SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-104014- -00000-0000

Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº** 10-104014

54. **TÍTULO** **INHIBIDORES DE HSP90.**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 239/84

71. **SOLICITANTE** **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.**

DOMICILIO Osaka-shi, Osaka, Japón.

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.**

Titulo
01-09-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-104014- -00000-0000
Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[x] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[x] Capitulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	**Nombre:** **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.** **Dirección:** 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón. **Nacionalidad o domicilio:** Osaka-shi, Osaka, Japón. **Lugar de Constitución:** Japón **Teléfono:** **Fax:** **E-mail**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [x] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER HOJA ANEXA** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/032728** Fecha **30 de enero de 2009**
Publicación Internacional No. **WO 2009/097578 A1** Fecha **06 de agosto de 2009**

6 TITULO (54) **INHIBIDORES DE HSP90.** (Folio 612)

7 Clasificación Internacional (51) C07D 239/84

8 Prioridad SI [x] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	1 de febrero de 2008	61/025,725
	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	30 de septiembre de 2008	61/101,595

9 Comprobante de pago No. 10-63,018 // 10-63,019 // 10-63,020 // 10-63,021 // 10-63,022 // 10-63,023 // 10-63,162 // 10-63,297 // 10-52,594 // 10-52,619.
Fecha 03/08/10 // 03/08/10 // 03/08/10 // 03/08/10 // 03/08/10 // 03/08/10 // 03/08/10 // 03/08/10 // 29/06/10 // 29/06/10

10 **ANEXOS**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824**

As. P-2644

ANEXOS

INVENTORES

1.) **CHEN, Young K.**
(9135 Judicial Drive #3328, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);

2.) **CO, Erick Wang**
(3509 Voyager Circle, San Diego, Califfornia 92130, Estados Unidos de América);

3.) **GUNTUPALLI, Prasuna**
(6323 Oleander Way, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

4.) **LAWSON, John David**
(6755 Xana Way, Carlsbad, California 92009, Estados Unidos de América);

5.) **NOTZ, Wolfgang Reinhard Ludwing**
(4386 Idaho ST. #1, San Diego, California 92104, Estados Unidos de América);

6.) **STAFFORD, Jeffrey A.**
(12752 Sandy Crest Court, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

7.) **TON-NU, Huong-Thu**
(11258 Pepper View Terrace, San Diego, California 92131, Estados Unidos de América).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 63,018
FECHA : AGOSTO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-104014- -00000-0000
Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380476084	02/08/2010	94,210,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	819,000.00
		TOTAL :	$ 819,000.00

SON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

P-2644 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 63,019
FECHA : AGOSTO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-104014- -00000-0000
Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380476084	02/08/2010	94,210,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES		819,000.00
		TOTAL :	$	819,000.00

SON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 63,020
FECHA : AGOSTO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-104014- -00000-0000
Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380476084	02/08/2010	94,210,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES	819,000.00
			TOTAL :	$ 819,000.00

SON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 63,021
FECHA : AGOSTO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-104014- -00000-0000
Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 590

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380476084	02/08/2010	94,210,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES		819,000.00
		TOTAL :	$	819,000.00

SON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 63,022
FECHA : AGOSTO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-104014- -00000-0000
Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380476084	02/08/2010	94,210,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES		819,000.00
		TOTAL :	$	819,000.00

SON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 63,023
FECHA : AGOSTO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-104014- -00000-0000
Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380476084	02/08/2010	94,210,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES		819,000.00
		TOTAL :	$	819,000.00

SON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 63,162
FECHA : AGOSTO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-104014- -00000-0000
Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380476084	02/08/2010	94,210,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL : $	200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 63,297
FECHA : AGOSTO 3 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-104014- -00000-0000
Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	380476084	02/08/2010	94,210,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21	CERTIFICACIONES	13,000.00
			TOTAL : $	13,000.00

SON: TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 52,594
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-104014- -00000-0000
Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325811511	28/06/2010	85,900,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
		TOTAL : $	2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 52,619
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-104014- -00000-0000
Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325811511	28/06/2010	85,900,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS		1,000.00
		TOTAL :	$	1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

11

Clarke, Modet & C°

P. 836.

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)
Hiroshi Akimoto

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

Takeda Pharmaceutical Company Limited
una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de
Japon

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en
1-1,Doshomachi 4-chome, chuo-ku,Osaka-shi Osaka 541-0045 Japon
por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella) .
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los 24 días de Noviembre de 2006

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned
Hiroshi Akimoto

legal representative(s) of

Takeda Pharmaceutical Company Limited

an organization existing under the laws of Japan

and in present execution of its business activity, domiciled at

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at Osaka, Japan on this 24th day of November 2006

Firma / signatura
Hiroshi Akimoto, Ph.D.
Managing Director, Member of the Board

Notaría Once (E) del Círculo de Bogotá, D.C. Hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista
23 AGO 2010
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA D.C.

12

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **JAPAN**

   This public document

2. has been signed by — Masaharu KEMMA

3. acting in the capacity of — Notary Public of the Osaka Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of — Masaharu KEMMA, Notary Public

Certified

5. at **Osaka** 6. NOV. 27. 2006

7. by **the Ministry of Foreign Affairs**

8. No. 4662

9. Seal/stamp: MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS JAPAN

10. Signature:

Toshihiko TANAKI

For the Minister for Foreign Affairs

Como Notario Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista

23 AGO 2010

Nelson J. Sánchez García

NOTARIO ONCE (E)

BOGOTA D.C.

13

大阪法務局所属　公証人役場



認証登簿　平成１８年 第　515　号

嘱託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役　秋元 浩 は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成　１８　年　１１　月　２４　日

大阪市西区江戸堀１丁目１０番８号（肥後橋ＴＳビル内）

公証人　見　満　正　治　役場において

大阪法務局所属

公証人　見満正治

Como Notario Once (E) del Circulo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.

23 AGO 2010

Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA D.C.

14

REGISTER NUMBER 515 / 2006

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Managing Director, Member of the Board, of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 24th day of November, 2006

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Masaharu Kemma

Masaharu KEMMA
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau

Como Notario Once (E) del Círculo de Bogotá, D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA fotocopia con su Original que se tuvo a la vista.
23 AGO 2010
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ D.C.

15

総 第 4264 号

証　　明

大阪法務局所属公証人　見 満 正 治

平成18年11 月24 日付

平成18年 登簿 第 515 号

この認証の付与は，在職中の公証人がその権限に基づいてしたものであり，かつ，その押印は，真実のものであることを証明する。

平成18年11月27日
平成　年　月　日

大阪法務局長　山 垣 清 正

CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has been executed by Notary,duly authorized and practising in Osaka, Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date 06.11.27

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau

(E) del Círculo de Bogotá, D.C., hago constar que esta fotocopia coincide con su Original que he tenido a la vista.
25 AUG 2010
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTÁ, D.C.
11

16

P.836

TRADUCCION OFICIAL NO. 1086/2006-.

TRADUCCION DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL PODER OTORGADO POR **HIROSHI AKIMOTO** REPRESENTANTE LEGAL DE **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**., UNA SOCIEDAD ORGANIZADA Y EXISTENTE DE ACUERDO A LAS LEYES DE JAPON, A LAS DOCTORAS DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ.

OTORGADO Y FIRMADO ESTE DIA 24 DE NOVIEMBRE DE 2006

FIRMADO: HIROSHI AKIMOTO, Ph.D.

DIRECTOR GERENTE, MIEMBRO DE LA JUNTA DIRECTIVA.

REGISTRO NUMERO 515 /2006

POR MEDIO DEL PRESENTE CERTIFICO QUE ESTE DOCUMENTO HA SIDO FIRMADO ANTE MI Y QUE LA FIRMA QUE APRECE EN EL MISMO ES LA FIRMA AUTENTICA DE of Hiroshi Akimoto, Ph.D. Director Gerente, Miembro de la Junta Directiva de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

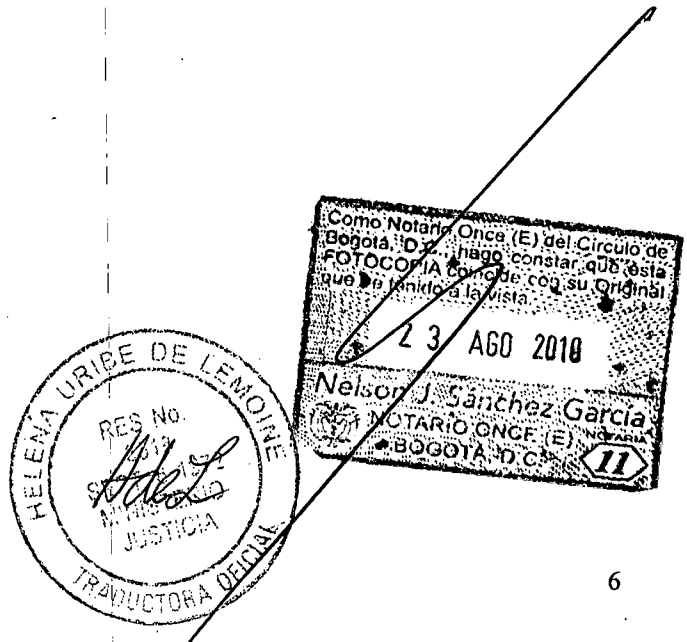
Fecha: 24 de Noviembre de 2006

10-8 Edobori- 1-chome

Nishi-ku, Osaka, Japón.

FIRMADO: MASAHARU KEMMA

Notario Adjunto de la Oficina de Relaciones Exteriores de Osaka.



17

TRADUCCION OFICIAL NO. 1086/2006-.

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DE 5 OCTUBRE,1961)

1. PAÍS: JAPON

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: MASAHARU KEMMA
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE: NOTARIO PUBLICO DE OSAKA, OFICINA DE RELACIONES EXTERIORES
4. LLEVA EL SELLO DE: MASAHARU KEMMA, NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN OSAKA
6. EL 27 DE NOVIEMBRE DE 2006
7. POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
8. NO. **4662**
9. SELLO: DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE JAPÓN
10. FIRMADO: TOSHIHIKO TANAKI, POR EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Como Notario Once (E) del Círculo de Bogotá, D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
23 AGO 2010
Nelson J. Sánchez García
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA D.C.

HELENA URIBE DE LEMOINE
RES No. 3618
SEPT 6 1972
MINISTERIO JUSTICIA
TRADUCTORA OFICIAL

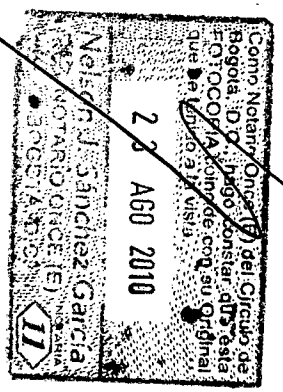
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

549402
Helena Uribe
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

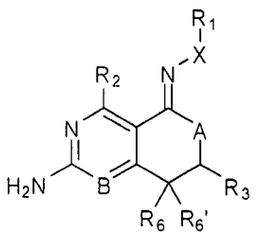
2006 DIC 27 P 2:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



RESUMEN

La invención se refiere compuestos que inhiben HSP90 que consisten en la fórmula:



en la cual las variables son como se las define aquí. La invención se refiere, además, a composiciones farmacéuticas, kits y artículos de fabricación que comprenden dichos compuestos; métodos e intermediarios útiles para producir los compuestos; y métodos de uso de dichos compuestos.

