mmol, 2.02 equiv), N, N-dimetilformamida (50 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a 25°C. La mezcla resultante se inactivó con 200 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x200 ml de acetato de etilo y se lavó con 3x100 ml de cloruro de sodio (sat.). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de sílica gel con diclorometano/metanol (50: 1). Esto dio como resultado 1,15 g (81%) de 4-[4-amino-3-(4-[4-(trifluorometil) benceno] amido]fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina de tert-butilo -1-il]piperidin-1-carboxilato como un sólido marrón.
- 25 Paso 4. En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó 3-[4-amino-3-(4-[4-(trifluorometil) benceno] amido]fenil)-1H-pirazolo[3, 4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (1.1 g, 1.89 mmol, 1.00 equiv.), Diclorometano (100 mL). Esto fue seguido por la adición de CF₃COOH (20 ml) gota a gota con agitación a 25°C en 10 minutos. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0.829 g (91%) de N-[4-[4-amino-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-4 -(trifluorometil)benzamida como aceite marrón.
- 30 Paso 5. En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó N-[4-[4-amino-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-4-(trifluorometil)benzamida (828 mg, 1.72 mmol, 1.00 equiv), ácido 2-cianoacético (220 mg, 2.59 mmol, 1.50 equiv), CDI (420 mg, 2.59 mmol, 1.51 equiv), diclorometano (80 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25°C. La mezcla resultante se lavó con 2x50 ml de NH₄Cl. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de sílica gel con diclorometano/metanol (50: 1). Esto dio como resultado 300 mg
- 35 (32%) de N-(4-[4-amino-1-[1-(2-cianoacetil) piperidin-4-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil)-4-(trifluorometil)benzamida como un sólido amarillo.
- 40 Paso 6. En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó N-(4-[4-amino-1-[1-(2-cianoacetil)-piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil)-4-(trifluorometil)benzamida (65 mg, 0.12 mmol, 1.00 equiv), ciclopropanocarbaldéido (16.6 mg, 0.24 mmol, 2.00 equiv), piperidina (10 mg, 0.12 mmol, 0.99 equiv), metanol (5 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de sílica gel con diclorometano/metanol (50: 1). Esto dio como resultado 43 mg (60%) de N-[4-(4-amino-1-[1-[2-ciano-2-(ciclopropilmetilideno)acetil]piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3, 4-d]pirimidin-3-il]fenil]-4-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco. MS (ESI, ión pos.) M/z: 601 (M + 1).
- Ejemplo 30
- 45 Preparación de (R)-N-(4-(4-amino-1-(1-(2-ciano-4,4-dimetilpent-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil)-4-(trifluorometil)benzamida



5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó N-[4-[4-amino-1-[1-(2-cianoacetil)- piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]fenil]-4-(trifluorometil)benzamida (130 mg, 0.24 mmol, 1.00 equiv.), 2,2-dimetilpropanal (2 ml), piperidina (1 ml), metanol (30 ml). La solución resultante se agitó durante 24 h a 30°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de sílica gel con diclorometano/metanol (50/1). Esto dio como resultado 40 mg (27%) de N-[4-(4-amino-1-[1-[2-ciano-2-(2,2-dimetilpropilideno)acetil]piperidin-3-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]-4-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco. MS (ESI, ión pos.) M/z: 617 (M + 1).

Ejemplo de referencia 31 (no reivindicado)

10 Síntesis de N-(3-((6-(2-clorofenil)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)-amino)fenil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida



15 Paso 1. A una solución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (10 g, 42.98 mmol, 1.0 eq) en THF (100 ml) a 0°C se añadió metilamina (43 ml, 86.0 mmol, 2 eq, 2 M en THF). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc y luego se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidina -5-carboxilato de etilo como un sólido marrón (9.0 g, 92% de rendimiento)

20 Paso 2. Se añadió LiAlH₄ (4.0 g, 106.0 mmol, 4.0 eq.) A THF anhidro (100.0 ml) a -20°C. El 4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (6.0 g, 26.4 mmol, 1 eq.) Se disolvió en 20 ml de THF y se añadió a la suspensión de LiAlH₄ a la velocidad para mantener la temperatura de reacción entre -20 a 5°C. La mezcla se agitó entonces a 0°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a -15°C y se añadió una solución de NaOH (2.0 g) en 20 ml de agua a la velocidad para mantener la temperatura por debajo de 10°C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con THF caliente hasta que la TLC no mostró compuesto en los lavados. La concentración del filtrado proporcionó 4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-il) metanol como un sólido blanco (4.0 g, 82% de rendimiento).

30 Etapa 3. Se añadió MnO₂ (13.0 g, 151.1 mmol, 7.0 eq.) A una solución de 4-(metilamino)-2-(metiltio)-pirimidin-5-il)-metanol (4.0 g, 21.6 mmol, 1.0 eq.) en CH₂Cl₂ (200 ml). La mezcla resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para proporcionar 4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbaldehído (3.0 g, 76% de rendimiento).

35 Paso 4. Se añadió DBU (4.1 g, 26.9 mmol, 1.2 eq) a una mezcla de 4-(metilamino)-2-(metiltio)-pirimidin-5-carbaldehído (4.1 g, 22.4 mmol, 1.0 eq) y etilo 2-(2-clorofenil) acetato (5.4 g, 26.9 mmol, 1.2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de agua y extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (5.0 g, 70% en rendimiento).

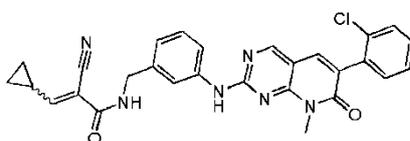
Paso 5. A una solución de 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(metiltio)pirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (2.0 g, 6.29 mmol, 1.0 eq) en DCM (20 ml) a 0°C se añadió m-CPBA (2.56 g, 12.59 mmol, 2.0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución de reacción se lavó con NaHSO₃ saturado y se secó para proporcionar 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(metilsulfinil)pirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (2.0 g, 95% de rendimiento).

Paso 6. Una solución de 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(metilsulfinil)pirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (0.2 g) y benceno-1,3-diamina (0.2 g) en CH₂Cl₂ (5 ml) se concentró para eliminar DCM, la mezcla resultante se agitó a 140°C durante 0.5 h. El residuo se purificó luego por TLC preparativa para proporcionar 2-(3-aminofenilamino)-6-(2-clorofenil)-8-metilpirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (0.15 g, 66% en rendimiento).

5 Paso 7. A la solución de 2-(3-aminofenilamino)-6-(2-clorofenil)-8-metilpirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (0.1 g, 0.26 mmol, 1.0 eq), ácido 2-ciano-3-ciclopropilacrílico (0.043 g, 0.31 mmol, 1.2 eq) en CH₂Cl₂ (1 mL) se agregó HATU (0.13g, 0.16 mmol, 1.3 eq) y DIEA (0.055 g, 0.24 mmol, 2.0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0.015 g, rendimiento del 17%). LCMS m/z 497.1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo de referencia 32 (no reivindicado)

Síntesis de N-(3-(6-(2-clorofenil)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-bencil)-2-ciano-3-ciclopropilacrilamida



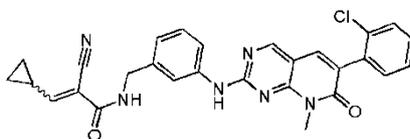
15 Paso 1. Una solución de 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(metilsulfinil)pirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (0.2 g) y 3-aminobencilcarbamato de tert-butilo (0.1 g) en NMP (1 ml) se agitó a 140°C durante 1 h. La LCMS mostró la finalización de la reacción y la reacción se purificó por TLC preparativa para proporcionar 3-(6-(2-clorofenil)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido [2,3-d]pirimidina de tert-butilo -2-ilamino) bencilcarbamato (150 mg, 51% de rendimiento).

20 Paso 2. A una solución de 3-(6-(2-clorofenil)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidro-pirido [2,3-d]-pirimidin-2-il- de tert-butilo Se añadió TFA (1 ml) de amino) bencilcarbamato (0.15 g) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 0.5 h. La mezcla se concentró para eliminar TFA, se añadió CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar 2-(3-(aminometil)fenilamino)-6-(2-clorofenil)-8-metilpirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (120 mg, 100% de rendimiento).

25 Paso 3. A la solución de 2-(3-(aminometil)fenilamino)-6-(2-clorofenil)-8-metilpirido-[2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (0.1 g, 0.26 mmol, 1.0 eq), ácido 2-ciano-3-ciclopropilacrílico (0.041 g, 0.30 mmol, 1.2 eq) en DCM (2 mL) se agregó HATU (0.13g, 0.33 mmol, 1.3 eq) y DIEA (0.053 g, 0.50 mmol, 2.0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluida con MeOH al 10% en DCM) para proporcionar 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(metilsulfinil)pirido[2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (50 mg, 38% de rendimiento). LCMS m/z 511.2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo de referencia 33 (no reivindicado)

Síntesis de N-(3-(6-(2-clorofenil)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)-bencil)-2-ciano-3-ciclopropil-N-metilacrilamida



35 Paso 1. Una solución de 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(metilsulfinil)pirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (0.1 g) y 3-aminobencilo de tert-butilo Se concentró (metil) carbamato (0.1 g) en DCM (5 ml) para eliminar CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a 140°C durante 0.5 h. La mezcla se purificó por TLC preparativa para proporcionar 3-(6-(2-clorofenil)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido-[2,3-d]pirimidin-2-ilamino) de tert-butilo bencil (metil) carbamato (100 mg, 66% de rendimiento).

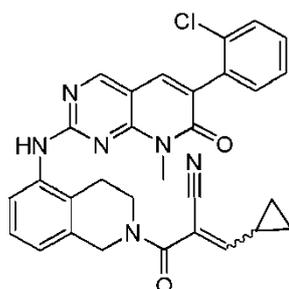
40 Paso 2. A una solución de tert-butil 3-(6-(2-clorofenil)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido-[2,3-d]pirimidin-2-ilamino) bencilo (metil) carbamato (0.1 g) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente, se añadió TFA (1 ml) y se agitó durante 0.5 h. LCMS mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró para eliminar TFA, se añadió DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(3 - ((metilamino)-metil)fenilamino)pirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (50 mg, 61% de rendimiento).

45 Paso 3. A la solución de 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(3 - ((metilamino)-metil)fenilamino)pirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (0.1 g, 0.25 mmol, 1.0 eq), ácido 2-ciano-3-ciclopropil acrílico (0.041 g, 0.30 mmol, 1.2 eq) en DCM (2 mL) se agregó

HATU (0.13g, 0.33 mmol, 1.3 eq) y DIEA (0.053 g, 0.50 mmol, 2.0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluida con MeOH al 10% en DCM) proporcionando el producto del título (17 mg, 13% de rendimiento). LCMS m/z 525.2 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 34 (no reivindicado)

- 5 Síntesis de 2-(5-(6-(2-clorofenil)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-2-ilamino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo



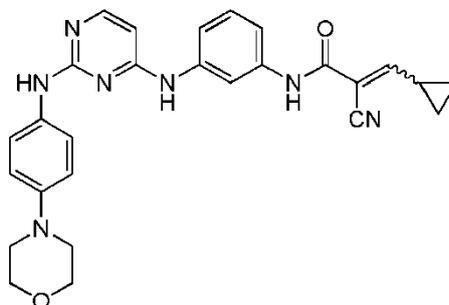
- 10 Paso 1. Una solución de 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(metilsulfonil)pirido [2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (0.2 g) y 5-amino de tert-butilo Se concentró -3,4-dihidroisoquinolina-2 (1H)-carboxilato (0.2 g) en DCM (5 ml) para eliminar DCM. La mezcla resultante se agitó a 140°C durante 0.5 h. La LCMS mostró la finalización de la reacción y la mezcla se purificó por TLC preparativa para proporcionar 5-(6-(2-clorofenil)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido [2,3-d]pirimidina de tert-butilo -2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolina-2 (1H)-carboxilato (150 mg, 48% de rendimiento).