INHIBIDORES DE HSP90

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a compuestos que pueden usarse para inhibir la proteína de shock térmico 90 (HSP90) como también composiciones de interés, kits y artículos de fabricación que comprenden estos compuestos. La invención se refiere, además, a métodos para inhibir la HSP90 y métodos de tratamiento utilizando los compuestos de acuerdo con la presente invención. Además, la invención se refiere a métodos para producir los compuestos de la presente invención, como también intermediarios útiles en dichos métodos. En particular, la presente invención se refiere a Inhibidores de HSP90, composiciones de interés, kits y artículos de fabricación que comprenden estos compuestos, métodos para inhibir la HSP90, y métodos e intermediarios útiles para producir los inhibidores.

FUNDAMENTO DE LA INVENCIÓN

[0002] Los chaperones moleculares mantienen el plegado y la conformación apropiados de los polipéptidos nacientes. Esta actividad es crucial en la regulación del equilibrio entre la síntesis y la degradación de las proteínas. Cuando se daña una proteína, los chaperones moleculares también pueden facilitar su nuevo plegado o, en el caso de proteínas dañadas de manera irreparable, su eliminación por medio de la maquinaria de degradación de las proteínas, de la célula[1]

[0003] Las proteínas de shock térmico (HSPs) se definieron originalmente de acuerdo con su aumento de la

20

expresión como respuesta a diversas provocaciones celulares tales como temperatura elevada como también exposición a metales pesados y estrés oxidativo[1]. La mayoría, aunque no todas las HSPs son chaperones moleculares que están organizados en familias de acuerdo con su tamaño molecular o función, incluyendo HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 y pequeñas HSPs. La rápida inducción de la expresión del gen HSP se denomina respuesta de shock térmico (HSR) que confiere citoprotección a la exposición reiterada de la provocación inicial que de otro modo provocaría daño molecular letal[2]. La citoprotección es un ejemplo del aumento en la expresión de los chaperones moleculares asociada con el funcionamiento de células normales dentro de un organismo. Sin embargo, la expresión aberrante de esta familia de proteínas también puede estar asociada con varios estados patológicos.

[0004] Existe una gran cantidad de evidencia que avala la función de los chaperones moleculares en el mantenimiento del fenotipo del cáncer. Además, cada vez más evidencia que asocia la expresión de chaperones moleculares con otras enfermedades incluyendo, sin carácter limitativo: trastornos neurodegenerativos incluyendo enfermedad de Parkinson, Alzheimer, Huntington y enfermedades relacionadas con los priones, inflamación y trastornos relacionados con la inflamación tales como dolor, cefaleas, fiebre, artritis, asma, bronquitis, tendinitis, eczema, enfermedad de inflamación intestinal, y similares, y enfermedades dependientes de la angiogénesis tales como, cáncer, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular asociada con la edad (AMD) y enfermedades infecciosas en particular infecciones producidas por hongos, enfermedades virales incluyendo

sin carácter limitativo, enfermedades causadas por virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus del herpes simple tipo -1 (VHS-1), enfermedades cardiovasculares y del sistema nervioso central diseases[3,4,5,6,7].

[0005] La HSP90 es un chaperón molecular abundante que constituye el 1-2% del total de proteínas celulares. Ejerce su función como chaperón para asegurar la correcta conformación, actividad, localización intracelular y evolución proteolítica de un rango de proteínas que están involucradas en el crecimiento celular, diferenciación y supervivencia[3,5,8]. Debido al extenso número de proteínas de señalización importantes con las cuales HSP90 ha mostrado asociarse y asistir en la estabilización (estas generalmente se llaman proteínas cliente HSP90), existe un fundamento para el uso terapéutico de los inhibidores de HSP90 para el tratamiento de un amplio rango de enfermedades humanas (como se discutió con anterioridad)[9].

[0006] Se refiere la actividad de HSP90 para la estabilidad y la función de muchas proteínas clientes oncogénicas, que contribuyen a la totalidad de los rasgos característicos de la enfermedad, y de este modo, HSP90 se ha reconocido ampliamente como blanco terapéutico atractivo para el tratamiento del cáncer[3,4,5,8]. Estas proteínas clientes incluyen: BCR-ABL, AKT/PKB, C-RAF, CDK4, receptores de la hormona esteroide (estrógeno y andrógeno), supervivientes, c-Met, HER-2, y telomerasas, entre otros. La inhibición de la función de HSP90 conduce a la desestabilización y degradación de las proteínas cliente a través de la vía de ubiquitina-proteasoma, que produce la regulación descendente de varias señales propagadas a través de las vías de

señalización oncogénicas y modulación de todos los aspectos del fenotipo maligno[3,5,8]. Por lo tanto, los inhibidores de HSP90 tienen el potencial de tratar cánceres conducidos por numerosas anormalidades moleculares diversas y sus efectos combinatorios también podrían reducir la posibilidad de desarrollar resistencia.

[0007] Se considera que HSP90 ejerce su función como chaperón a través de un ciclo que utiliza la interacción coordinada de una cantidad de proteínas co-chaperones que están involucradas colectivamente en una relación mutuamente regulatoria, orquestada con intercambio de ATP/ADP e hidrólisis de ATP por el dominio intrínseco y esencial de ATPasa *N*-terminal. Estudios cristalográficos han revelado que varios inhibidores de HSP90 ocupan el sitio de unión al ATP del N-término[10], inhibiendo de este modo la actividad de ATPasa HSP90.

[0008] El antibiótico macrocíclico de 14 miembros radicicol demostró primero que tiene actividad anti-tumoral *in vitro y* mostró revertir el fenotipo maligno de células transformadas v-SRC[11]. Posteriormente, se demostró que el radicicol usando cristalografía por rayos X se une al bolsillo de unión a ATP N-terminal de HSP90 con una elevada afinidad[10], y que inhibe la actividad de ATPasa de HSP90 produciendo la degradación de una cantidad de proteínas de señalización[12]. Aunque el radicicol inhibe el crecimiento de células tumorales *in vitro*, carece de actividad *in vivo*, muy probablemente debido a su resto epóxido potencialmente reactivo y otras características químicas adversas que causan inestabilidad y posible toxicidad[8,13].

[0009] Las ansamicinas de benzoquinona son una segunda clase de antibióticos naturales que han demostrado

inhibir la actividad de HSP90. El primer ejemplo es geldanamicina, que compite además con ATP por la unión al sitio de nucleótido N-terminal de HSP90[14]. Como fue el caso con el radicicol, a pesar de la actividad anti-tumoral prometedora *in vitro* (e *in vivo*), se detuvo el desarrollo de geldanamicina en la terapéutica humana debido a la inestabilidad del compuesto y hepatotoxicidad inaceptable en dosis terapéuticas[15].

[0010] Se han perseguido análogos de geldanamicina con el objetivo de hallar agentes con un margen de seguridad aprobado para uso clínico, incluyendo el derivado 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG o tanespimicina)[16]. 17-AAG tiene efectos similares a los de geldanamicina, incluyendo degradación de la proteína cliente e interrupción del ciclo celular con estabilidad metabólica mejorada y menor toxicidad[5,8]. Los estudios preclínicos que utilizaron 17-AAG han demostrado que este derivado es altamente potente *in vitro* y que exhibe actividad anti-tumoral en dosis no tóxicas en varios modelos de xenoinjerto de tumores humanos[17,18]. En base a su actividad biológica, 17-AAG ha completado recientemente varios ensayos clínicos de fase I con algunos resultados alentadores[9,19]. Como resultado, 17-AAG ha ingresado actualmente en ensayos clínicos de monoterapia de fase II en varios tipos de tumores, incluyendo melanoma y mama.

[0011] Hay varios factores posibles que pueden reducir la eficacia clínica de 17-AAG. Los estudios pre clínicos han demostrado que el metabolismo hepático de 17-AAG por el citocromo P450 conduce a la formación de la 17-amino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AG)[17]. Aunque 17-AG mantiene actividad inhibidora, el metabolismo producido por CYP3A4 probablemente sea la causa de la

farmacocinética variable. Además, la actividad de 17-AAG se potencia por su conversión en la forma de hidroquinona, 17-AAGH_2, por la enzima reductasa NQO1 o DT-diaforasa[17,20]. La expresión polimórfica de ambas de estas enzimas metabólicas puede poseer limitaciones para el uso clínico de 17-AAG entre las poblaciones[5,8,17]. La eficacia de 17-AAG puede reducirse en forma adicional por su asociación con la proteína MDR1 de resistencia a múltiples fármacos o *P*-glucoproteína[17]. Finalmente, 17-AAG está limitado por su escasa solubilidad, formulación compleja y problemática y falta de biodisponibilidad oral. Los intentos por reformular 17-AAG han dado como resultado ensayos clínicos que comenzaron con CNF1010 y una formulación basada en cremáforo (KOS-953) el último de los cuales ha mostrado resultados prometedores durante el ensayo de fase I en pacientes con mieloma refractario con recaída. El US National Cancer Institute and Kosan Biosciences también ha desarrollado un análogo más soluble en agua y potencialmente biodisponible por vía oral 17-AAG, 17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-DMAG o alvespimicina, que se evaluó en ensayos pre-clínicos y clínicos[9]. 17-AAGH_2, también conocido como IPI-504, también ha ingresado en un ensayo clínico como derivado soluble de 17-AAG[21].

[0012] Recientemente se han descrito productos naturales como inhibidores de HSP90. Uno de estos contiene un escalón de resorcinol 3,4-diarilpirazol. Estas moléculas se ejemplificaron a través del Compuesto CCT018159, y análogos CCT0129397/VER-49009 y VER-50589. El tratamiento de las células cancerosas con estos inhibidores de HSP90 dio como resultado inducción de HSP70, desprovisión de proteínas clientes, citostasis y apoptosis[22,23,24,25].

25

[0013] El diseño de fármaco racional fue utilizado por Chiosis *et al,2*[6] para desarrollar una nueva clase de inhibidores de HSP90 con patrón de purina. El primer compuesto que se identificará a partir de esta serie, PU3, unido a HSP90 con moderada afinidad que produce efectos celulares que son característicos de los Inhibidores de HSP90[26]. Una característica importante de PU3 es que es más soluble que 17-AAG; sin embargo, también es significativamente menos patente contra las células que las ansamicinas[26]. Los esfuerzos posteriores se centraron en mejorar la potencia de PU3 y condujeron a la identificación de PU24FCl[27]. Este compuesto exhibió efectos biológicos sobre las células dentro de un rango de concentración de 2-6 μM[27], y también demostró 10-50 veces mayor afinidad por HSP90 a partir de células transformadas comparado con las de los tejidos normales[27]. La administración de PU24FC1 en modelos de xenoinjerto de tumores de mama humanos condujo a actividad anti-tumoral sin toxicidad significativa[27]. Un estudio más reciente ha identificado derivados de 8-arilsulfanil, 8-arilsulfoxil y 8-arilsulfonil adenina de la clase PU que exhibe mayor solubilidad en agua y aproximadamente una potencia de 50 mM en modelos celulares, junto con la actividad terapéutica en modelos de xenoinjerto de tumores humanos[28].

[0014] Se han identificado inhibidores de HSP90 en moléculas pequeñas de productos naturales incluyendo compuestos 2-amino-quinazolin-5-ona (WO2006113498A2) y compuestos 2-amino-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-ona (WO2007041362A1) que se orientan a HSP90 para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades de proliferación celular. Estas moléculas también tienen potencia y similitud con el fármaco razonables.

[0015] La prueba de concepto preclínico provista por las moléculas pequeñas con propiedades razonables similares al medicamento acopiadas con la prueba de concepto clínico para el método de inhibición de la actividad de HSP90 lograda con 17-AAG, ha generado un alto nivel de interés en la industria por desarrollar inhibidores de HSP90 adicionales con mejoradas propiedades símil fármaco que pueden proveer el beneficio terapéutico a pacientes que sufren de estados patológicos relacionados con el plegado de proteínas anormal.

[0016] En el fundamento se hace referencia a las siguientes publicaciones:

1. J.C. Young, V.R. Agashe, K. Siegers and F.U. Hartl, Pathways of chaperone-mediated protein folding in the cytosol, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5 (2004), pp. 781-791.

2. S.D. Westerheide and R.I. Morimoto, Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation, *J. Biol. Chem.* **280** (2005), pp. 33097-33100.

3. L. Whitesell and S.L. Lindquist, HSP90 and the chaperoning of cancer, *Nat. Rev. Cancer* **5** (2005), pp. 761-772.,

4. S.K. Calderwood, M.A. Khaleque, D.B. Sawyer and D.R. Ciocca, Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigénesis, *Trends Biochem. Sci.* **31** (2006), pp. 164-172.

5. M.V. Powers and P. Workman, Targeting of multiple signaling pathways by heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitors, *Endocr. Relat. Cancer* **13** (Suppl. 1) (2006), pp. S125-S135.

27

6. A.J. Macario and Conway de Macario, Sick chaperones, cellular stress, and disease, *N. Engl. J. Med.* **353** (2005), pp. 1489-1501.

7. J.M. Barral, S.A. Broadley, G. Schaffar and F.U. Hartl, Roles of molecular chaperones in protein misfolding diseases, *Semin. Cell Dev. Biol.* **15** (2004), pp. 17-29.

8. S. Sharp and P. Workman, Inhibitors of the HSP90 molecular chaperone: current status, *Adv. Cancer Res.* **95** (2006), pp. 323-348.

9. S. Pacey, U. Banerji, I. Judson and P. Workman, Hsp90 inhibitors in the clinic, *Handbook Exp. Pharmacol.* **172** (2006), pp. 331-358.

10. S.M. Roe, C. Prodromou, R. O'Brien, J.E. Ladbury, P.W. Piper and L.H. Pearl, Structural basis for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and geldanamycin, *J. Med. Chem.* **42** (1999), pp. 260-266.

11. H.J. Kwon, M. Yoshida, K. Abe, S. Horinouchi and T. Beppu, Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotypes of src-transformed fibroblasts, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **56** (1992), pp. 538-539.

12. T.W. Schulte, S. Akinaga, T. Murakata, T. Agatsuma, S. Sugimoto, H. Nakano, Y.S. Lee, B.B. Simen, Y. Argon, S. Felts, D.O. Toft, L.M. Neckers and S.V. Sharma, Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones, *Mol. Endocrinol.* **13** (1999), pp. 1435-1448.

13. Clarke, P.A., Powers, M., and Workman, P. (2006) Inhibition of the molecular chaperone heat shock protein 90 in cancer: consequences for the regulation of survival signaling and induction of cell death. In:

Apoptosis and Cancer Therapy (Debatin, K.-M. and Fulda, S., Eds), pp. 933-959. Wiley-VCH, Weinheim, Germany.

14. C. Prodromou, S.M. Roe, R. O'Brien, J.E. Ladbury, P.W. Piper and L.H. Pearl, Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the Hsp90 molecular chaperone, *Cell* **90** (1997), pp. 65-75.

15. J.G. Supko, R.L. Hickman, M.R. Grever and L. Malspeis, Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **36** (1995), pp. 305-315.

16. R.C. Schnur, M.L. Corman, R.J. Gallaschun, B.A. Cooper, M.F. Dee, J.L. Doty, M.L. Muzzi, J.D. Moyer, C.I. DiOrio and E.G. Barbacci, Inhibition of the oncogene product p185erbB-2 *in vitro* and *in vivo* by geldanamycin and dihydrogeldanamycin derivatives, *J. Med. Chem.* **38** (1995), pp. 3806-3812.

17. L.R. Kelland, S.Y. Sharp, P.M. Rogers, T.G. Myers and P. Workman, DT-Diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demetoxigeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90, *J. Natl. Cancer Inst.* **91** (1999), pp. 1940-1949.

18. U. Banerji, M. Walton, F. Raynaud, R. Grimshaw, L. Kelland, M. Valenti, I. Judson and P. Workman, Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for the heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitor 17-allylamino, 17-demetoxigeldanamycin in human ovarian cancer xenograft models, *Clin. Cancer Res.* **11** (2005), pp. 7023-7032.

19. U. Banerji, A. O'Donnell, M. Scurr, S. Pacey, S. Stapleton, Y. Asad, L. Simmons, A. Maloney, F. Raynaud, M. Campbell, M. Walton, S. Lakhani, S. Kaye, P. Workman and I. Judson, Phase I pharmacokinetic and

pharmacodynamic study of 17-allylamino, 17-demetoxigeldanamycin in patients with advanced malignancies, *J. Clin. Oncol.* **23** (2005), pp. 4152-4161.

20. W. Guo, P. Reigan, D. Siegel, J. Zirrolli, D. Gustafson and D. Ross, Formation of 17-allylamino-demetoxigeldanamycin (17-AAG) hydroquinone by NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1: role of 17-AAG hydroquinone in heat shock protein 90 inhibition, *Cancer Res.* **65** (2005), pp. 10006-10015.

21. J.R. Sydor, E. Normant, C.S. Pien, J.R. Porter, J. Ge, L. Grenier, R.H. Pak, J.A. Ali, M.S. Dembski, J. Hudak, J. Patterson, C. Penders, M. Pink, M.A. Read, J. Sang, C. Woodward, Y. Zhang, D.S. Grayzel, J. Wright, J.A. Barrett, V.J. Palombella, J. Adams and J.K. Tong, Development of 17-allylamino-17-demetoxigeldanamycin hydroquinone hydrochloride (IPI-504), an anti-cancer agent directed against Hsp90, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103** (2006), pp. 17408-17413.

22. K.M. Cheung, T.P. Matthews, K. James, M.G. Rowlands, K.J. Boxall, S.Y. Sharp, A. Maloney, S.M. Roe, C. Prodromou, L.H. Pearl, G.W. Aherne, E. McDonald and P. Workman, The identification, synthesis, protein crystal structure and *in vitro* biochemical evaluation of a new 3,4-diarylpyrazole class of Hsp90 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15** (2005), pp. 3338-3343.

23. S.Y. Sharp, K. Boxall, M. Rowlands, C. Prodromou, S.M. Roe, A. Maloney, M. Powers, P.A. Clarke, G. Box, S. Sanderson, L. Patterson, T.P. Matthews, K.M. Cheung, K. Ball, A. Hayes, F. Raynaud, R. Marais, L. Pearl, S. Eccles, W. Aherne, E. McDonald and P. Workman, *In vitro* biological characterization of a novel, synthetic diaryl pyrazole resorcinol class of heat shock

Protein 90 inhibitors, *Cancer Res.* **67** (2007), pp. 2206-2216.

24. B.W. Dymock, X. Barril, P.A. Brough, J.E. Cansfield, A. Massey, E. McDonald, R.E. Hubbard, A. Surgenor, S.D. Roughley, P. Webb, P. Workman, L. Wright and M.J. Drysdale, Novel, potent small-molecule inhibitors of the molecular chaperone Hsp90 discovered through structure-based design, *J. Med. Chem.* **48** (2005), pp. 4212-4215.

25. S.Y. Sharp, C. Prodromou, K. Boxall, M.V. Powers, J.L. Holmes, G. Box, T.P. Matthews, K.M. Cheung, A. Kalusa, K. James, A. Hayes, A. Hardcastle, B. Dymock, P.A. Brough, X. Barril, J.E. Cansfield, L. Wright, A. Surgenor, N. Foloppe, R.E. Hubbard, W. Aherne, L. Pearl, K. Jones, E. McDonald, F. Raynaud, S. Eccles, M. Drysdale and P. Workman, Inhibition of the heat shock protein 90 molecular chaperone *in vitro* and *in vivo* by novel, synthetic, potent resorcinylic pyrazole/isoxazole amide análogos, *Mol. Cancer Ther.* **6** (2007), pp. 1198-1211.

26. G. Chiosis, M.N. Timaul, B. Lucas, P.N. Munster, F.F. Zheng, L. Sepp-Lorenzino and N. Rosen, A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells, *Chem. Biol.* **8** (2001), pp. 289-299.

27. M. Vilenchik, D. Solit, A. Basso, H. Huezo, B. Lucas, H. He, N. Rosen, C. Spampinato, P. Modrich and G. Chiosis, Targeting wide-range oncogenic transformation via PU24FCl, a specific inhibitor of tumor Hsp90, *Chem. Biol.* **11** (2004), pp. 787-797.

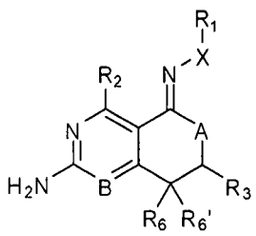
28. H. He, D. Zatorska, J. Kim, J. Aguirre, L. Llauger, Y. She, N. Wu, R.M. Immormino, D.T. Gewirth and G. Chiosis, Identification of potent water soluble

purine-scaffold inhibitors of the heat shock protein 90, *J. Med. Chem.* **49** (2006), pp. 381-390.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

[0017] La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad para inhibir HSP90. La presente invención proporciona, además, artículos de fabricación y kits que comprenden estos compuestos. Además, la invención se refiere a métodos para producir los compuestos de la presente invención, como también intermediarios útiles en dichos métodos.

[0018] En un aspecto, la invención se refiere a compuestos que tienen la fórmula:



o uno de sus tautómeros, estereoisómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en los cuales

A es NR_4 o $CR_5R_{5'}$;

B es CR_7 o N;

X es O, NR_8 o $CR_9R_{9'}$;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}),

tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6})alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi

(C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), alquenilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo,

sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, siempre que $R_{6'}$ esté ausente cuando A es CR_5R_5;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), , sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}),

35

bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), , sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

Provisto que cuando A is $CR_5R_{5'}$, B is N, X is O, R_1 is (C_{1-6})alquilo substituido con al menos dos grupos hidroxilos.