- 15 Paso 2. A una solución de tert-butil 5-(6-(2-clorofenil)-8-metil-7-oxo-7,8-dihidropirido [2,3-d]-pirimidin-2-ilamino)-3, 4-dihidroisoquinolina-2 (1H)-carboxilato (0.1 g) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente se añadió TFA (1 ml) y se agitó durante 0.5 h. La mezcla se concentró para eliminar DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)pirido [2,3-d]-pirimidin-7 (8H)-ona (50 mg, 63% de rendimiento).

- 20 Paso 3. A la solución de 6-(2-clorofenil)-8-metil-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)pirido-[2,3-d]pirimidin-7 (8H)-ona (0.05 g, 0.12 mmol, 1.0 eq), ácido 2-ciano-3-ciclopropilacrilico (0.02 g, 0.14 mmol, 1.2 eq) en DCM (1 mL) se agregó HATU (0.06 g, 0.16 mmol, 1.3 eq) y DIEA (0.025 g, 0.24 mmol, 2.0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó por TLC preparativa (eluida con MeOH al 10% en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS m/z 537.3 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 35 (no reivindicado)

- 25 Síntesis de 2-ciano-3-ciclopropil-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)-pirimidin-4-ilamino)fenil)acrilamida



- 30 Paso 1. Una mezcla de 2, 4-dicloropirimidina (5.0 g, 33.56 mmol), 3-nitroanilina (4.65 g, 33.56 mmol) y EtN (iPr) 2 (11.56 g, 100.68 mmol) en 100 ml de iPrOH se calentó a 100°C. reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con H₂O, se filtró para dar un sólido que se purificó mediante columna de sílica gel eluida con EtOAc al 25% en éter de petróleo para dar 2-cloro-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina como un sólido amarillo (1). g, 12%).

- 35 Paso 2. Una mezcla de 2-cloro-N-(3-nitrofenil)pirimidin-4-amina (500 mg, 1.99 mmol), 4-morfolinoanilina (356 mg, 1.99 mmol) en 10 ml de i-PrOH se añadió CF₃CO₂H (228 mg, 1.99 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a TA y se filtró, y el sólido se lavó con EtOAc para dar N2-(4-morfolinofenil)-N4-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (700 mg).

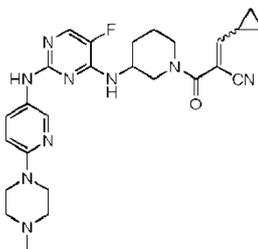
Paso 3. Una mezcla de N²-(4-morfolinofenil)-N⁴-(3-nitrofenil)pirimidin-2,4-diamina (700 mg, 1,78 mmol) y Pd al 10%/C(200 mg) en 150 ml de metanol se hidrogenó bajo 1 atmósfera durante la noche, se eliminó el catalizador, se evaporó el filtrado para dar N⁴-(3-aminofenil)-N²-(4-morfolinofenil)pirimidin-2,4-diamina (500 mg, 77%).

- 5 Paso 4. A una solución de N⁴-(3-aminofenil)-N²-(4-morfolinofenil)pirimidin-2,4-diamina (500 mg, 1.38 mmol) y Et₃N (279 mg, 2.76 mmol) en 20 ml de DCM a 0°C se añadió cloruro de 2-cianoacetilo (171 mg, 1.66 mmol) y luego la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con agua, se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante columna de sílica gel eluida con EtOAc al 50% en éter de petróleo para dar 2-ciano-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenilo) acetamida (400 mg, 68%).

- 10 Paso 5. Una mezcla de 2-ciano-N-(3-(2-(4-morfolinofenilamino)pirimidin-4-ilamino)fenilo) acetamida (100 mg, 0.23 mmol), ciclopropanocarbaldéido (25 mg, 0.35 mmol) y ácido piperidin acético (7 mg, 0,046 mmol) en 5 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se evaporó y se disolvió en EtOAc, la solución se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó y se purificó mediante columna de sílica gel eluida con EtOAc al 50% en éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (47 mg. 42 %) LCMS m/z 482 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 36 (no reivindicado)

- 15 Síntesis de 3-ciclopropil-2-(3-(5-fluoro-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo



- 20 Paso 1. Se añadió una solución de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (2.70 g) y DIPEA (4.18 g) en THF (40 ml) a -78°C tert-butil 3-aminopiperidin-1-carboxilato (3.40 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó sobre sílica gel (eluyendo con EtOAc al 10% en éter de petróleo) para proporcionar 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite transparente (4.2 g, 78% de rendimiento).

- 25 Paso 2. A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (400 mg, 1.21 mmol) y 6-(4-metilpiperazin-1-il) piridina. Se añadió 3-amina (235 mg, 1.21 mmol) en 12 ml de iPrOH TFA (50 mg, 0.09 mmol), la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a TA y se evaporó hasta sequedad para dar tert-butil 3 -((5-fluoro-2 -((6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il) amino)pirimidin-4-il) amino)piperidin-1-carboxilato como un sólido marrón que se usó directamente para el siguiente paso.

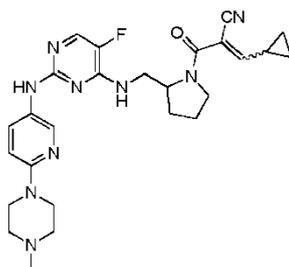
- 30 Paso 3. Una solución de tert-butil 3 -((5-fluoro-2 -((6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-il) amino)-pirimidin-4-il) amino) piperidina -1-carboxilato (600 mg, 1.21 mmol) en 10 ml de HCl/MeOH se agitó a TA durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad para dar 5-fluoro-N²-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-il)-N⁴-(piperidin-3-il)pirimidin-2,4-diamina que se usó para el siguiente paso directamente.

- 35 Paso 4. A una solución de 5-fluoro-N²-(6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-il)-N⁴-(piperidin-3-il)-pirimidin-2,4-diamina (600 mg, 1.21 mmol) en 5 ml de 2-cianoacetato de etilo se añadió 1 ml de DBU y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se purificó por TLC preparativa (eluyendo con 10% de MeOH en DCM) para dar 3-(3-(5-fluoro-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino) piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (150 mg, rendimiento: 28%) como un aceite.

- 40 Paso 5. A una solución de 3-(3-(5-fluoro-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-ilamino)-pirimidin-4-il-amino) piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0.33 mmol) en 10 ml de EtOH se añadió ciclopropanocarbaldéido (232 mg, 3.3 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a TA y se evaporó hasta sequedad y se purificó por TLC preparativa (eluyendo con 10% de MeOH en DCM) para proporcionar 25 mg del compuesto del título (rendimiento del 15%). LCMS: m/z 506.0 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 37 (no reivindicado)

- 45 Síntesis de 3-ciclopropil-2-[2-((5-fluoro-2-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-pirrolidin-1-carbonil]-acrilonitrilo



Paso 1. A una solución de tert-butil 2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)-pirrolidina-1-carboxilato (600 mg, 1.81 mmol) y 6-(4-metilpiperazina-1-il) piridin-3-amina (419 mg, 0.36 mmol) en 5 ml de n-BuOH se añadió TFA (60 mg, 0.54 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente.
 5 La mezcla se evaporó hasta sequedad para dar el producto crudo que se purificó por TLC preparativa para dar 2-((5-fluoro-2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (330 mg, 37% de rendimiento).

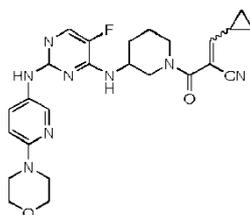
Paso 2. Una solución de 2-((5-fluoro-2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (330 mg, 0.68 mmol) en HCl/MeOH (10 ml) se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante se concentró para dar un residuo que se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar 5-fluoro-N₂-(6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-il)-N₄-(pirrolidin-2-ilmetil)-pirimidin-2,4-diamina (160 mg, 62% de rendimiento).

Paso 3. Una solución de 5-fluoro-N₂-(6-(4-metilpiperazin-1-il) piridin-3-il)-N₄-(pirrolidin-2-ilmetil)-pirimidin-2,4-diamina (160 mg, 0.41 mmol), ácido 2-cianoacético (42.5 mg, 0.5 mmol), HATU (234 mg, 0.615 mmol) y DIEA (106 mg, 0.82 mmol) en 5 ml de DCM se agitó durante 2 h. La mezcla se lavó con H₂O y se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar el residuo que se purificó por TLC para dar 3-[2-((5-fluoro-2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo (50 mg, 35.4% de rendimiento).

Paso 4. Una solución de 3-[2-((5-fluoro-2-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-pirimidin-4-ilamino)-metil)-pirrolidin-1-il]-3-oxo-propionitrilo (50 mg, 0.11 mmol), ciclopropanocarbaldéido (9.25 mg, 0.13 mmol) y acetato de piperidina (48 mg, 0.33 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 23.3% de rendimiento). LCMS: m/z 506.1 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 38 (no reivindicado)

Síntesis de 3-ciclopropil-2-(3-(5-fluoro-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo



Paso 1. A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (400 mg, 1.20 mmol) y 6-morfolinopiridin-3-amina (260 mg, 1.44 mmol) en 13 ml de isopropilamina se añadió TFA (100 mg, 0.09 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a TA. Luego, la mezcla se evaporó hasta sequedad para dar 3-(5-fluoro-2-(6-morfolino-piridin-3-il-amino)-pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato como un sólido marrón que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2. Una mezcla de 3-(5-fluoro-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (500 mg, 1.06 mmol) en 10 ml de Se agitó HCl 4 M/MeOH a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad, el residuo se disolvió en 10 ml de agua, se basificó mediante la adición de NaHCO₃, luego se extrajo con MeOH al 10% en DCM. La capa orgánica se evaporó hasta sequedad para dar 5-fluoro-N₂-(6-morfolinopiridin-3-il)-N₄-(piperidin-3-il)pirimidin-2,4-diamina que se sometió al siguiente paso sin ningún tipo de Purificación adicional.

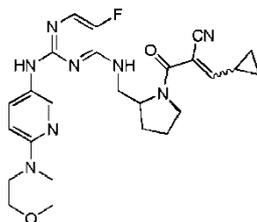
Paso 3. A una mezcla de 5-fluoro-N₂-(6-morfolinopiridin-3-il)-N₄-(piperidin-3-il)pirimidin-2,4-diamina (100 mg, 0.27 mmol), ácido 2-cianoacético (27 mg, 0.32 mmol) y DIPEA (104 mg, 0.80 mmol) en 15 ml de DCM se añadió HATU (153 mg, 0.40 mmol), luego la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se evaporó

hasta sequedad y se purificó por TLC preparativa para dar 3-(3-(5-fluoro-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino) piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (40 mg, 34%).

- 5 Paso 4. Una mezcla de 3-(3-(5-fluoro-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)-piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (200 mg, 0.46 mmol), ciclopropanocarbaldéido (64 mg, 0.92 mmol) y acetato de piperidina (6 mg, 0.046 mmol) en 15 ml de THF se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se evaporó, el residuo se purificó por TLC preparativa (eluida con EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 29%). LCMS m/z 493.2 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 39 (no reivindicado)

- 10 Síntesis de 3-ciclopropil-2-(2-(((5-fluoro-2-((6-morfolinopiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)-amino)metil)pirrolidin-1-carbonil)acrilonitrilo



- 15 Paso 1. Una mezcla de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (2500 mg, 14.9 mmol) y 2-(aminometil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (3244 mg, 16.2 mmol) en THF (50 ml) enfriada a 0°C se añadió DIPEA (2416 mg, 18.7 mmol) lentamente. La mezcla se agitó durante 0.5 h a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otra 1 h. La TLC mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en CH₂Cl₂ y se lavó con una solución saturada de NH₄Cl. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar tert-butil 2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato crudo (4.9 g).