[0019] En otro aspecto, la invención se orienta a sales y polimorfos de los compuestos. En particular *(R,Z)*-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima benzoato Forma A.

[0020] En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de HSP90 de acuerdo con la presente invención como principio activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender en forma opcional 0,001%-100% de uno o más inhibidores de esta invención. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse o co-administrarse por una variedad de vías, incluyendo por ejemplo, vía oral parenteral, intraperitoneana, endovenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, por vía vaginal, intraocular, por administración local (por ejemplo, por catéter o stent), por vía subcutánea, intraadiposa, intraarticular, o intratecal. Las composiciones también pueden administrase o administrarse en forma concomitante en formas de dosificación de liberación lenta.

[0021] En otro aspecto, la invención se refiere a kits y otros artículos de fabricación para el tratamiento de estados patológicos asociados con HSP90. En una realización, el kit comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de HSP90 de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar la enfermedad para la cual

debe administrarse la composición, información sobre conservación, información sobre dosificación y/o instrucciones respecto de cómo administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un envase para contener la composición. El kit puede contener, además, en forma opcional, componentes adicionales, tales como jeringas para administración de la composición. El kit puede comprender la composición en forma individual o en dosis múltiples.

[0022] En otro aspecto, la invención se refiere a artículos de fabricación que comprenden una composición que comprende por lo menos un inhibidor de HSP90 de la presente invención en combinación con materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un envase para contener la composición. El envase puede comprender en forma opcional un rótulo que indique la enfermedad para la cual se administrará la composición, información sobre conservación, información sobre dosificación y/o instrucciones respecto de cómo administrar la composición. El artículo de fabricación también puede comprender en forma opcional componentes adicionales, tales como jeringas para administración de la composición. El artículo de fabricación puede comprender la composición en forma individual o en dosis múltiples.

[0023] Incluso en otro aspecto de la invención se refiere a métodos para preparar compuestos, composiciones, kits, y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, se proporcionan varios esquemas de síntesis en este texto para sintetizar compuestos de acuerdo con la presente invención.

[0024] Incluso en otro aspecto, la invención se refiere a métodos of utilizando los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención.

[0025] En una realización, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para inhibir HSP90.

[0026] En otra realización, los compuestos, composiciones, kits y artículos de fabricación se usan para tratar un estado patológico para el cual HSP90 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico.

[0027] En otra realización, se administra un compuesto a un sujeto en el cual la actividad de HSP90 dentro del sujeto está alterada, con preferencia reducida.

[0028] En otra realización, se administra un profármaco de un compuesto a un sujeto que se convierte en el compuesto *in vivo* que inhibe HSP90.

[0029] En otra realización, se provee un método para inhibir HSP90 que comprende contactar HSP90 con un compuesto de acuerdo con la presente invención.

[0030] En otra realización, se provee un método para inhibir HSP90 que comprende hacer que un compuesto de acuerdo con la presente invención esté presente en un sujeto con el fin de inhibir HSP90 *in vivo*.

[0031] En otra realización, se provee un método para inhibir HSP90 que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* en un segundo compuesto en el cual el segundo compuesto inhibe HSP90 *in vivo*. Se observa que los compuestos de la presente invención pueden ser el primero o el segundo compuestos.

[0032] En otra realización, se provee un método terapéutico que comprende administrar un compuesto de acuerdo con la presente invención.

[0033] En otra realización, un método de tratamiento de una afección en un paciente que se sabe que está mediada por HSP90, o que se conoce que puede tratarse por Inhibidores de HSP90, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

[0034] En otra realización, se proporciona un método para tratar un estado patológico para el cual HSP90 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico, el método comprende: hacer que un compuesto de acuerdo con la presente invención esté presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado patológico.

[0035] En otra realización, se proporciona un método para tratar un estado patológico para el cual HSP90 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico, el método comprende: administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* en un segundo compuesto de manera tal que el segundo compuesto esté presente en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado patológico. Se observa que los compuestos de la presente invención pueden ser el primero o el segundo compuestos.

[0036] En otra realización, se proporciona un método para tratar un estado patológico para el cual HSP90 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico, el método

comprende: administrar un compuesto de acuerdo con la presente invención a un sujeto de manera tal que el compuesto esté presente en el sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado patológico.

[0037] En otra realización, se provee un método para usar un compuesto de acuerdo con la presente invención con el fin de fabricar un medicamento para usar en el tratamiento de un estado patológico que se conoce por estar mediado por HSP90, o que se conoce por ser tratado con el uso de Inhibidores de HSP90.

[0038] Se observa con respecto a todas las realizaciones anteriores que la presente invención pretende abarcar todas las formas ionizadas aceptables desde el punto de vista farmacéutico (*por ej.*, sales) y solvatos (*por ej.*, hidratos) de los compuestos, sin importar si dichas formas ionizadas y solvatos se especifican ya que se conoce muy bien en el arte la administración de agentes farmacéuticos en forma ionizada o forma solvatada. También se observa que salvo que se especifique una estereoquímica particular, la mención de un compuesto pretende abarcar todos los posibles estereoisómeros (*por ej.*, enantiómeros o diasterómeros dependiendo del número de centros quirales), independiente de si el compuesto está presente como isómero individual o una mezcla de isómeros. Además, salvo que se especifique de otro modo, la mención de un compuesto pretende abarcar todas las posibles formas de resonancia y tautómeros. Con respecto a las reivindicaciones, el texto "compuesto que comprende la fórmula," "compuesto que tiene la fórmula" y "compuesto de fórmula" pretende abarcar el compuesto y todas las formas ionizadas aceptables desde el punto de vista farmacéutico y solvatos, todos los posibles estereoisómeros, y todas las posibles formas de

resonancia y tautómeros salvo que se mencione de otro modo en forma específica en la reivindicación particular.

[0039] Se observa, además, que también pueden administrarse profármacos que se alteran *in vivo* y se convierten en un compuesto de acuerdo con la presente invención. Los varios métodos de uso de los compuestos de la presente invención pretenden, sin importar si la administración del profármaco se especifica, abarcar la administración de un profármaco que se convierte *in vivo* en un compuesto de acuerdo con la presente invención. También se observa que ciertos compuestos de la presente invención pueden alterarse *in vivo* antes de la inhibición de HSP90 y de este modo pueden ser en sí mismos profármacos de otro compuesto. Dichos profármacos de otro compuesto pueden o no en sí mismos en forma independiente tener actividad inhibidora de HSP90.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0040] La Figura 1 ilustra la SEC ID NO: 1 y SEC ID NO: 2 mencionada en esta solicitud.

[0041] La Figura 2 ilustra el Difractograma por del polvo por rayos X de (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima benzoato Forma A.

[0042] La Figura 3 ilustra la traza de calorimetría por barrido diferencial y la traza termogravimétrica de (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima benzoato Forma A.

DEFINICIONES

[0043] Salvo que se indique de otro modo, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones tendrán los siguientes significados para los fines de esta solicitud.

[0044] Se observa que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un," "uno", y "el/la" incluyen los referentes en plural salvo que el contexto lo indique claramente de otro modo. Además, las definiciones de términos de química estándar pueden encontrarse en trabajos de referencia, incluyendo Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 5TH ED." Vols. A (2007) y B (2007), Springer Science+Business Media, New York. Además, salvo que se indique de otro modo, los métodos convencionales de espectroscopía de masa, RNM, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la experiencia en el arte son los que se emplean.

[0045] " * " cuando aparece en una estructura quimica, particularmente en radicals, indica el punto de ligazon del radical.

[0046] "Alicíclico" significa un resto que comprende una estructura anular no aromática. Los restos alicíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados con uno, dos o más enlaces dobles o triples. Los restos alicíclicos también pueden comprender en forma opcional heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse u oxidarse en forma opcional y los átomos de azufre pueden oxidarse en forma opcional. Ejemplos de los restos alicíclicos

incluyen, sin carácter limitativo restos con anillos (C_{3-8}) tales como ciclopropilo, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno, y ciclooctadieno.

[0047] "Alifático" significa un resto caracterizado por una disposición de cadena recta o ramificada de átomos de carbono constituyentes y pueden estar saturados o parcialmente insaturados con uno, dos o más enlaces dobles o triples.

[0048] "Alquenilo" significa una cadena de carbono recta o ramificada que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono (-CR=CR'- o -CR=CR'R'', en el cual R, R' y R'' son en forma independiente hidrógeno, o sustituyentes adicionales). Ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, y similares. En realizaciones particulares, "alquenilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_{2-20}), un alquenilo (C_{2-15}), un alquinilo (C_{2-15}), un alquenilo (C_{2-5}) o un alquenilo (C_{2-3}). En forma alternativa, "alquenilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquenilo (C_2), un alquenilo (C_3) o un alquenilo (C_4).

[0049] "Alquenileno" significa una cadena de carbono divalente, recta o ramificada que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono (-CR=CR'-, donde R y R' son en forma independiente hidrógeno, o sustituyentes adicionales). Ejemplos de alquenileno incluyen eten-1,2-diilo, propen-1,3-diilo, metilen-1,1-diilo, y similares. En realizaciones particulares, "alquenileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un

alquenileno (C_{2-20}), un alquenileno (C_{2-15}), un alquenileno (C_{2-10}), un alquenileno (C_{2-5}) o un alquenileno (C_{2-3}). En forma alternativa, "alquenileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser alquenileno (C_2), un alquenileno (C_3) o un alquenileno (C4).

[0050] "Alcoxi" significa un resto oxígeno que tiene un sustituyente alquilo adicional. Los grupos alcoxi de la presente invención pueden sustituirse en forma opcional.

[0051] "Alquilo" representado por sí mismo significa un radical alifático, saturado o insaturado, recto o ramificado que tiene una cadena de átomos de carbono, en forma opcional con uno o más de los átomos de carbono reemplazados con oxígeno (Ver "oxaalquilo"), un grupo carbonilo (Ver "oxoalquilo"), azufre (Ver "tioalquilo"), y/o nitrógeno (Ver "azaalquilo"). Alquilo (C_X) y alquilo (C_{X-Y}) se usan normalmente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilo (C_{1-6}) incluye alquilos que tienen una cadena de entre 1 y 6 carbonos (*por ej.*, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y similares). Alquilo representado junto con otro radical (*por ej.*, como en arilalquilo, heteroarilalquilo y similares) significa un radical alifático divalente saturado o insaturado, recto o ramificado que tiene el número de átomos indicado o donde no se indican átomos significa un enlace (*por ej.*, aril (C_{6-10}) alquilo (C_{1-3}) incluye, bencilo, fenetilo, 1-phenyletilo, 3-fenilpropilo, 2-tienilmetilo, 2-pyridinilmetilo y similares). En realizaciones particulares, "alquilo," ya sea solo o representado junto

con otro radical, puede ser un alquilo (C_{1-20}), un alquilo (C_{1-15}), un alquilo (C_{1-10}), un alquilo (C_{1-5}) o un alquilo (C_{1-3}). En forma alternativa, "alquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilo (C1?), un alquilo (C_2) o un alquilo (C_3).

[0052] "Alquileno", salvo que se indique de otro modo, significa un radical alifático divalente, saturado o insaturado, recto o ramificado. alquileno (C_X) y alquileno (C_{X-Y}) se usan normalmente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquileno (C_{1-6}) incluye metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), trimetileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), tetrametileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 2-butenylene ($-CH_2CH=CHCH_2-$), 2-metiltetrametileno ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$), pentametileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) y similares. En realizaciones particulares, "alquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C_{1-20}), un alquileno (C_{1-15}), un alquileno (C_{1-10}), un alquileno (C_{1-5}) o un alquileno (C_{1-3}). En forma alternativa, "alquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquileno (C1?), un alquileno (C_2) o un alquileno (C_3).

[0053] "Alquilideno" significa un radical alifático, saturado o insaturado, recto o ramificado conectado a la molécula progenitora por un enlace doble. el alquilideno (C_X) y alquilideno (C_{X-Y}) se usan normalmente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, (C_{1-6})alquilideno incluye metileno ($=CH_2$), etilideno ($=CHCH_3$), isopropilideno ($=C(CH_3)_2$), propilideno ($=CHCH_2CH_3$), alilideno ($=CH-CH=CH_2$), y similares. En realizaciones particulares, "alquilideno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_{1-20}), un alquilideno (C_{1-15}), un alquilideno

(C_{1-10}), un alquilideno (C_{1-5}) o un alquilideno (C_{1-3}). En forma alternativa, "alquilideno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquilideno (C_1), un alquilideno (C_2) o un alquilideno (C_3).

[0054] "Alquinilo" significa una cadena de carbono recta o ramificada que contiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono (-C≡C- o -C≡CR, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional). Ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propargilo, 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo y similares. En realizaciones particulares, "alquinilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C_{2-20}), un alquinilo (C_{2-15}), un alquinilo (C_{2-10}), un alquinilo (C_{2-5}) o un alquinilo (C_{2-3}). En forma alternativa, "alquinilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinilo (C_2), un alquinilo (C_3) o alquinilo (C_4).

[0055] "Alquinileno" significa una cadena de carbono divalente, recta o ramificada que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono (-CR≡CR'-, donde R y R' son en forma independiente hidrógeno, o sustituyentes adicionales). Ejemplos de alquinileno incluyen etin-1,2-diilo, propin-1,3-diilo, y similares. En realizaciones particulares, "alquinileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_{2-20}), un alquinileno (C_{2-15}), un alquinileno (C_{2-10}), un alquinileno (C_{2-5}) o un alquinileno (C_{2-3}). En forma alternativa, "alquinileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un alquinileno (C_2), un alquinileno (C_3) o un alquinileno (C_4).

[0056] "Amido" significa el radical -C(=O)-NR-, -C(=O)-NRR', -NR-C(=O)- y/o -NR-C(=O)R', en el cual cada R

y R' son en forma independiente hidrógeno, o un sustituyente adicional.

[0057] "Amino" significa un resto nitrógeno que tiene dos sustituyentes adicionales donde, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, o carbono está unido al nitrógeno. Por ejemplo, los grupos amino representativos incluyen $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -NH(alquilo (C_{1-10})), -N(alquilo (C_{1-10}))$_2$, -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -N(aril)$_2$, -N(heteroaril)$_2$, y similares. En forma opcional, los dos sustituyentes junto con el nitrógeno pueden formar también un anillo. Salvo que se indique de otro modo, los compuestos de la invención que contienen los restos amino pueden incluir sus derivados protegidos. Los grupos protectores apropiados para restos amino incluyen acetilo, *ter*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares.

[0058] "Animal" incluye humanos, mamíferos no humanos (*por ej.*, perros, gatos, conejos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y no mamíferos (*por ej.*, aves, y similares).

[0059] "Aromático" significa un resto en el cual los átomos constituyentes conforman un sistema anular insaturado, todos los átomos en el anillo son sp^2 hibridados y el número total de electrones pi es igual a 4n+2. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos del anillo son sólo átomos de carbono o pueden incluir átomos de carbono o no carbónicos (Ver "heteroarilo").

[0060] "Arilo" significa un sistema anular monocíclico o policíclico en el cual cada anillo es aromático o cuando está fusionado con uno o más anillos forma un sistema anular aromático. Si uno o más átomos del anillo no es carbono (*por ej.*, N, S), el arilo es un heteroarilo. arilo (C_X) y arilo (C_{X-Y}) se usan normalmente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el anillo. En

realizaciones particulares, "arilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_{3-14}), un arilo (C_{3-10}), un arilo (C_{3-7}), un arilo (C_{8-10}) o un arilo (C_{5-7}). En forma alternativa, "arilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un arilo (C_5), un arilo (C_6), un arilo (C_7), un arilo (C_8), un arilo (C_9) o un arilo (C_{10}).

[0061] "Azaalquilo" significa un alquilo, como se definió con anterioridad, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena alquilo están reemplazados con átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos (-NR- o -NRR', donde R y R' son en forma independiente hidrógeno, o sustituyentes adicionales). Por ejemplo, azaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de nitrógeno.

[0062] "Bicicloalquilo" significa un sistema anular bicíclico espiro o en puente, fusionado, saturado o parcialmente saturado. En realizaciones particulares, "bicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_{4-15}), bicicloalquilo (C_{4-10}), un bicicloalquilo (C_{6-10}) o un bicicloalquilo (C_{8-10}). En forma alternativa, "bicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloalquilo (C_8), un bicicloalquilo (C_9) o un bicicloalquilo (C_{10}).

[0063] "Bicicloarilo" significa un sistema anular bicíclico fusionado, espiro o en puente en el cual por lo menos uno de los anillos que comprenden el sistema es aromático. bicicloalquilo (C_X) y (Bicicloalquilo (C_{X-Y}) se usan normalmente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el sistema anular bicíclico y directamente unidos al anillo. En realizaciones

particulares, "bicicloarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C4-1_5), un bicicloarilo (C_{4-10}), un bicicloarilo (C_{6-10}) o un bicicloarilo (C_{8-10}). En forma alternativa, "bicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un bicicloarilo (C_8), un bicicloarilo (C_9) o un bicicloarilo (C_{10}).

[0064] "Anillo en puente" y "anillo con puente" como se usan aquí se refieren a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica o policíclica donde dos átomos del anillo que son comunes a ambos anillos no están directamente unidos entre sí. Ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que tienen un anillo en puente incluyen borneol, norbornano, 7-oxabiciclo[2,2,1]heptano, y similares. Uno o ambos anillos del sistema bicíclico también pueden comprender heteroátomos.

[0065] "Carbamoilo" significa el radical -OC(O)NRR', donde R y R' son en forma independiente hidrógeno, o sustituyentes adicionales.

[0066] "Carbociclo" significa un anillo que consiste en átomos de carbono.

[0067] "Carbonilo" significa el radical -C(=O)- y/o -C(=O)R, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional. Se observa que el radical carbonilo puede sustituirse en forma adicional con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos carbonilo incluyendo ácidos, haluros ácidos, aldehídos, amidas, ésteres, y cetonas.

[0068] "Carboxi" significa el radical -C(=O)-O- y/o -C(=O)-OR, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional. Se observa que compuestos de la invención que

50

contienen restos carboxi pueden incluir sus derivados protegidos, *es decir*, donde el oxígeno está sustituido con un grupo protector. Los restos carboxi apropiados de los grupos protectores incluyen bencilo, *ter*-butilo, y similares.

[0069] "Ciano" significa el radical -CN.

[0070] "Cicloalquilo" significa un sistema anular no aromático, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico. cicloalquilo (C_X) y cicloalquilo (C_{X-Y}) se usan normalmente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el sistema anular. Por ejemplo, cicloalquilo (C_{3-10}) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, biciclo[2,2,2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobiciclo[2,2,1]hept-1-ilo, y similares. En realizaciones particulares, "cicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo ($C3-1_4$), un cicloalquilo (C_{3-10}), un cicloalquilo (C_{3-7}), un cicloalquilo (C_{8-10}) o un cicloalquilo (C_{5-7}). En forma alternativa, "cicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquilo (C_5), un cicloalquilo (C_6), un cicloalquilo (C_7), un cicloalquilo (C_8), un cicloalquilo (C_9) o un cicloalquilo (C_{10}).

[0071] "Cicloalquileno" significa un sistema anular divalente, saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico o policíclico. cicloalquileno (C_X) y cicloalquileno (C_{X-Y}) se usan normalmente donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el sistema anular. En realizaciones particulares, "cicloalquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede

51

ser un cicloalquileno (C_{3-14}), un cicloalquileno (C_{3-10}), un cicloalquileno (C_{3-7}), un cicloalquileno (C_{8-10}) o un cicloalquileno (C_{5-7}). En forma alternativa, "cicloalquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un cicloalquileno (C_5), un cicloalquileno (C_6), un cicloalquileno (C_7), un cicloalquileno (C_8), un cicloalquileno (C_9) o un cicloalquileno (C_{10}).

[0072] "Enfermedad" específicamente incluye cualquier afección no saludable de un animal o parte del mismo e incluye una afección no saludable que pueda encontrar su causa, o incidente, en terapia médica o veterinaria, aplicada a ese animal, *es decir*, los "efectos colaterales" de dicho tratamiento.

[0073] "EC_{50}" significa la concentración en moles de un agonista que produce el 50% del efecto máximo posible de ese agonista. La acción del agonista puede ser estimulatoria o inhibitoria.

[0074] "Anillo fusionado" como se usa aquí se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que tiene una estructura bicíclica donde los átomos del anillo que son comunes a ambos anillos están directamente unidos entre sí. Ejemplos no exclusivos de anillos fusionados comunes incluyen decaling, naftaleno, antraceno, fenantreno, indol, furano, benzofurano, quinolina, y similares. Los compuestos que tienen sistemas anulares fusionados pueden ser saturados, parcialmente saturados, carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos, y similares.

[0075] "Halo" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

[0076] "Heteroalquilo" significa alquilo, como se define en esta solicitud, siempre que uno o más de los átomos

52

dentro de la cadena alquilo sea un heteroátomo. En realizaciones particulares, "heteroalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero alquilo (C_{1-20}), un hetero alquilo (C_{1-15}), un heteroalquilo (C_{1-10}), un hetero alquilo (C_{1-5}), un heteroalquilo (C_{1-3}) o un heteroalquilo (C_{1-2}). En forma alternativa, "heteroalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero alquilo (C_1), un heteroalquilo (C_2) o a heteroalquilo (C_3).