- 20 Paso 2. Una mezcla de tert-butil 2-((2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato (331 mg, 1.0 mmol) y 6-morfolinopiridin-3-amina (197 mg, 1.1 mmol) en n-BuOH (5 ml) se enfrió a 0°C y luego se añadió lentamente TFA (57 mg, 0.5 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar tert-butil 2-((5-fluoro-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato (380 mg).

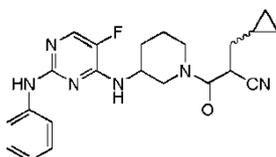
- 25 Paso 3. Se añadió HCl/MeOH (3 ml, 4 N) a tert-butil 2-((5-fluoro-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)-pirimidin-4-ilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato (380 mg, 0.80 mmol) a 0°C lentamente. La mezcla se agitó durante 0.5 h a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. El sólido amarillo resultante se filtró y se lavó con EtOAc. El sólido se disolvió en NaOH 0.5 N (pH = 8) y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 5-fluoro-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)-N4-(pirrolidin-2-ilmetil)-pirimidin-2,4-diamina (250 mg)

- 30 Paso 4. A una mezcla de 5-fluoro-N2-(6-morfolinopiridin-3-il)-N4-(pirrolidin-2-ilmetil)-pirimidin-2,4-diamina (200 mg, 0.52 mmol), ácido 2-cianoacético (48 mg, 0.57 mmol) y HATU (290 mg, 0.78 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C se añadió DIEPA (200 mg, 0.16 mmol) lentamente. La mezcla se agitó durante 0.5 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó y se purificó por TLC preparativa para dar 3-(2-((5-fluoro-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)metil)-pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (80 mg, 33% de rendimiento).

- 35 Paso 5. Una mezcla de 3-(2-((5-fluoro-2-(6-morfolinopiridin-3-ilamino)pirimidin-4-ilamino)metil)-pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (80 mg, 0.18 mmol), ciclopropanocarbaldéido (25 mg, 0.36 mol) y acetato de piperidina (78 mg, 0.54 mmol) en EtOH anhidro (1.5 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar, se eliminó el solvente y el residuo obtenido se purificó por TLC preparativa (EA/PE = 2/1) para dar el compuesto del título (24 mg, 27% de rendimiento). LCMS: m/z, 493.2 (M+H)⁺.

- 40 Ejemplo de referencia 40 (no reivindicado)

Síntesis de 3-ciclopropil-2-(3-((5-fluoro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-carbonil)acrilonitrilo



Paso 1. A una solución de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (2,70 g) y DIPEA (4.18 g) en THF (40 ml) a -78°C se le añadió 3-aminopiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (3.40 g). La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó sobre sílica gel (eluyendo con EA al 10% en PE) para proporcionar 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite transparente (4.2 g, 78% de rendimiento).

- 5 Paso 2. A una solución de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.5 g) en DIPEA (10 ml) se le añadió anilina (0.6 g) y TFA. La mezcla se agitó a 100°C durante 48 h. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (eluida con MeOH al 5% en DCM) para proporcionar 3-(5-fluoro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como un sólido amarillo (500 mg, 87% de rendimiento).

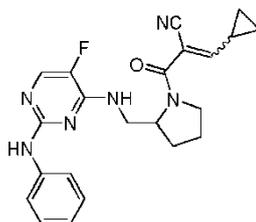
- 10 Paso 3. A una solución de 3-(5-fluoro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo (0.5 g) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1.5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida. Se añadió NaHCO₃ saturado y DCM al residuo. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar 5-fluoro-N₂-fenil-N₄-(piperidin-3-il)pirimidin-2,4-diamina como un sólido blanco (300 mg, 81% de rendimiento).

- 15 Paso 4. A una solución de 5-fluoro-N₂-fenil-N₄-(piperidin-3-il)pirimidin-2,4-diamina (0.15 g) y éster etílico del ácido cianoacético (1.0 ml) en DCM (10 ml) se añadió y DBU (0.1 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. El solvente se eliminó y se purificó por TLC preparativa (EA al 50% en PE) para proporcionar 3-(3-(5-fluoro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo como un sólido blanco (100 mg, 54% de rendimiento).

- 20 Paso 5. A una solución de 3-(3-(5-fluoro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino) piperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (0.1 g) en EtOH (5 mL)ciclopropanocarbaldéhid (0.1 g) y acetato de piperidina (5 mg). La solución resultante se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (EtOAc al 50% en PE) para proporcionar el compuesto del título. LCMS: m/z 407.2 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 41 (no reivindicado)

Síntesis de 3-ciclopropil-2-(2-(((5-fluoro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)-pirrolidin-1-carbonil)acrilonitrilo



- 25 Paso 1. Una mezcla de tert-butil 2 -(((5-fluoro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato (331 mg, 1.0 mmol) y anilina (10 2mg, 1.1 mmol) en n-BuOH (5 ml) se enfrió a 0°C y luego se añadió lentamente TFA (57 mg, 0.5 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa para dar 2-(((5-fluoro-2-(fenilamino)-pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato (280 mg, 72% de rendimiento).

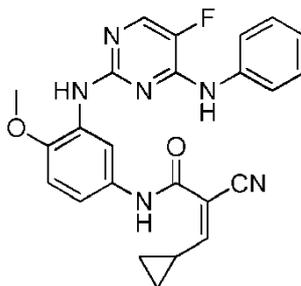
- 30 Paso 2. Se añadió HCl/MeOH (3 ml, 4 N) a tert-butil 2 -(((5-fluoro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)amino)-metil)pirrolidin-1-carboxilato (280 mg, 0.72 mmol) a 0°C lentamente. La mezcla se agitó durante 0.5 h 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. Se precipitó un sólido amarillo, se filtró y se lavó con EtOAc. El sólido se disolvió en NaOH 0.5 N (pH = 8), se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar 5-fluoro-N₂-fenil-N₄-(pirrolidin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (200 mg, 82% de rendimiento).

- 35 Paso 3. Una mezcla de 5-fluoro-N₂-fenil-N₄-(pirrolidin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (200 mg, 0.69 mmol), ácido 2-cianoacético (64 mg, 0.76 mol) y Se añadió HATU (379 mg, 1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) a 0°C DIPEA (267 mg, 2.07 mmol). La mezcla se agitó durante 0.5 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó y el residuo obtenido se purificó por TLC preparativa para dar 5-fluoro-N₂-fenil-N₄-(pirrolidin-2-ilmetil)pirimidin-2,4-diamina (110 mg, 45% de rendimiento).

- 40 Paso 4. Una mezcla de 3-(2 -(((5-fluoro-2-(fenilamino)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo (110 mg, 0.31 mmol), ciclopropanocarbaldéhid (24 mg, 0.34 mol) y acetato de piperidina (135 mg, 0.93 mmol) en EtOH anhidro (3 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar, se eliminó el solvente y el residuo obtenido se purificó por TLC preparativa (EtOAc/PE = 1/1) para dar el compuesto del título (33 mg, 27% de rendimiento). LCMS: m/z, 407.1 (M+H)⁺.

45 Ejemplo de referencia 42 (no reivindicado)

Síntesis de N-(3-(5-fluoro-4-(fenilamino)pirimidin-2-ilamino)-4-metoxifenil)-2-ciano-3 -ciclopropilacrilamida



5 Paso 1. Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (500 mg, 3.36 mmol), anilina (313 mg, 3.36 mmol) y DIEA (2.17 g, 16.78 mmol) en n-BuOH (10 ml) se calentó a 100°C. por 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el precipitado se recogió para dar la 2-cloro-N-fenil-pirimidin-4-amina (350 mg, 51%).

10 Paso 2. Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-N-fenilpirimidin-4-amina (500 mg, 2.24 mmol), 2-metoxi-5-nitrobenzenamina (451 mg, 2.68 mmol) y TFA (0.5 mL) en Et IPA (20 ml) se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla se diluyó con ETOAc y se lavó con una solución de Na₂CO₃. La capa orgánica se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna para dar 5-fluoro-N₂-(2-metoxi-5-nitrofenil)-N₄-fenilpirimidin-2,4-diamina (370 mg, 47%)

Paso 3. A una solución de 5-fluoro-N₂-(2-metoxi-5-nitrofenil)-N₄-fenilpirimidin-2,4-diamina (370 mg, 1.04 mmol) en CH₃OH (20 ml) se añadió Pd/C(100 mg), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar N₂-(5-amino-2-metoxifenil)-5-fluoro-N₄-fenilpirimidin-2,4-diamina (270 mg, 80%) que se sometió al siguiente paso. sin ninguna otra purificación.

15 Paso 4. A una solución de N₂-(5-amino-2-metoxifenil)-5-fluoro-N₄-fenilpirimidin-2,4-diamina (230 mg, 0.707 mmol) y ácido 2-cianoacético (75 mg, 0.849 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (403 mg, 1.06 mmol) y DIEA (183 mg, 1.41 mmol). La mezcla formada se agitó durante 2 h. El precipitado se recogió para dar N-(3-(5-fluoro-4-(fenilamino)pirimidin-2-il-amino)-4-metoxifenil)-2-cianoacetamida (270 mg, 97%).

20 Paso 5. A una solución de N-(3-(5-fluoro-4-(fenilamino)pirimidin-2-il-amino)-4-metoxifenil)-2-cianoacetamida (90 mg, 0.229 mmol) en EtOH (5 mL) Se añadió ciclopropanocarbaldehído (20 mg, 0.275 mmol) y acetato de piperidina (5 mg). La mezcla formada se calentó a reflujo durante 1 h. El precipitado se recogió para dar el compuesto del título. LCMS m/z 445 (M+H)⁺.

Después de la síntesis en el Ejemplo 42 anterior y usando materiales de partida apropiados, se sintetizaron los siguientes compuestos. Estos compuestos no son reivindicados.

25 2-ciano-3-ciclopropil-N-(3-((4-fenilpirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 382 (M+H)⁺.

2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-metoxi-3-((4-fenilpirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 412 (M+H)⁺.

2-ciano-4-(dimetilamino)-N-(4-metoxi-3-((4-fenilpirimidin-2-il)amino)fenil)-4-metilpent-2-enamida; LCMS m/z 457 (M+H)⁺.

2-ciano-3-ciclopropil-N-(3-((4-(fenilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 397 (M+H)⁺.

30 2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-metoxi-3-((4-(fenilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 427 (M+H)⁺.

2-ciano-4-(dimetilamino)-4-metil-N-(3-((4-(fenilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)pent-2-enamida; LCMS m/z 442 (M+H)⁺.

2-ciano-4-(dimetilamino)-N-(4-metoxi-3-((4-(fenilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-4-metilpent-2-enamida; LCMS m/z 472 (M+H)⁺.

35 2-ciano-3-ciclopropil-N-(3-((4-fenoxipirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 398 (M+H)⁺.

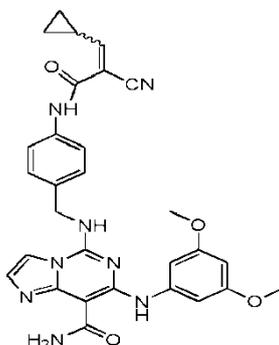
2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-metoxi-3-((4-fenoxipirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 428 (M+H)⁺.

2-ciano-4-(dimetilamino)-4-metil-N-(3-((4-fenoxipirimidin-2-il)amino)fenil)pent-2-enamida; LCMS m/z 443 (M+H)⁺.

2-ciano-4-(dimetilamino)-4-metil-N-(4-metoxi-3-((4-fenoxipirimidin-2-il)amino)fenil)pent-2-enamida; LCMS m/z 473 (M+H)⁺.

40 2-ciano-3-ciclopropil-N-(3-((4-feniltio)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 414 (M+H)⁺.

- 2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-metoxi-3-((4-(feniltio)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 444 (M+H)⁺.
- 2-ciano-4-(dimetilamino)-4-metil-N-(3-((4-(feniltio)pirimidin-2-il)amino)fenil)pent-2-enamida; LCMS m/z 459 (M+H)⁺.
- 2-ciano-4-(dimetilamino)-N-(4-metoxi-3-((4-(feniltio)pirimidin-2-il)amino)fenil)-4-metilpent-2-enamida; LCMS m/z 489 (M+H)⁺.
- 5 2-ciano-3-ciclopropil-N-(3-((5-fluoro-4-fenilpirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 400 (M+H)⁺.
- 2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-metoxi-3-((5-fluoro-4-fenilpirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 430 (M+H)⁺.
- 2-ciano-4-(dimetilamino)-N-(3-((5-fluoro-4-fenilpirimidin-2-il)amino)fenil)-4-metilpent-2-enamida; LCMS m/z 445 (M+H)⁺.
- 10 2-ciano-4-(dimetilamino)-N-(4-metoxi-3-((5-fluoro-4-fenilpirimidin-2-il)amino)fenil)-4-metilpent-2-enamida; LCMS m/z 475 (M+H)⁺.
- 2-ciano-3-ciclopropil-N-(3-((5-fluoro-4-(fenilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 415 (M+H)⁺.
- 2-ciano-4-(dimetilamino)-N-(3-((5-fluoro-4-(fenilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-4-metilpent-2-enamida; LCMS m/z 460 (M+H)⁺.
- 15 2-ciano-4-(dimetilamino)-N-(4-metoxi-3-((5-fluoro-4-(fenilamino)pirimidin-2-il)amino)fenil)-4-metilpent-2-enamida; LCMS m/z 490 (M+H)⁺.
- 2-ciano-3-ciclopropil-N-(3-((5-fluoro-4-fenoxipirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 416 (M+H)⁺.
- 2-ciano-3-ciclopropil-N-(4-metoxi-3-((5-fluoro-4-fenoxipirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 446 (M+H)⁺.
- 2-ciano-4-(dimetilamino)-N-(3-((5-fluoro-4-fenoxipirimidin-2-il)amino)fenil)-4-metilpent-2-enamida; LCMS m/z 461 (M+H)⁺.
- 20 2-ciano-4-(dimetilamino)-N-(4-metoxi-3-((5-fluoro-4-fenoxipirimidin-2-il)amino)fenil)-4-metilpent-2-enamida; LCMS m/z 491 (M+H)⁺.
- 2-ciano-3-ciclopropil-N-(3-((5-fluoro-4-(feniltio)pirimidin-2-il)amino)fenil)acrilamida; LCMS m/z 432 (M+H)⁺.
- 2-ciano-3-ciclopropil-N-(3-((5-fluoro-4-(feniltio)pirimidin-2-il)amino)-4-metoxifenil)acrilamida; LCMS m/z 462 (M+H)⁺.
- 25 2-ciano-4-(dimetilamino)-N-(3-((5-fluoro-4-(feniltio)pirimidin-2-il)amino)fenil)-4-metil-pent-2-enamida; LCMS m/z 477 (M+H)⁺.
- 2-ciano-4-(dimetilamino)-N-(3-((5-fluoro-4-(feniltio)pirimidin-2-il)amino)-4-metoxifenil)-4-metilpent-2-enamida; LCMS m/z 507 (M+H)⁺.
- Ejemplo de referencia 43 (no reivindicado)
- 30 Síntesis de 5-(4-(2-ciano-3-ciclopropilacrilamido)encilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)-imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida



- 35 Paso 1. A una solución de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (14 g, 63.6 mmol, 1.0 eq) y 3,5-dimetoxianilina (9.94 g, 63.6 mmol, 1.0 eq) en THF (300 ml) a 0°C, se añadió DIEA (12,32 g, 95.4 mmol, 1,5 eq). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml), se filtró y se secó para dar 4-cloro-6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbonitrilo (19 g, 89% de rendimiento)

Paso 2. A una solución de 4-cloro-6-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (14 g, 41.57 mmol, 1.0 eq) en DMF (200 ml) se añadió NH₄OH (20 g). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua con hielo (200 ml), se filtró y se secó para dar 4-amino-6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbonitrilo (11 g, 83% de rendimiento)

5 Paso 3. A una solución de 4-amino-6-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carbonitrilo (11 g, 34.66 mmol, 1.0 eq) en DMSO (150 ml) y EtOH (150 ml) a 0°C se añadieron NaOH 5 M (66 ml) y H₂O₂ (37 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se vertió en agua con hielo, se filtró y se secó para dar un sólido blanco. El sólido se suspendió en EtOAc (60 ml) y se agitó a 110°C durante 1 hora. La mezcla resultante se enfrió luego a TA, se filtró y se secó para dar amida del ácido 4-amino-6-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carboxílico como un sólido blanco (6.8 g, 58 % en rendimiento).

10 Paso 4. A una solución de 4-amino-6-(3,5-dimetoxifenilamino)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxamida (6.8 g, 20.30 mmol, 1.0 eq) en DMF (80 ml) a 0 ° A C se le añadió cloroacetaldehído (11.95 g, 60.9 mmol, 3.0 eq). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 6 h. La mezcla se vertió en agua con hielo, se filtró y se secó para dar amida del ácido 7-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-5-metilsulfanil-imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxílico como un sólido amarillo (3.94 g, 54.7% de rendimiento).

15 Paso 5. Una mezcla de 7-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-(metiltio)imidazo [1,2-c]pirimidin-8- carboxamida (500mg, 1.40 mmol), DIPEA (720mg, 5.55mmol) y 4 -(aminometil) anilina (340 mg, 2.80 mmol) en 15 ml de NMP se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se evaporaron y se purificaron mediante columna de sílica gel eluida con EtOAc para dar 5-(4-aminobencilamino)-7-(3, 5-dimetoxifenilamino)imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (500 mg, 83%).

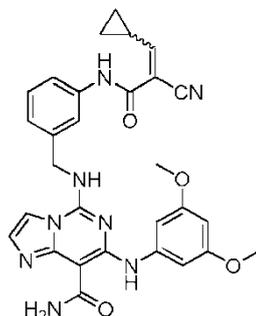
20 Paso 6. A una mezcla de 5-(4-aminobencilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo [1,2-c]-pirimidin-8-carboxamida (200 mg, 0.46 mmol), ácido 2-cianoacético (Se añadieron 48 mg, 0.56 mmol) y DIPEA (180 mg, 1,38 mmol) en 15 ml de DCM HATU (261 mg, 0.70 mmol), luego la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se filtró para dar 5-(4-(2-cianoacetamido)encilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida como un sólido gris (140 mg, 61%)

25 Paso 7. Una mezcla de 5-(4-aminobencilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo [1,2-c]-pirimidin-8-carboxamida (140 mg, 0.32 mmol), ciclopropanocarbaldéhído (45 mg, 0,64 mmol) y el acetato de piperidina (5 mg, 0.032 mmol) en 15 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó para proporcionar el residuo que se purificó por HPLC preparativo para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 13%). LCMS m/z 553.1 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 44 (no reivindicado)

Síntesis de 5-(3-(2-ciano-3-ciclopropilacrilamido)encilamino)-7-(3,5-dimetoxifenil-amino)imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida

35



40 Paso 1. A una solución NMP (10 mL) de 7-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-(metiltio)imidazo-[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (500.00 mg, 1.39 mmol, 1.0 equiv.) se añadió 3-(aminometil) anilina (425.00 mg, 3.49 mmol, 2.5 equiv) a 27°C. Después de 5 min, se añadió DIPEA (897.00 mg, 6.94 mmol). La reacción se agitó a 100°C durante 3 h. La mezcla se añadió a agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar 5-(3-amino-bencilamino)-7-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-imidazo [1,2-c]pirimidin-8 -amida de ácido carboxílico (500 mg, 82,9% de rendimiento).

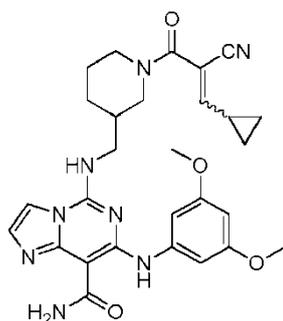
45 Paso 2. A una mezcla de 5-(3-aminobencilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo [1,2-c]-pirimidin-8-carboxamida (100 mg, 0.23 mmol), ácido 2-cianoacético (Se añadieron 24 mg, 0.28 mmol) y DIPEA (104 mg, 0.80 mmol) en 5 ml de DCM HATU (153 mg, 0.40 mmol), luego la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente bajo N₂. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM y se secó al

vacío para dar 5-(3-(2-cianoacetamido) bencilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino) imidazo [1,2-c]pirimidina -8-carboxamida (41 mg, 35,7% de rendimiento).

- 5 Paso 3. Una mezcla de 5-(3-(2-cianoacetamido) bencilamino)-7-(3,5-dimetoxifenil-amino) imidazo-[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (41mg, 0.081mmol), ciclopropanocarbaldehído (7 mg, 0,28 mmol) y acetato de piperidina (2 mg, 0,008 mmol) en 5 ml de THF se sometió a reflujo durante 5 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se añadió a agua (5 ml), la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó hasta sequedad para proporcionar el producto crudo (45 mg). El producto crudo se purificó por TLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 42,2% de rendimiento). LCMS m/z 553,3 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 45 (no reivindicado)

- 10 Síntesis de 5-((1-(2-ciano-3-ciclopropilacrililo)piperidin-3-il)metilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida



- 15 Paso 1. A una solución de 7-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-(metiltilio) imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (1 g, 2.78 mmol) en NMP (15 ml) se le añadió terc. butil 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato (0.6 g, 3.34 mmol). La mezcla se calentó a 100 ° durante la noche, luego la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar 3-((8-carbamoil-7-(3,5-dimetoxifenil-amino) imidazo [1,2-c]pirimidina de tert-butilo -5-ilamino)metil)piperidin-1-carboxilato (1.1 g, rendimiento: 75%), que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación.

- 20 Paso 2. t-butil 3-((8-carbamoil-7-(3,5-dimetoxifenilamino) imidazo [1,2-c]pirimidin-5-ilamino)-metil)piperidin-1-carboxilato (600mg, 1.14 mmol) se disolvió en HCl 4 N/MeOH (15 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad para dar 7-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-(piperidin-3-ilmetilamino) imidazo [1,2-c]-pirimidin-8-carboxamida (400 mg, rendimiento: 82%) que se usó directamente para el siguiente paso sin purificación.

- 25 Paso 3. Una mezcla de 7-(3, 5-dimetoxifenilamino)-5-(piperidin-3-ilmetilamino)-imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (300 mg, 0.7 mmol), ácido 2-cianoacético (60 mg, 0,7 mmol), HATU (266 mg, 0,7 mmol), DIEA (181 mg, 1.4 mmol) en 3 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró para dar 100 mg de

- 30 Paso 4. Una mezcla de 5-((1-(2-cianoacetil) piperidin-3-il)metilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)-imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (100 mg, 0.20 mmol), ciclopropanocarbaldehído (70 mg, 1.0 mmol), acetato de piperidina (14.5 mg, 0.1 mmol) en 3 ml de THF se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM: MeOH = 10: 1) para dar 12 mg del compuesto del título como un sólido. LCMS m/z 545.3 (M+H)⁺.