[0077] "Heteroarilo" significa un grupo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico en el cual por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo y los átomos del anillo restantes son carbonos. Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, sin carácter limitativo, grupos aromáticos cíclicos que tienen cinco o seis átomos del anillo, donde por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo y los demás átomos del anillo son carbonos. Los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse en forma opcional y los átomos de azufre pueden oxidarse en forma opcional. Los grupos heteroarilo de esta invención incluyen, sin carácter limitativo, aquellos derivados de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol y tetrazol. "Heteroarilo" también incluye, sin carácter limitativo, anillos bicíclicos o tricíclicos, donde el anillo heteroarilo está fusionado a uno o dos anillos seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en un anillo arilo, anillo cicloalquilo, un anillo cicloalquenilo, y otro heteroarilo monocíclico o un anillo heterocicloalquilo. Estos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos incluyen, sin carácter

53

limitativo, aquellos derivados de benzo[*b*]furano, benzo[b]tiofeno, bencimidazol, imidazo[4,5-*c*]piridina, quinazolina, tieno[2,3-*c*]piridina, tieno[3,2-*b*]piridina, tieno[2,3-*b*]piridina, indolizina, imidazo[1,2*a*]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5-*a*]piridina, pirazolo[1,5-*a*]piridina, imidazo[1,2-*a*]pirimidina, imidazo[1,2-*c*]pirimidina, imidazo[1,5-*a*]pirimidina, imidazo[1,5-*c*]pirimidina, pirrolo[2,3-*b*]piridina, pirrolo[2,3-*c*]piridina, pirrolo[3,2-*c*]piridina, pirrolo[3,2-*b*]piridina, pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, pirrolo[3,2-*d*]pirimidina, pirrolo[2,3-*b*]pirazina, pirazolo[1,5-*a*]piridina, pirrolo[1,2-*b*]piridazina, pirrolo[1,2-*c*]pirimidina, pirrolo[1,2-*a*]pirimidina, pirrolo[1,2-*a*]pirazina, triazo[1,5-*a*]piridina, pteridina, purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-*hi*]indol, indolizina, pirido[1,2-*a*]indol y 2(*1H*)-piridinona. Los anillos heteroarilo bicíclicos o tricíclicos pueden unirse a la molécula progenitora a través de cualquier grupo heteroarilo mismo o el grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo al cual está fusionado. Los grupos heteroarilo de esta invención pueden estar sustituidos o no sustituidos. En realizaciones particulares, "heteroarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero arilo (C_{1-13}), un hetero arilo (C_{2-13}), un hetero arilo (C_{2-6}), un heteroarilo (C_{3-9}) o un heteroarilo (C_{5-9}). En forma alternativa, "heteroarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero arilo (C_3), un hetero arilo

54

(C_4), un heteroarilo (C_5), un hetero arilo (C_6), un hetero arilo (C_7), un hetero arilo (C_8) o un hetero arilo (C_9).

[0078] "Heteroátomo" se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Los ejemplos particulares de heteroátomos incluyen, sin carácter limitativo, nitrógeno, oxígeno, y azufre.

[0079] "Resto heteroatómico" incluye un resto en el cual el átomo por el cual el resto se adjunta no es un carbono. Ejemplos de restos heteroatómicos incluyen -NR-, $-N^+(O^-)=$, -O-, -S- o $-S(O)_2-$, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional.

[0080] "Heterobicicloalquilo" significa bicicloalquilo, como se define en esta Solicitud, siempre que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, hetero bicicloalquilo (C_{9-12}) como se usa en esta solicitud incluye, sin carácter limitativo, 3-aza-biciclo[4,1,0]hept-3-ilo, 2-aza-biciclo[3,1,0]hex-2-ilo, 3-aza-biciclo[3,1,0]hex-3-ilo, y similares. En realizaciones particulares, "heterobicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero bicicloalquilo (C_{1-14}), un hetero bicicloalquilo (C_{4-14}), un hetero bicicloalquilo (C_{4-9}) o un hetero bicicloalquilo (C_{5-9}). En forma alternativa, "heterobicicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero bicicloalquilo (C_5), hetero bicicloalquilo (C_6), hetero bicicloalquilo (C_7), hetero bicicloalquilo (C_8) o un hetero bicicloalquilo (C_9).

[0081] "Heterobicicloarilo" significa bicicloarilo, como se define en esta Solicitud, siempre que uno o más de los átomos dentro del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, hetero bicicloarilo (C_{4-12}) como se usa en esta solicitud incluye, sin carácter limitativo, 2-amino-

55

4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-ilo, tetrahidroisoquinolinilo, y similares. En realizaciones particulares, "heterobicicloarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero bicicloarilo (C_{1-14}), un hetero bicicloarilo (C_{4-14}), un hetero bicicloarilo (C_{4-9}) o un hetero bicicloarilo (C_{5-9}). En forma alternativa, "heterobicicloarilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero bicicloarilo (C_5), hetero bicicloarilo (C_6), hetero bicicloarilo (C_7), hetero bicicloarilo (C_8) o un hetero bicicloarilo (C_9).

[0082] "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta Solicitud, siempre que uno o más de los átomos que forman el anillo sea un heteroátomo seleccionado, en forma independiente de N, O, o S. Ejemplos no exclusivos de heterocicloalquilo incluyen piperidilo, 4-morpholilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolizinilo, 1,4-diazaperhidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo y similares. En realizaciones particulares, "heterocicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero cicloalquilo (C_{1-13}), un hetero cicloalquilo (C_{1-9}), un hetero cicloalquilo (C_{1-6}), un hetero cicloalquilo (C_{5-9}) o un hetero cicloalquilo ($C2-_6$). En forma alternativa, "heterocicloalquilo," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero cicloalquilo (C_2), un hetero cicloalquilo (C_3), un hetero cicloalquilo (C_4), un heterocicloalquilo (C_5), un hetero cicloalquilo (C_6), hetero cicloalquilo (C_7), hetero cicloalquilo (C_8) o un hetero cicloalquilo (C_9).

[0083] "Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, como se define en esta Solicitud, siempre que uno o más de los átomos de carbono miembros del anillo esté

56

reemplazado por un heteroátomo. En realizaciones particulares, "heterocicloalquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero cicloalquileno (C_{1-13}), un hetero cicloalquileno (C_{1-9}), un hetero cicloalquileno (C_{1-6}), un hetero cicloalquileno (C_{5-9}) o un hetero cicloalquileno ($C2-_6$). En forma alternativa, "heterocicloalquileno," ya sea solo o representado junto con otro radical, puede ser un hetero cicloalquileno (C_2), un hetero cicloalquileno (C_3), un hetero cicloalquileno (C_4), un hetero cicloalquileno (C_5), un hetero cicloalquileno (C_6), hetero cicloalquileno (C_7), hetero cicloalquileno (C_8) o un hetero cicloalquileno (C_9).

[0084] "Hidroxi" significa el radical -OH.

[0085] "IC_{50}" significa la concentración molar de un inhibidor que produce el 50% de inhibición de la enzima blanco.

[0086] "Imino" significa el radical -CR(=NR') y/o -C(=NR')-, donde R y R' son en forma independiente hidrógeno, o un sustituyente adicional.

[0087] "Derivado de iminocetona" significa un derivado que comprende el resto -C(NR)-, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional.

[0088] "Isómeros" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero difieren en su naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros." Los estereoisómeros que no son imágenes espejo de otra se denominan "diasterómeros" y los estereoisómeros que son imágenes espejo que no se superponen se denominan

57

"enantiómeros" o en ocasiones "isómeros ópticos." Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un "centro quiral." Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de las dos formas enantioméricas se denomina "mezcla racémica." Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantioméricos, donde *n* es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diasterómero individual o bien como una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diasteromérica." Cuando un centro quiral está presente, un diasterómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y se describen por las normas de secuenciación *R*- y *S*- de Cahn, Ingold y Prelog. Las convenciones para la nomenclatura estereoquímica, métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen muy bien en el arte (*por ej.*, ver "Advanced Organic Chemistry", 5th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 2001).

[0089] "Grupo saliente" significa el grupo con el significado asociado convencionalmente con éste en la química de síntesis orgánica, *es decir*, un átomo o grupo que puede desplazarse en condiciones de reacción (*por ej.*, alquilación). Ejemplos de grupos salientes incluyen, sin carácter limitativo, halo (*por ej.*, F, Cl, Br y I), alquilo (*por ej.*, metilo y etilo) y sulfoniloxi (*por ej.*, mesiloxi, etansulfoniloxi, bencensulfoniloxi y

58

tosiloxi), tiometilo, tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, tetrahalofosfoxi, benciloxi, isopropiloxi, aciloxi, y similares.

[0090] "Ligadura" se refiere a un radical divalente que liga juntos dos restos. Una "ligadura que provee separación del átomo X" entre dos restos adicionales significa que la cadena de átomos que unen directamente los dos otros restos es de X átomos de longitud. Cuando se da X como rango (*ej.*, X_1-X_2), entonces la cadena de átomos es de por lo menos X_1 y no más de X_2 átomos de longitud. Se entiende que la cadena de átomos puede formarse a partir de una combinación de átomos incluyendo, por ejemplo, átomos de carbono, nitrógeno, azufre y oxígeno. Además, cada átomo puede estar unido en forma opcional a uno o más sustituyentes, como lo permitan las valencias. Además, la cadena de átomos puede formar parte de un anillo. En consecuencia, en una realización, un esto que brinda X separación de átomos entre dos restos adicionales (R y R') puede representarse por R-$(L)_X$-R' donde cada L se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en CR''R''', NR'''', O, S, CO, CS, C=NR'''''', SO, SO_2, y similares, donde cualquiera de dos o más R'', R''', R'''' y R'''''' pueden tomarse juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[0091] "Nitro" significa el radical $-NO_2$.

[0092] "Oxaalquilo" significa un alquilo, como se definió con anterioridad, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados con átomos de oxígeno (-O- o -OR, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional). Por ejemplo, un oxaalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de oxígeno.

59

[0093] "Oxoalquilo" significa un alquilo, como se definió con anterioridad, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados con grupos carbonilo (-C(=O)- o -C(=O)-R, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional). El grupo carbonilo puede ser un aldehído, cetona, éster, amida, ácido o haluro ácido. Por ejemplo, un oxoalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende 1 y 10 átomos de carbono y uno o más grupos carbonilo.

[0094] "Oxi" significa el radical -O- o -OR, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional. En consecuencia, se observa que el radical oxi puede sustituirse en forma adicional con una variedad de sustituyentes para formar grupos oxi diferentes incluyendo hidroxi, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi o carboniloxi.

[0095] "Aceptable desde el punto de vista farmacéutico" significa lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable e incluye lo que es aceptable para uso veterinario como también para uso farmacéutico humano.

[0096] "Sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" significa sales de los compuestos de la presente invención que son aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como se definió con anterioridad, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen sales de adición con ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentansulfónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido

60

succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalenesulfónico, ácido *p*-toluenesulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2,2,2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenobis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

[0097] Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico también incluyen sales de adición con bases que pueden formarse cuando los patrones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de aluminio e hidróxido de calcio. Las bases orgánicas apropiadas incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares.