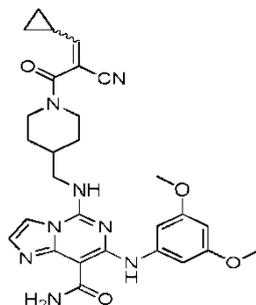
Procediendo como se describe en el Ejemplo 15 anterior, pero sustituyendo tert-butil 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato con tert-butil 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato, se preparó 7-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-(piperidin-4-ilmetilamino)imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida. Este compuesto no es reivindicado.

- 35 Procediendo como se describe más arriba, pero sustituyendo tert-butil 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato con tert-butil 3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato, se preparó 7-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-(pirrolidin-3-ilmetilamino)imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida. Este compuesto no es reivindicado.

- 40 Procediendo como se describe más arriba, pero sustituyendo tert-butil 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato con tert-butil 3-(aminometil)azetidín-1-carboxilato, se preparó 3-((8-carbamoil-7-(3,5-dimetoxi-fenilamino)imidazo[1,2-d]pirimidin-5-ilamino)azetidín-1-carboxilato con tratamiento con ácido trifluoroacético bajo condición de hidrólisis dio 5-(azetidín-3-ilmetilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)-imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida. Este compuesto no es reivindicado.

Ejemplo de referencia 46 (no reivindicado)

Síntesis de 5-((1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilil) piperidin-4-il)metilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida



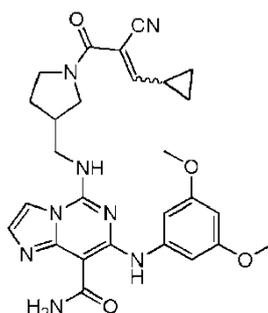
5 Paso 1. A una solución de 7-(3,5-dimetoxifenilamino)-5-(piperidin-4-ilmetilamino)-imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (100 mg, 0,24 mmol) y ácido cianoacético (24 mg, 0,28 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HATU (137 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (93 mg, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM y se secó al vacío para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en sílica gel eluida con PE: EtOAc = 10: 1 para dar 5 -((1-(2-cianoacetil) piperidin-4-il)metilamino)-7-(3,5-dimetoxi-fenilamino) imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (70 mg, rendimiento: 60%) como un sólido amarillo.

10 Paso 2. A una solución de 5 -((1-(2-cianoacetil) piperidin-4-il)metilamino)-7-(3,5-dimetoxifenil-amino) imidazo [1,2-c]pirimidin-8- Se añadió carboxamida (70 mg, 0.14 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (29 mg, 0.43 mmol) en EtOH (5 ml) acetato de piperidina (62 mg, 0.43 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante la noche. El solvente se eliminó para proporcionar un residuo, que se purificó por Prep-TLC y HPLC para proporcionar el producto del título (3.2 mg, rendimiento: 3.2%) como un sólido blanco. LCMS: m/z 544.3 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 47 (no reivindicado)

Síntesis de 5-((1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilil)azetidín-3-il)metilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida

20



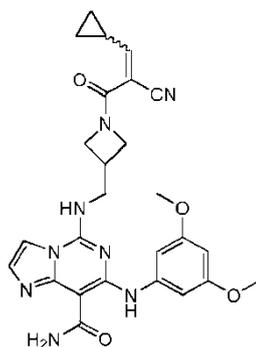
25 Paso 1. A una solución de amida del ácido 7-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-5-[(pirrolidin-3-ilmetil)-amino]-imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxílico (300 mg, 0.73 mmol), ácido 2-cianoacético (124 mg, 1.46 mmol), HOBt (197 mg, 1.46 mmol) y EDCI (279 mg, 1.46 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIEA (566 mg, 4.38 mmol) La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se lavó con H₂O (15 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por TLC preparativa para dar amida del ácido 5-[[1-(2-ciano-acetil)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino]-7-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carboxílico (74 mg, 21% de rendimiento).

30 Paso 2. Una solución de 5 - {[1-(2-ciano-acetil)-pirrolidin-3-ilmetil]-amino} -7-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-imidazo [1,2-c] La amida del ácido pirimidin-8-carboxílico (74 mg, 0.15 mmol), ciclopropanocarbaldehído (12 mg, 0.17 mmol) y acetato de piperidina (64 mg, 0.45 mmol) en EtOH (10 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó por pre-TLC para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 25% de rendimiento). LCMS: m/z 531.0 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 48 (no reivindicado)

Síntesis de 5-((1-(2-ciano-3-ciclopropilacrilil)azetidín-3-il)metilamino)-7-(3,5-dimetoxi fenilamino)imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida

35



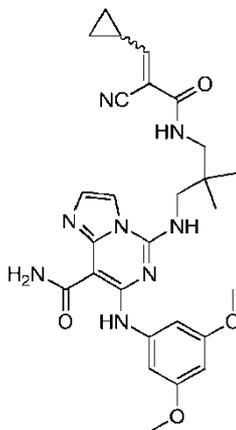
5 Paso 1. Una mezcla de 5-((1-(2-cianoacetil)azetidín-3-il)metilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (173mg, 0.435 mmol), ácido 2-cianoacético (51 mg, 0.478 mmol), HATU (182 mg, 0.478 mmol), DIEA (112 mg, 0.870 mmol) en 3 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró para dar 130 mg de 5-((1-(2-cianoacetil)azetidín-3-il)metilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida.

10 Paso 2. Una mezcla de 5-((1-(2-cianoacetil)azetidín-3-il)metilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (130 mg, 0.28 mmol), ciclopropanocarbaldehído (71.4 mg, 1.4 mmol) y piperidina (25 mg, 0.14 mmol) en 3 ml de THF se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM: MeOH = 10: 1) para dar 30 mg de 5-((1-(2-ciano-3-ciclopropilacrililo)azetidín-3-il)metilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida. LCMS m/z 517.2 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 49 (no reivindicado)

Síntesis de 5-(3-(2-ciano-3-ciclopropilacrilamido)-2,2-dimetilpropilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida

15



20 Paso 1. A una mezcla de ciclopropanocarboxaldehído (2,4 ml, 32,1 mmol) y cianoacetato de etilo (3.8 ml, 35.3 mmol) a 0°C se añadieron ácido acético (0.2 ml) y luego se añadió gota a gota piperidina (0.3 ml). El baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 10 minutos. Se añadieron ácido acético adicional (0.2 ml) y piperidina (0.3 ml), seguido de la adición de tamices moleculares 4Å secados al horno de manera que no se impidiera la agitación. La mezcla se agitó durante 12 h, y luego se repartió entre t-BuOMe y sat. NaHCO₃. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida del residuo (3-5-9% EtOAc/hexanos) proporcionó el éster etílico del ácido 2-ciano-3-ciclopropilacrilico (3.7 g, 70%) como un aceite incoloro.

25 Paso 2. Al éster etílico del ácido 2-ciano-3-ciclopropilacrilico (1 g, 6.02 mmol) se le añadieron 5 ml de MeOH y luego 5 ml de NaOH al 10% (acuoso), y la mezcla se agitó 12 h. La mezcla se acidificó a pH 2 mediante la adición de HCl 6 M (ac.) Y luego se concentró para eliminar MeOH. El residuo se filtró para proporcionar ácido 2-aminometilbicyclopropil-2-carboxílico (0.25 g, 34%) como un sólido blanco.

30 Paso 3. Una mezcla de 7-(3, 5-dimetoxifenilamino)-5-(metiltio)imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (300 mg, 0.836 mmol), 2,2-dimetilpropano-1, La 3-diamina (426 mg, 4.18 mmol) en NMP (1 ml) se calentó a 100°C durante 16 h. Se añadieron agua y EtOAc a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío para dar 5-(3-amino-2,2-dimetilpropilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)imidazo-[1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (367 mg, crudo) como un aceite marrón.

- 5 Paso 4. Una mezcla de 5-(3-amino-2,2-dimetilpropilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino)-imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (367 mg, 0.889 mmol), ácido 2-ciano-3-ciclopropilacrílico (122 mg, 0.889 mmol), Et3N (224 mg, 2.22 mmol), EDCI (204 mg, 1.07 mmol) y HOBt (144 mg, 1.07 mmol) en DCM (5 ml) agitado durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla y luego se filtró, el residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc = 1/1) y HPLC para obtener 5-(3-(2-ciano-3-ciclopropilacrilamido)-2,2- dimetilpropilamino)-7-(3,5-dimetoxifenilamino) imidazo [1,2-c]pirimidin-8-carboxamida (24 mg, 5%) como un sólido blanco. LCMS: m/z 533.3 (M+H)⁺.

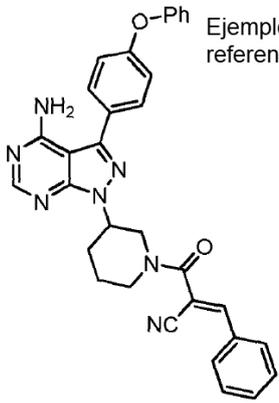
Ejemplos biológicos

Ejemplo 1.

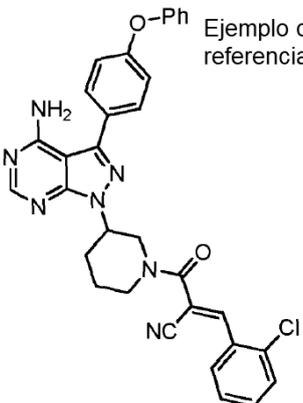
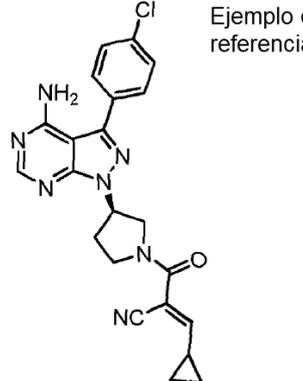
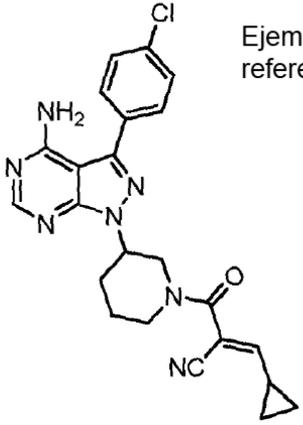
Procedimiento general para el ensayo de actividad quinasa in vitro.

- 10 Procedimiento general para el ensayo de actividad quinasa in vitro de Btk. Se compró Btk (humano, de longitud completa)(Invitrogen, número de catálogo PV3363) y se usó siguiendo un procedimiento modificado de la literatura del producto. Btk (150 nM en regulador de dilución de quinasa) fue preactivado mediante la adición de MgCl₂ (10 mM), ATP (100 μM) y Zn (OAc) 2 (10 μM) y se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, Btk (concentración final 5 nM) en regulador de ensayo de quinasa suplementado con BSA (0.1 mg/ml) se preincubó con
- 15 inhibidores (seis o diez concentraciones, por duplicado, concentración final de DMSO al 5%) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones de la quinasa se iniciaron mediante la adición de 0.16 μCi/μL de γ-³²P-ATP (6000 Ci/mmol, NEN) y 0.2 mg/ml de sustrato (poli [Glu: Tyr], 4: 1 Glu: Tyr) y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La actividad de la quinasa se determinó al detectar 5 μL de cada reacción en láminas de fosfocelulosa. Cada transferencia se lavó una vez con solución de AcOH al 10%, dos veces con solución de H₃PO₄ al 0.1% y una vez con MeOH (5-10 minutos por lavado). Las manchas secas se expusieron durante 30 minutos a una
- 20 pantalla de fósforo de almacenamiento y se escanearon con un generador de imágenes Typhoon (GE Life Sciences). Los datos se cuantificaron usando ImageQuant (v. 5.2, Molecular Dynamics) y se trazaron usando el software GraphPad Prism 4.0.