[0098] "Anillo policíclico" incluye anillos bicíclicos y multicíclicos. Los anillos individuales que comprenden al anillo policíclico pueden ser anillos fusionados, espiro o en puente.

[0099] "Profármaco" significa un compuesto que puede convertirse *in vivo* metabólicamente, en un inhibidor de acuerdo con la presente invención. El profármaco en sí mismo puede o no también tener actividad con respecto a

61

una proteína blanco determinada. Por ejemplo, un compuesto que comprende un grupo hidroxi puede administrarse como un éster que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el compuesto hidroxi. Los ésteres apropiados que pueden convertirse *in vivo* en compuestos hidroxi incluyen acetatos, citratos, lactatos, fosfatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluoiltartratos, metansulfonatos, etansulfonatos, bencensulfonatos, *p*-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos, y similares. De manera similar, un compuesto que comprende un grupo amina puede administrarse como una que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el compuesto amina.

[00100] "Derivados protegidos" significa derivados de inhibidores en los cuales un sitio reactivo o sitios se bloquean con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o en sí mismos pueden ser activos como inhibidores. Un listado comprensible de grupos protectores apropiados puede encontrarse en P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "*Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th edition, John Wiley & Sons, Inc. 2007.

[00101] "Anillo" y "sistema anular" significa un sistema carbocíclico o heterocíclico e incluye sistemas aromáticos y no aromáticos. Este sistema puede ser monocíclico, bicíclico o policíclico. Además, para los sistemas bicíclicos o policíclicos, los anillos individuales que comprenden el anillo policíclico pueden ser anillos fusionados, espiro o en puente.

[00102] "Sujeto" y "paciente" incluye humanos, mamíferos no humanos (*por ej.*, perros, gatos, conejos, ganado,

caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos, y similares) y no mamíferos (*por ej.*, aves, y similares).

[00100] "Sustituido o no sustituido" significa que un resto determinado puede estar formado sólo por sustituyentes hidrógeno, a través de las valencias disponibles (no sustituido) o puede comprender, además uno o más sustituyentes que no son hidrógeno, a través de las valencias disponibles (sustituido) que no se especifican de otro modo por el nombre de un resto dado. Por ejemplo, isopropilo es un ejemplo de un resto etileno que está sustituido por $-CH_3$. En general, un sustituyente no hidrógeno, puede ser cualquier sustituyente que puede estar unido a un átomo de un seto dado que se especifica por ser sustituyente. Ejemplos de sustituyentes incluyen, sin carácter limitativo, restos aldehído, alicíclico, alifático, alquilo (C_{1-10}), alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromático, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoilo, carbociclilo, carboxilo, grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileno, ester, halo, heterobicicloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicicloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxi, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquilo, y oxoalquilo, cada uno de los cuales puede, además, en forma opcional, estar sustituido o no sustituido. En una realización particular, ejemplos de sustituyentes incluyen, sin carácter limitativo, hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}),

sulfinilalquilo (C_{1-10}), (C_{1-10})azaalquilo, iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo. Además, el sustituyente mismo está, en forma opcional, sustituido por un sustituyente particular. En una realización particular, ejemplos del sustituyente adicional incluyen, sin carácter limitativo, hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), (C_{1-10})azaalquilo, iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo.

[00101] "Sulfinilo" significa el radical -SO- y/o -SO-R, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional. Se observa que el radical sulfinilo puede sustituirse en forma adicional con una variedad de sustituyentes para

64

formar diferentes grupos sulfinilo incluyendo ácidos sulfínicos, sulfinamidas, sulfinil ésteres, y sulfóxidos.

[00102] "Sulfonilo" significa el radical $-SO_2-$ y/o $-SO_2-R$, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional. Se observa que el radical sulfonilo puede sustituirse en forma adicional con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfonilo incluyendo ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato, y sulfonas.

[00103] "Cantidad efectiva para uso terapéutico" significa aquella cantidad que, cuando se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad.

[00104] "Tio" denota el reemplazo de un oxígeno por un azufre e incluye, sin carácter limitativo, grupos que contienen -SR, -S- y =S.

[00105] "Tioalquilo" significa un alquilo, como se definió con anterioridad, excepto donde uno o más de los átomos de carbono que forman la cadena de alquilo están reemplazados con átomos de azufre (-S- o -S-R, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional). Por ejemplo, un tioalquilo (C_{1-10}) se refiere a una cadena que comprende 1 y 10 carbonos y uno o más átomos de azufre.

[00106] "Tiocarbonilo" significa el radical -C(=S)- y/o -C(=S)-R, donde R es hidrógeno, o un sustituyente adicional. Se observa que el radical tiocarbonilo puede sustituirse en forma adicional con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos tiocarbonilo incluyendo tioácidos, tioamidas, tioésteres, y tiocetonas.

[00107] "Tratamiento" o "tratar" significa cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

(1) evitar que ocurra la enfermedad en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad en un animal que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (*es decir*, detiene el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), o

(3) aliviar la enfermedad en un animal que experimenta o demora la patología o sintomatología de la enfermedad (*es decir*, revierte la patología y/o sintomatología).

[00108] Se observa con respecto a la totalidad de las definiciones provistas que las definiciones deben interpretarse como de final abierto en el sentido que pueden incluirse sustituyentes adicionales más allá de los especificados. De este modo, un alquilo C_1 indica que hay un átomo de carbono pero no indica cuáles son los sustituyentes en el átomo de carbono. Por lo tanto, un alquilo (C_1) comprende metilo (*es decir*, $-CH_3$) como también -CRR'R'' donde R, R', y R'' pueden ser, en forma independiente, hidrógeno, o un sustituyente adicional en el cual el átomo unido al carbono es un heteroátomo o ciano. De este modo, CF_3, CH_2OH y CH_2CN, por ejemplo, son todos alquilos (C_1). De manera similar, los términos tales como alquilamino y similares comprenden dialquilamino y similares.

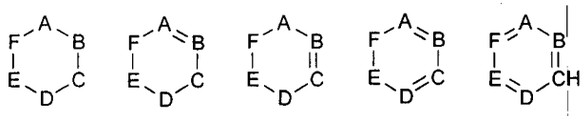
[00109] Un compuesto que tiene una fórmula que está representada con un enlace punteado pretende incluir las

66

fórmulas que en forma opcional tienen cero, uno o más enlaces dobles, como se ejemplifica a continuación:



representa



, etc.

[00110] Además, los átomos que conforman los compuestos de la presente invención pretenden incluir todas las formas isotópicas de dichos átomos. Los isótopos, como se usa aquí, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitaciones, los isótopos de hidrógeno, incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

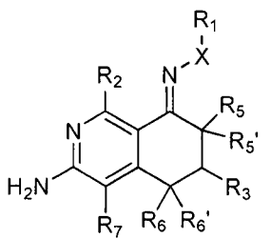
[00111] La presente invención se refiere a compuestos que pueden usarse para inhibir la HSP90. La presente invención se refiere, además, a composiciones farmacéuticas, kits y artículos de fabricación que comprenden dichos compuestos. Además, la presente invención se refiere a métodos e intermediarios útiles para producir los compuestos. Además, la presente invención se refiere a métodos de uso de dichos compuestos. Se observa que los compuestos de la presente invención también poseen actividad para otros miembros de la misma familia de proteínas y de este modo pueden utilizarse para abordar estados patológicos asociados con estos otros miembros de la familia.

67

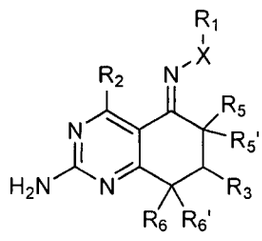
[00112] Se observa que los compuestos de la presente invención también pueden poseer actividad inhibidora de otros miembros de la familia de HSP y de este modo pueden usarse para abordar estados patológicos asociados con estos miembros de la familia.

Compuesto de la invención

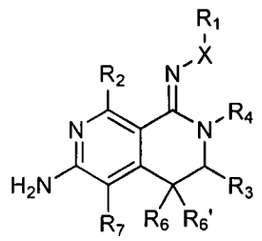
[00113] En uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de HSP90. En otra realización, los inhibidores de HSP90 de la presente invención es de una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



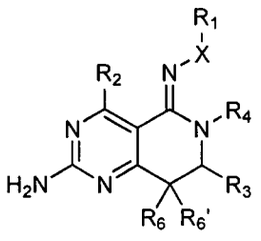
I



II



III



IV

o uno de sus tautómeros, estereoisómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en el cual

X es O, NR_8 o $CR_9R_{9'}$;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo

68

(C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6})alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), alquenilo (C1-10), haloalquilo (C_{1-10}),

69

hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}),

70

sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, siempre que $R_{6'}$ esté ausente cando A es $CR_5R_{5'}$;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), , sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo

71

(C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

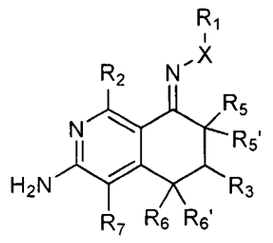
R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

siempre que para la Fórmula II, cuando X es O, R_1 es alquilo (C_{1-6}) que está sustituido con por lo menos dos grupos hidroxilo.

[00114] En otra realización, los compuestos de la invención consisten en la fórmula:

72



I

o uno de sus tautómeros, estereoisómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en el cual

X es O, NR_8 o $CR_9R_{9'}$;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo,

oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), alquenilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente of hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), , sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}),

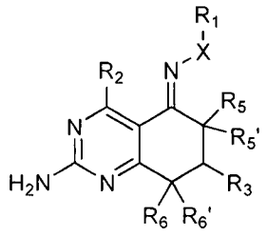
75

arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), , sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00115] En otra realización, los compuestos de la invención consisten en la fórmula



II

o uno de sus tautómeros, estereoisómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en el cual

X es O, NR_8 o $CR_9R_{9'}$;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido;

77

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), alquenilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo

78

(C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

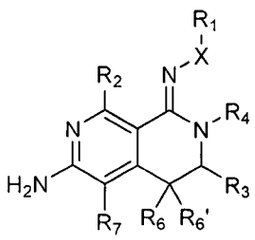
R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), , sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}),

cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido,

siempre que cuando X es O, R_1 es alquilo (C_{1-6}), sustituido con por lo menos dos grupos hidroxilo.