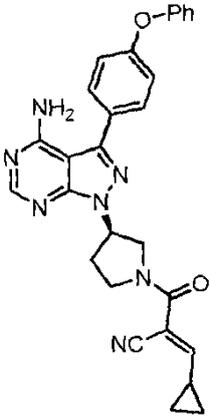
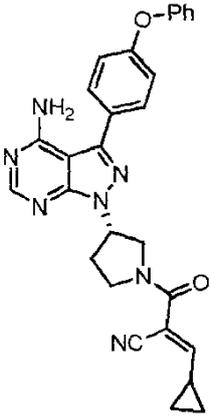
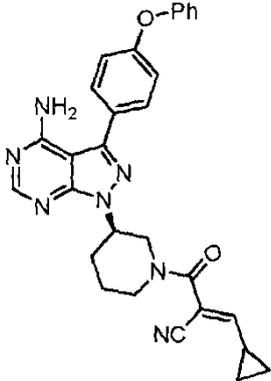
Tabla 2. Datos del ensayo de actividad de quinasa in vitro.

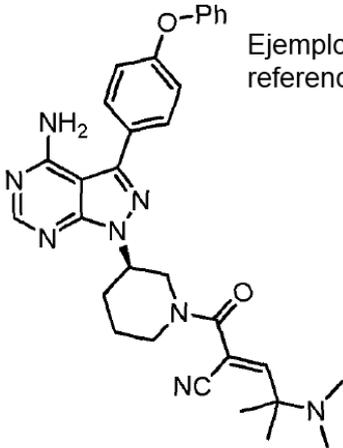
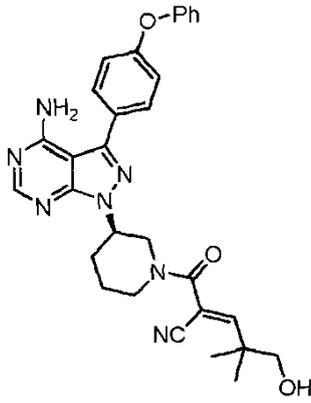
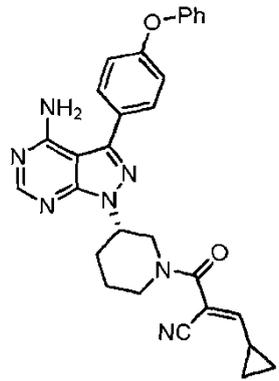
+++ para < 0.1 uM, ++ para < 1.0 uM, + para < 10 uM, - para > 10 uM	
Compuesto	Btk <i>in vitro</i> IC ₅₀
 <p>Ejemplo de referencia</p>	+++

ES 2 770 550 T3

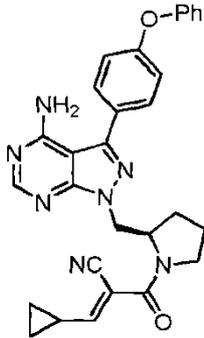
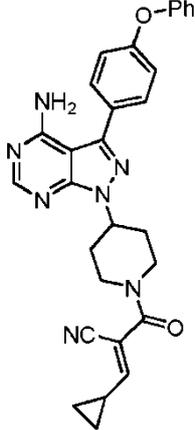
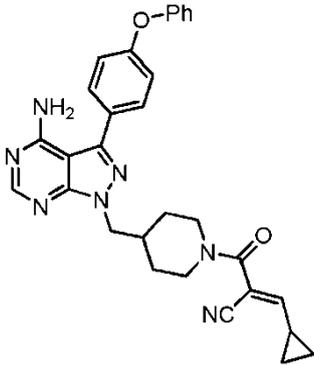
+++ para < 0.1 uM, ++ para < 1.0 uM, + para < 10 uM, - para > 10 uM	
Compuesto	Btk <i>in vitro</i> IC ₅₀
<p>Ejemplo de referencia</p> 	+++
<p>Ejemplo de referencia</p> 	+++
<p>Ejemplo de referencia</p> 	+++

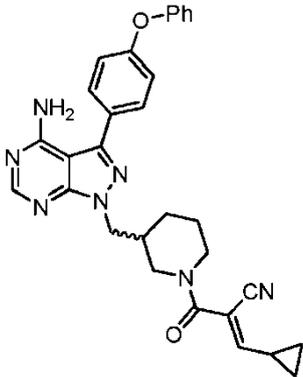
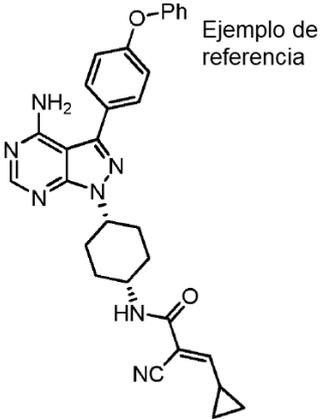
ES 2 770 550 T3

+++ para < 0.1 uM, ++ para < 1.0 uM, + para < 10 uM, - para > 10 uM	
Compuesto	Btk <i>in vitro</i> IC ₅₀
	++
	++
	+++

+++ para < 0.1 uM, ++ para < 1.0 uM, + para < 10 uM, - para > 10 uM	
Compuesto	Btk <i>in vitro</i> IC ₅₀
<p>Ejemplo de referencia</p> 	+++
	++
	+++

ES 2 770 550 T3

+++ para < 0.1 uM, ++ para < 1.0 uM, + para < 10 uM, - para > 10 uM	
Compuesto	Btk <i>in vitro</i> IC ₅₀
	+++
	++
	++

+++ para < 0.1 uM, ++ para < 1.0 uM, + para < 10 uM, - para > 10 uM	
Compuesto	Btk <i>in vitro</i> IC ₅₀
	++
	++

Ejemplo 2

Procedimiento general para el ensayo de actividad de quinasa *in vitro* EGFR

- Se adquirió el dominio de quinasa EGFR (ErbB1)(humano, fusión GST)(Invitrogen, número de catálogo PV3872) y se usó siguiendo un procedimiento modificado de la literatura del producto. El EGFR (concentración final 4 nM) en regulador de ensayo de quinasa suplementado con BSA (0.1 mg/ml) se incubó previamente con inhibidores (seis o diez concentraciones, por duplicado, concentración final de DMSO al 5%) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones de la quinasa se iniciaron mediante la adición de 0.16 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ de $\gamma\text{-}^{32}\text{P}\text{-ATP}$ (6000 Ci/mmol, NEN) y 0.2 mg/ml de sustrato (poli [Glu: Tyr], 4: 1 Glu: Tyr) y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La actividad de la quinasa se determinó al detectar 5 μL de cada reacción en láminas de fosfocelulosa. Cada transferencia se lavó una vez con solución de AcOH al 10%, dos veces con solución de H₃PO₄ al 0.1% y una vez con MeOH (5-10 minutos por lavado). Las manchas secas se expusieron durante 30 minutos a una pantalla de fósforo de almacenamiento y se escanearon con un generador de imágenes Typhoon (GE Life Sciences). Los datos se cuantificaron usando ImageQuant (v. 5.2, Molecular Dynamics) y se trazaron usando el software GraphPad Prism 4.0. La cianoacrilamida 33 inhibió la actividad de la quinasa EGFR con una IC₅₀ <0.1 μM .

Ejemplo 3

Inhibición de la artritis inducida por colágeno de ratón.

- La inhibición de la artritis inducida por colágeno murino (mCIA) es un modelo estándar de enfermedad animal para la artritis reumatoide. Estudios anteriores han demostrado que la inhibición de BTK es eficaz en el bloqueo de mCIA (ver Honigberg L.A., et. Al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. 107: 13075-80. 2010). A partir del día 0, se inyecta a los ratones DBA/1 una emulsión de colágeno tipo II en adyuvante completo de Freund. Los ratones son estimulados 21 días

después para sincronizar el desarrollo de la enfermedad. Después del desarrollo de la enfermedad leve, los animales se inscriben en el estudio y se asignan al azar. La dosificación es oral, Q.D. típicamente durante 11 días con compuesto de prueba o dexametasona (0.2 mg/kg) como control. Un grupo recibe vehículo solo. La puntuación clínica (0 - 4) se basa en la extensión de la inflamación y la gravedad de la artritis. Los puntajes de las cuatro patas se agregan para un puntaje máximo de 16. Elisa mide los anticuerpos anti-colágeno y la Ig total para cada animal al final del estudio (Bolder BioPath, Boulder, CO).

Ejemplo 4

Recuperación de la actividad de la quinasa tras la diálisis.

Los métodos experimentales estándar para establecer la reversibilidad son conocidos en la técnica. La diálisis de proteínas es uno de tales métodos. Una solución que contiene una proteína quinasa que es inhibida por un compuesto de Fórmula I puede someterse a una diálisis extensa para establecer si el inhibidor de la quinasa es reversible. La recuperación parcial o completa de la actividad de la proteína quinasa a lo largo del tiempo durante la diálisis es indicativa de reversibilidad.

Método

Se agrega un compuesto de Fórmula I descrito aquí (1 μ M) a una solución de proteína quinasa (50 nM, preactivada si es necesario) en un regulador que contiene Hepes 20 mM [pH 8.0], MgCl₂ 10 mM, tris 2.5 mM (2 -carboxietil) fosfina (TCEP), 0.25 mg/ml de BSA y 100 μ M de ATP. Después de 60 minutos a temperatura ambiente, las reacciones se transfieren a un casete de diálisis (0.1-0.5 mL Slide-A-Lyzer, MWCO 10 kDa, Pierce) y se dializan contra 2 L de regulador (Hepes 20 mM [pH 8.0], MgCl₂ 10 mM, 1 mM DTT) a 4°C. El regulador de diálisis se intercambia después de 2 h, y luego se intercambia cada 24 h hasta el final del experimento. Se extraen alícuotas de los casetes de diálisis cada 24 h, se congelan instantáneamente en nitrógeno líquido y, posteriormente, se analizan para determinar la actividad de la proteína quinasa por triplicado. La actividad de la quinasa para cada muestra se normaliza con el control DMSO para ese punto de tiempo y se expresa como la media \pm DE.

Resultados

La actividad de la quinasa se recupera de la inhibición por inhibidores reversibles de la quinasa tras la diálisis. Tras una diálisis extensa a 4°C o a temperatura ambiente, la actividad de la quinasa se recupera parcial o completamente de una manera dependiente del tiempo de la inhibición por un exceso (20 equiv, 1.0 μ M) de inhibidor de quinasa reversible.

Ejemplo 5

Análisis espectral de masas

Una proteína quinasa que es inhibida por el compuesto de Fórmula I puede someterse a un análisis espectral de masas para evaluar la formación de aductos covalentes irreversibles permanentes. Los métodos analíticos adecuados para examinar fragmentos completos de proteína o péptido intactos generados tras la escisión triptica de la proteína quinasa son generalmente conocidos en la técnica. Tales métodos identifican aductos de proteínas covalentes irreversibles permanentes observando un pico de masa que corresponde a la masa de una muestra de control más la masa de un aducto irreversible. Dos de estos métodos se describen a continuación. Análisis espectral de masas de quinasa completa intacta

Método

Una proteína quinasa (5 μ M) se incuba con un compuesto de Fórmula I (25 μ M, 5 equiv.) Durante 1 hora a temperatura ambiente en regulador (Hepes 20 mM [pH 8.0], NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM). También se prepara una muestra de control que no tiene un compuesto de Fórmula I. La reacción se detiene agregando un volumen igual de ácido fórmico al 0.4%, y las muestras se analizan por cromatografía líquida (columna de proteína Microtrap C₁₈ [Michrom Bioresources], 5 % De MeCN, 0.2% de ácido fórmico, 0.25 mL/min; eluido con 95% de MeCN, 0.2% de ácido fórmico) y espectrometría de masas ESI en línea (LCT Premier, Waters). Las masas moleculares de la proteína quinasa y cualquier aducto pueden determinarse con el software de desconvolución MassLynx.

Resultados

El análisis de espectrometría de masas intactas de alta resolución de una quinasa inhibida por un compuesto de Fórmula I revelará un espectro similar a la quinasa en ausencia de inhibidor (por ejemplo, muestra de control). No habrá formación de un nuevo pico en el espectro de masas correspondiente a la masa molecular de la quinasa más la masa molecular del compuesto de Fórmula I. Sobre la base de este experimento, ningún aducto de proteína irreversible permanente será evidente para un experto en el art.

Análisis espectral de masas del digestivo triptico de quinasa

Método

Una proteína (10-100 pmoles) se incubó con un compuesto de Fórmula I (100-1000 pmoles, 10 equiv.) Durante 3 horas antes de la digestión triptica. La yodoacetamida se puede usar como agente alquilante después de la incubación del compuesto. También se prepara una muestra de control que no contiene el compuesto de Fórmula I. Para los digestos tripticos, se diluye una alícuota de 1 μ l (3.3 pmoles) con 10 μ l de TFA al 0.1% antes del Micro C₁₈ Zip Tipping directamente sobre la diana MALDI usando ácido alfa ciano-4-hidroxicinámico como matriz de desorción (5 mg/mol en TFA al 0.1%: acetonitrilo 50:50) o ácido sinapínico como matriz de desorción (10 mg/mol en TFA al 0.1%: acetonitrilo 50:50).

Resultados

El análisis de espectrometría de masas de alta resolución de los fragmentos tripticos de una quinasa inhibida por un compuesto de Fórmula I revelará un espectro similar a la quinasa en ausencia de inhibidor (por ejemplo, muestra de control). No habrá evidencia de péptidos modificados que no estén presentes en la muestra de control. Sobre la base de este experimento, ningún aducto de proteínas irreversible permanente será evidente para un experto en la técnica.

Los ensayos celulares también se usan opcionalmente para evaluar las propiedades inhibitorias de un compuesto de Fórmula I proporcionado aquí. Los ensayos celulares incluyen células de cualquier fuente apropiada, incluidas células vegetales y animales (tales como las células de mamíferos). Los ensayos celulares también se realizan opcionalmente en células humanas. Los ensayos celulares de inhibición de BTK son bien conocidos en la técnica e incluyen métodos en los que se administra un inhibidor a la célula (por ejemplo, mediante electroporación, difusión pasiva, microinyección y similares) y se mide un punto final de actividad, tal como la cantidad de fosforilación de un sustrato celular, la cantidad de expresión de una proteína celular, o algún otro cambio en el fenotipo celular que se sabe afectado por la actividad catalítica de BTK. Por ejemplo, la fosforilación de un sustrato celular particular se evalúa opcionalmente usando un anticuerpo específico de detección o el sustrato celular fosforilado seguido de técnicas de transferencia Western y visualización usando cualquier medio apropiado (por ejemplo, detección fluorescente de un anticuerpo marcado con fluorescencia).

La medición de la reducción en la actividad catalítica de BTK en presencia de un inhibidor divulgado en el presente documento en relación con la actividad en ausencia del inhibidor se realiza opcionalmente usando una variedad de métodos conocidos en la técnica, tal como se describe en el presente documento. Otros métodos para analizar la actividad BTK son conocidos en la técnica.

Ejemplo 6

Determinación del tiempo de residencia del fármaco-quinasa (ensayo fármacos fuera de tasa)

El siguiente es un protocolo para distinguir si un compuesto muestra una tasa de disociación lenta o inexistente de BTK, tal como suele ocurrir si se forma un enlace covalente entre el compuesto y el objetivo. La lectura para la disociación lenta es la capacidad del compuesto de interés para bloquear la unión de una molécula trazadora fluorescente de alta afinidad al sitio activo de la quinasa, según se detecta mediante transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). El experimento se realizó en un regulador que consta de Hepes 50 mM, pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, Triton X-100 al 0.01% y EGTA 1 mM.

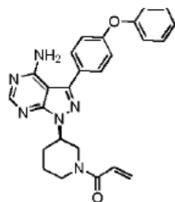
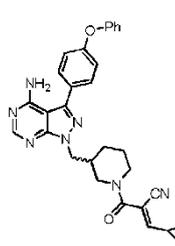
El primer paso del procedimiento fue la incubación de 500 nM BTK (Invitrogen Cat. # PV3587) con 1.5 μ M de un compuesto de Fórmula (IA) durante 30 minutos en un volumen de 10 μ l. La mezcla se diluyó 5 veces mediante la adición de 40 μ l de regulador. Luego se añadió un volumen de 10 μ l de la solución de quinasa/compuesto diluida a un pocillo de una placa de 384 pocillos de pequeño volumen (tal como Greiner Cat. # 784076). Con el fin de probar la reversibilidad de la interacción de unión quinasa-compuesto, se preparó una solución de competición que contenía tanto un marcador fluorescente de alta afinidad como un anticuerpo acoplado al Europio. Para BTK, la solución de competencia contenía 1.5 μ M Tracer 178 (Invitrogen Cat. # PV5593), que es un ligando de alta afinidad patentado para BTK acoplado al fluoróforo AlexaFluor 647. La solución de competencia también contenía 80 nM de un anticuerpo anti-poli-histidina acoplado a Europio (Invitrogen Cat. # PV5596) que está diseñado para unir la etiqueta de purificación de poli-histidina en BTK.

Después de la adición de 10 μ l de la solución de competición a la placa de Greiner, la mezcla se incubó durante una hora o más para dejar tiempo para la disociación de los inhibidores no covalentes y la unión del marcador de alta afinidad. Se esperaba que los inhibidores de disociación covalentes y lentos bloqueen la unión del marcador mientras que los inhibidores de disociación no covalentes rápidamente no lo harán. La unión del marcador a BTK se detectó utilizando TR-FRET entre la unidad estructural Europium del anticuerpo anti-histidina y el grupo AlexaFluor 647 del marcador 178. La unión se evaluó utilizando un instrumento Perkin Elmer Envision (Modelo 2101) equipado con filtros y espejos compatibles con experimentos de TR-FRET tipo LANCE. Los datos se trazaron en porcentaje de señal obtenida en ausencia de compuesto de la competencia. La señal de fondo se obtuvo por omisión de BTK de la reacción.

Reversibilidad del enlazamiento

El siguiente enfoque se desarrolló para diferenciar los compuestos que forman enlaces irreversibles con sus objetivos, como los compuestos de acrilamida, de los compuestos que se unen de forma reversible. Las reacciones se

5 prepararon con la proteína objetivo a una concentración más alta que los compuestos de interés. Ambos compuestos irreversibles y reversibles se unieron al objetivo y se agotaron de la solución. Luego, las reacciones se trataron con perturbaciones que incluían tanto desnaturalización con clorhidrato de guanidina 5 M como digestión con tripsina, interrumpiendo el plegamiento adecuado del objetivo. Se descubrió que la perturbación devolvió los compuestos reversibles a la solución debido a la disociación del objetivo, mientras que los compuestos irreversibles permanecieron unidos al objetivo. La concentración del compuesto en solución se evaluó tanto antes como después de la perturbación usando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrometría de masas en tándem. Usando esta técnica, se demostró que un compuesto 1 que contiene acrilamida (que se muestra en la tabla a continuación) se agotó de la solución tanto en el estado nativo como perturbado, mientras que los compuestos reversibles 1 y 27 se agotaron en el estado plegado pero volvieron a la solución después de la perturbación del objetivo (Ver tabla a continuación).

Comp.	¿Compuesto en solución en el estado nativo?	¿Compuesto en solución en estado desnaturalizado o digerido?
 Inhibidor irreversible	no	no
	no	yes

Ejemplos de formulación

Las siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula (I).

15 *Formulación de tabletas*

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se presionan en tabletas con una sola ralla.

Ingrediente	Cantidad por tableta mg
Compuesto de esta invención	400
Almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
Lactosa	120
estearato de magnesio	5

Formulación de cápsula

Los siguientes ingredientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

ES 2 770 550 T3

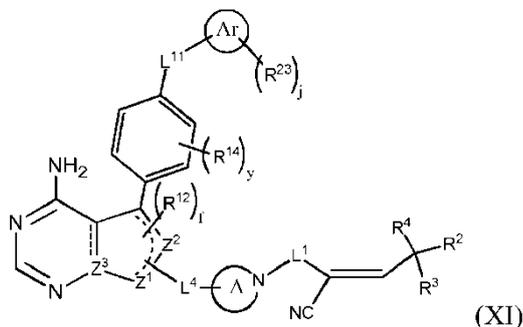
Ingrediente	Cantidad por cápsula mg
compuesto de esta invención	200
lactosa secada por aspersión	148
estearato de magnesio	2

Formulación inyectable

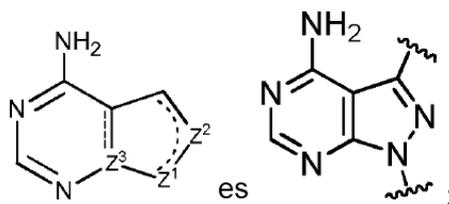
Compuesto de la invención en 2% de HPMC, 1% de Tween 80 en agua DI, pH 2.2 con MSA, q.s. hasta al menos 20 mg/ml

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (XI):



en donde:



5

y es un entero de 0 a 2;

j es un entero de 0 a 3;

f es 0;

Ar es fenilo no sustituido o fenilo sustituido en la posición meta y/o para;

10 R¹² está ausente;

R¹⁴ está ausente, metilo, fluoro, metoxi, cloro, trifluorometilo o trifluorometoxi;

L¹ es -C(O)- o SO₂;

L⁴ es un enlace, -O-, -NH-, o metileno;

el anillo A es azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, o piperazín-1-ilo;

15 L¹¹ es -O-, -CO-, -CH₂-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^{15C}-, -NR^{15C}CO-, -CONR^{15C}-, -NR^{15C}SO₂-, -SO₂NR^{15C}-, o -NR^{15C}CONR^{15D}-, en donde cada R^{15C} y R^{15D} es hidrógeno;

R²³ está ausente, alquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, alcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido, halo, haloalquilo (C₁-C₆) saturado no sustituido, haloalcoxi (C₁-C₆) saturado no sustituido o ciano;

20 R² y R³ son independientemente alquilo C₁-C₆ saturado no sustituido o juntos forman cicloalquilo (C₃-C₆) saturado no sustituido; y

R⁴ es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 2-metilamino etilo o 2,2-dimetilaminoetilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

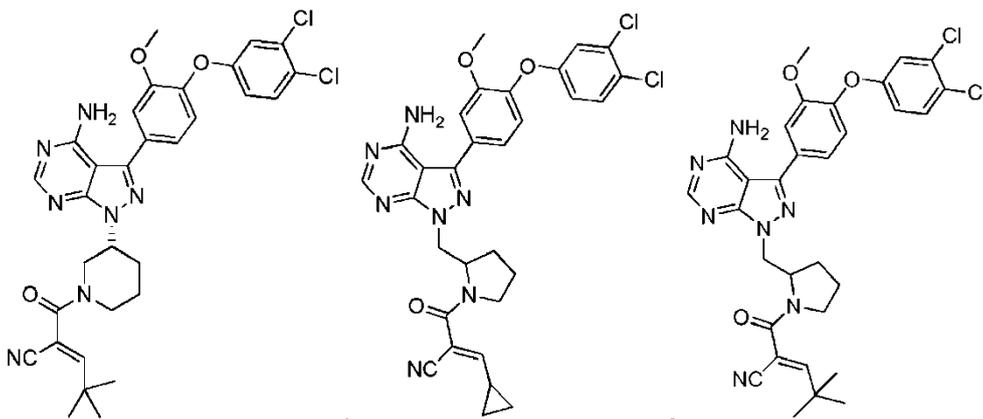
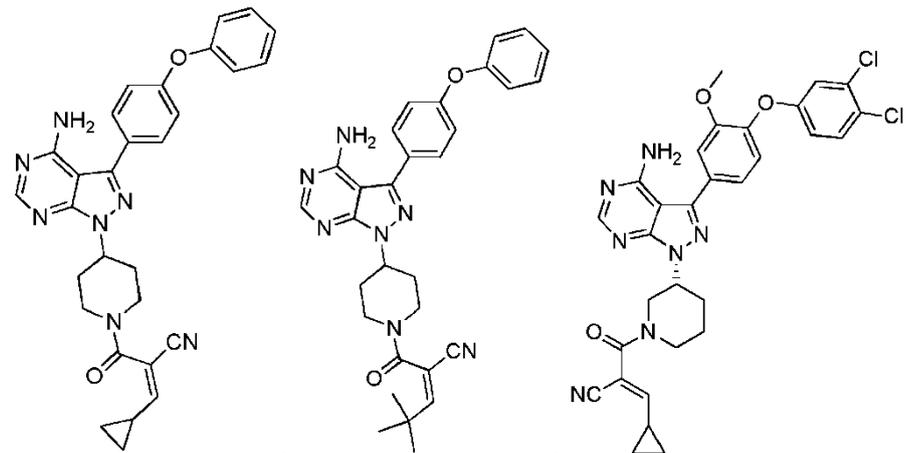
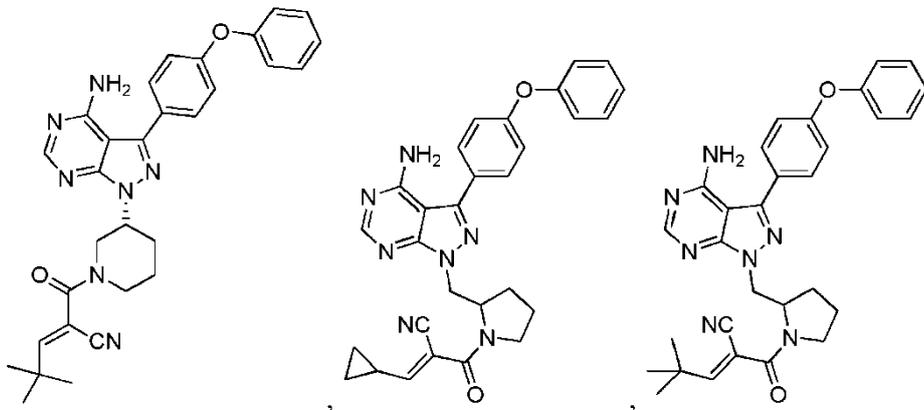
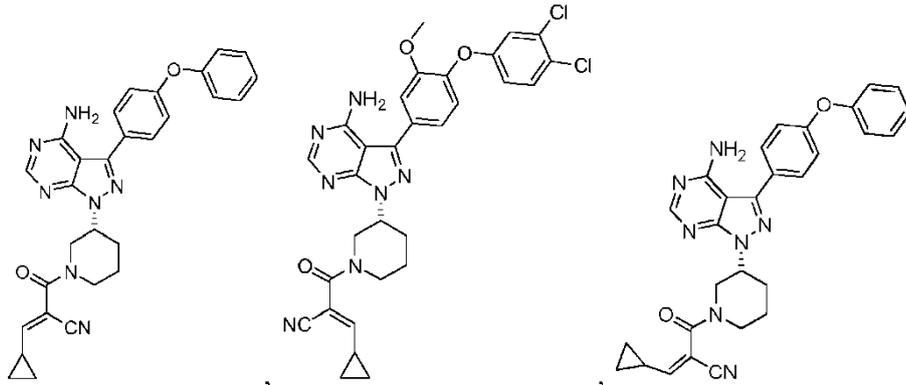
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L¹¹ del compuesto de Fórmula (XI) es -O-.

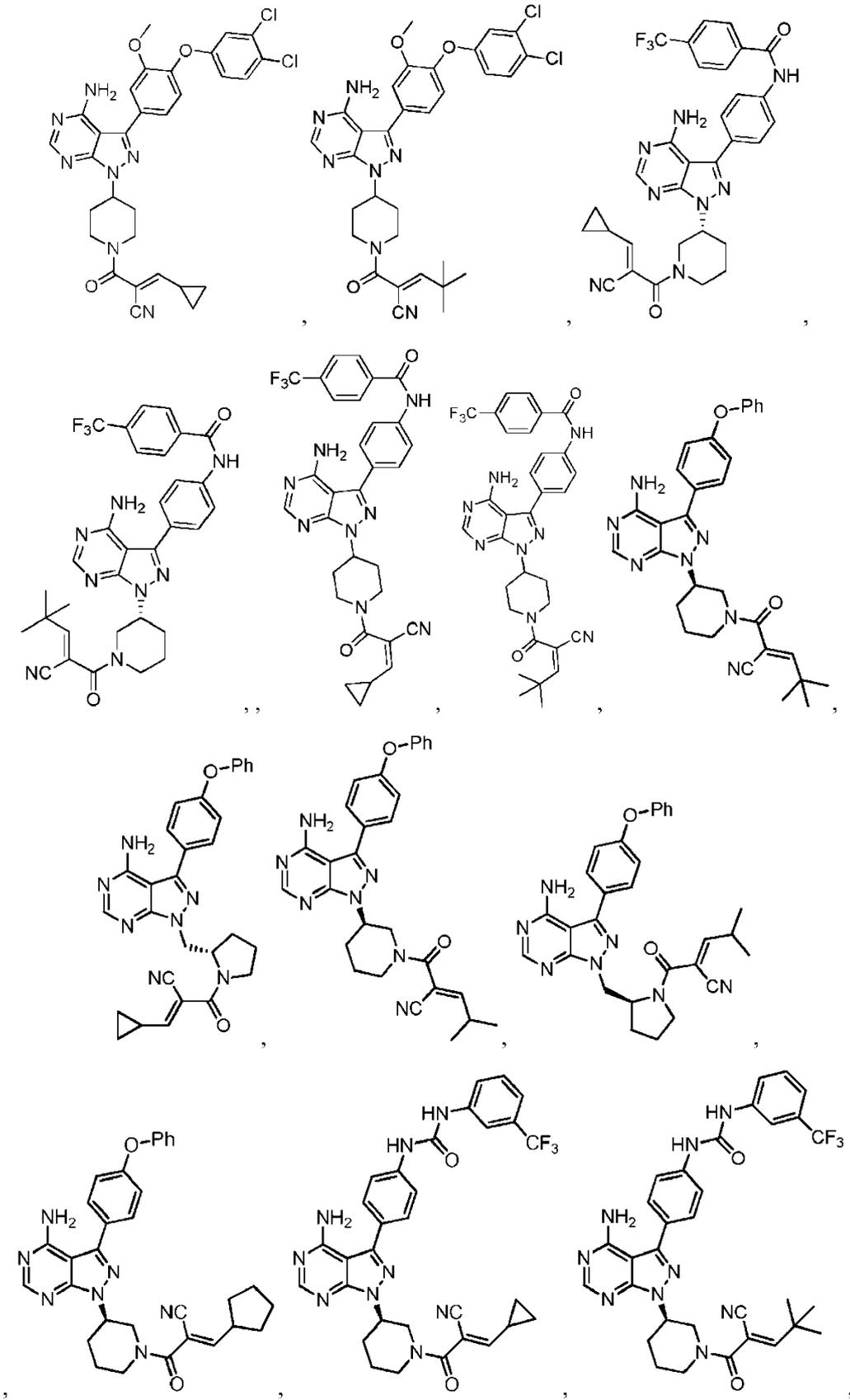
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L⁴ del compuesto de fórmula (XI) es un enlace, -O- o metileno.

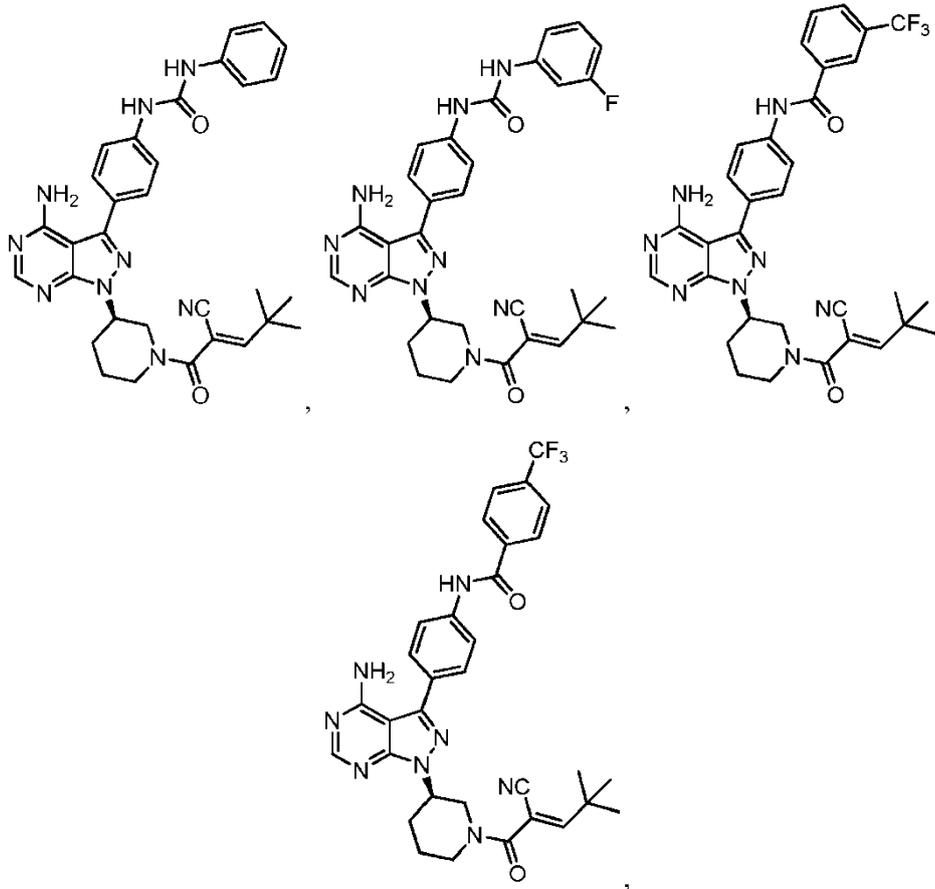
25 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Ar es fenilo sustituido en las posiciones meta con uno o dos R²³ que se seleccionan independientemente de fluoro, metilo, trifluorometoxi, trifluorometilo o metoxi.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R²³ está ausente, metilo, metoxi, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado de







o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores.

- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento del cáncer, epilepsia, infección por VIH, enfermedad autoinmune, enfermedad isquémica, accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad metabólica o inflamación.
- 10 9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso de acuerdo con la reivindicación 8 en el tratamiento de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de páncreas o artritis reumatoide.