[00116] En otra realización, los compuestos de la invención que tienen la fórmula:



III

o uno de sus tautómeros, estereoisómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en el cual

X es O, NR_8 o $CR_9R_{9'}$;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), alquenilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil

81

(C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), alquenilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})

82

alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

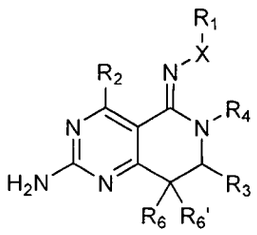
R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, siempre que $R_{6'}$ esté ausente cando A es $CR_5R_{5'}$;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), , sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), , sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00117] En otra realización, los compuestos de la invención consisten en la fórmula:



IV

84

o uno de sus tautómeros, estereoisómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en el cual

X es O, NR_8 o $CR_9R_{9'}$;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil

85

(C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), alquenilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12})

86

alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

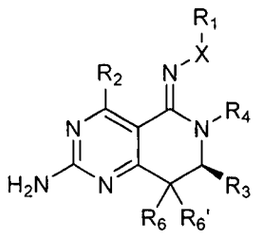
R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), , sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

87

R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00118] En otra realización, los compuestos de la invención consisten en la fórmula:



IVa

o uno de sus tautómeros, estereoisómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en el cual

X es O, NR_8 o $CR_9R_{9'}$;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}),

88

hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino,

89

alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), alquenilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}),

sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), , sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo

91

(C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

X

[00119] En una variación de las realizaciones anteriores de los compuestos de la invención, X es O.

[00120] En otra variación, X es NR_8, donde R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00121] Incluso en otra variación, X es NR_8 donde R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilalquilo, alquilo, aminoalquilo, y alcoxialquilo.

[00122] Incluso en otra variación, X es NR_8 donde R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, (C_{1-3})alquilo, y hidroxi(C_{1-3})alquilo.

[00123] Incluso en otra variación, X es NH.

[00124] Incluso en otra variación, X es $CR_9R_{9'}$ donde R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma individual del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00125] Incluso en otra variación, X es $CR_9R_{9'}$ donde R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del

92

grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, (C_{1-3})alquilo, hidroxi(C_{1-3})alquilo, (C_{1-3})alcoxi, amino, arilo y heteroarilo.

[00126] Incluso en otra variación, X es $CR_9R_{9'}$ donde uno de R_9 y $R_{9'}$ es en forma independiente hidrógeno.

[00127] Incluso en otra variación, X es CH_2.

R_1

[00128] En una variación de las realizaciones anteriores y variaciones de los compuestos de la invención, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), heteroalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), iminoalquilo (C_{1-6}), carbonilalquilo (C_{1-6}), sulfonilalquilo (C_{1-6}), sulfinilalquilo (C_{1-6}), carbonilaminoalquilo (C_{1-6}), tiocarbonilalquilo (C_{1-6}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-6}), aminocarbonilalquilo (C_{1-6}), aminosulfonilalquilo (C_{1-6}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilamino (C_{1-6})alquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C3-6?) alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil (C3-5?) alquilo (C_{1-6}), aril (C_{4-6}) alquilo (C_{1-6}), y heteroaril (C_{1-5}) alquilo (C_{1-6}), cada uno no sustituido o sustituido.

[00129] En otra variación, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), heteroalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), iminoalquilo (C_{1-6}), carbonilalquilo (C_{1-6}), carbonilaminoalquilo (C_{1-6}), tiocarbonilalquilo (C_{1-6}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-6}), aminocarbonilalquilo (C_{1-6}), alquilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C3-6?) alquilo (C_{1-6}),

heterocicloalquil (C3-5?) alquilo (C_{1-6}), aril (C_{4-6}) alquilo (C_{1-6}), y heteroaril (C_{1-5}) alquilo (C_{1-6}), cada uno no sustituido o sustituido.

[00130] En otra variación, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C1-6), haloalquilo (C1-6), heteroalquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-6), alcoxialquilo (C1-6), aminoalquilo (C1-6), carbonilaminoalquilo (C1-6), hidroxilcarbonilalquilo (C1-6), aminocarbonilalquilo (C1-6), alquil (C1-6) aminoalquilo (C1-6), cicloalquil (C3-6) alquilo (C1-6), heterocicloalquil (C3-5) alquilo (C1-6), aril (C4-6) alquilo (C1-6), y heteroaril (C1-5) alquilo (C1-6), cada uno sustituido o no sustituido.

[00131] En una variación particular de las realizaciones anteriores y variaciones de los compuestos de la invención, R_1 es $-L-R_{45}$, donde L está ausente o es un alquilo o heteroalquilo de uno a cinco átomos en la cadena, en el cual los heteroátomos en la cadena se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en N, O, y S, cada uno de los átomos de la cadena está en forma independiente no sustituido o sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alquilo (C_{1-3}), hidroxilalquilo (C_{1-3}), alquilsulfonilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-3}), acetamido ($-NHC(O)CH_3$), metansulfonamido, amino, y alquilamino (C_{1-3}), o cualquiera de dos sustituyentes en los átomos de la cadena adyacentes se toman para formar un anillo heterocíclico de 3, 4 y 5 miembros, cada uno no sustituido o sustituido;

[00132] y R_{45} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo (C_{1-3}), hidroxialquilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-3}), amino, arilo,

94

heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional.

[00133] En otra variación, L está ausente.

[00134] En algunas variaciones de la variación anterior particular, L es un alquilo o heteroalquilo de uno a cinco átomos donde cada átomo se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en N y O, y cada átomo está en forma independiente, no sustituido o sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, oxo, carboniloxi, alcoxi (C1-6), ariloxi (C4-6), heteroariloxi (C1-5), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino (C1-10), imino, alquilo (C1-6), heteroalquilo (C1-6), hidroxialquilo (C1-6), carbonilalquilo (C1-6), tiocarbonilalquilo (C1-6), sulfonilalquilo (C1-6), cicloalquil (C3-6) alquilo (C1-6), heterocicloalquil (C3-6) alquilo (C1-6), arilalquilo (C1-6), heteroarilalquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), heterocicloalquilo (C3-6), arilo y heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional.

[0135] En otra variación, L es $(-CR_{46}R_{47}-)_n$, donde n es 1, 2, 3, 4, o 5; Incluso en otras variaciones, L es $(-CR_{46}R_{47}-)_5$. Incluso en otras variaciones, L es $(-CR_{46}R_{47}-)_4$. Incluso en otras variaciones, L es $(-CR_{46}R_{47}-)_3$. Incluso en otras variaciones, L es $(-CR_{46}R_{47}-)_2$. Incluso en otras variaciones, L es $-(CR_{46}R_{47})-$

[136] En las variaciones anteriores donde L es $(-CR_{46}R_{47}-)_n$, R_{46} y R_{47} cada uno se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, oxo, carboniloxi, alcoxi (C1-6), ariloxi (C4-6), heteroariloxi (C1-5), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino (C1-10), imino, alquilo (C1-6), heteroalquilo (C1-6)

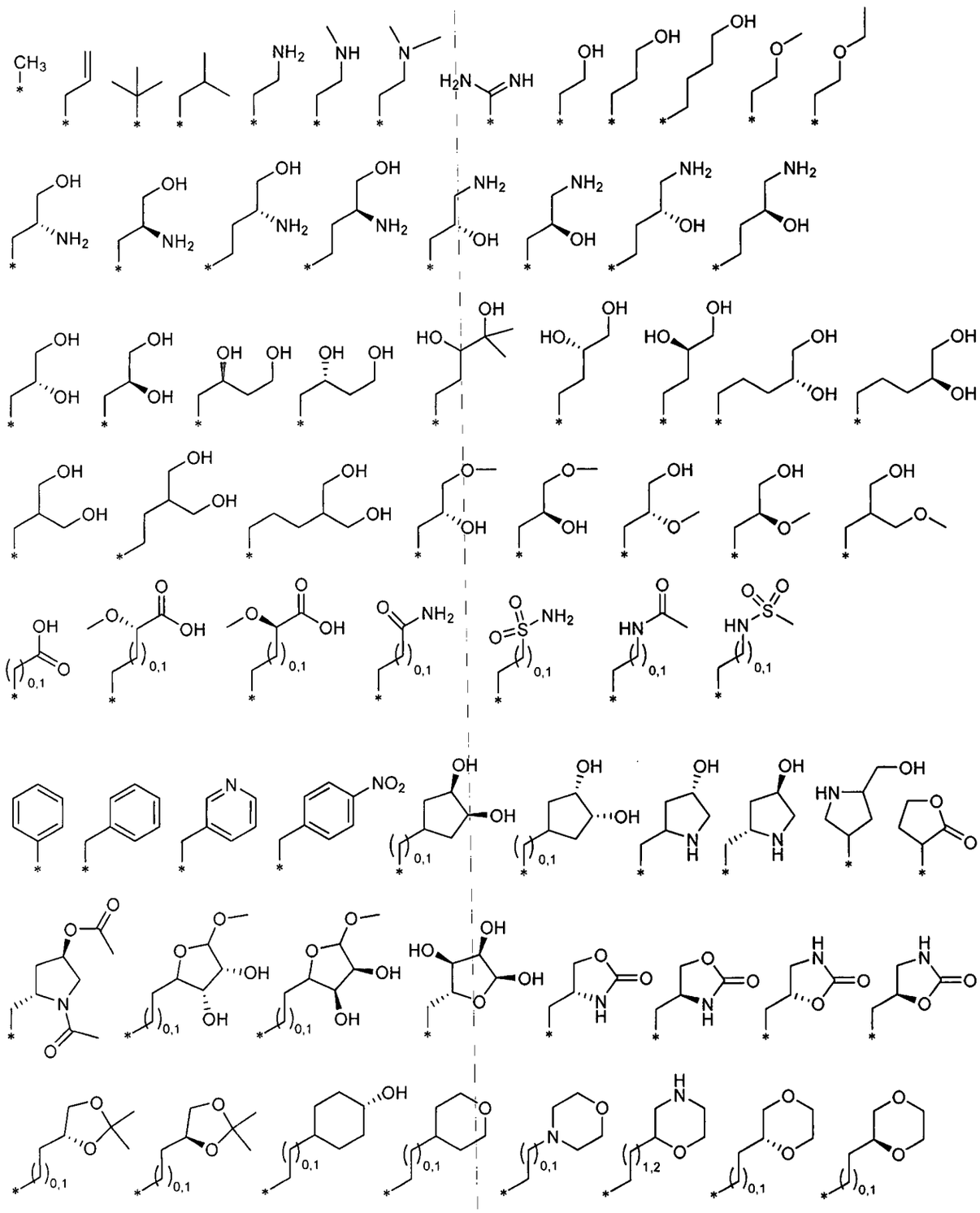
95

hidroxialquilo (C1-6), carbonilalquilo (C1-6), tiocarbonilalquilo (C1-6), sulfonilalquilo (C1-6), cicloalquil (C3-6) alquilo (C1-6), heterocicloalquil (C3-6) alquilo (C1-6), arilalquilo (C1-6), heteroarilalquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), heterocicloalquilo (C3-6), arilo y heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional. hidroxialquilo (C1-6), carbonilalquilo (C1-6), tiocarbonilalquilo (C1-6), sulfonilalquilo (C1-6), cicloalquil (C3-6) alquilo (C1-6), heterocicloalquil (C3-6) alquilo (C1-6), arilalquilo (C1-6), heteroarilalquilo (C1-6), cicloalquilo (C3-6), heterocicloalquilo (C3-6), arilo y heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional.

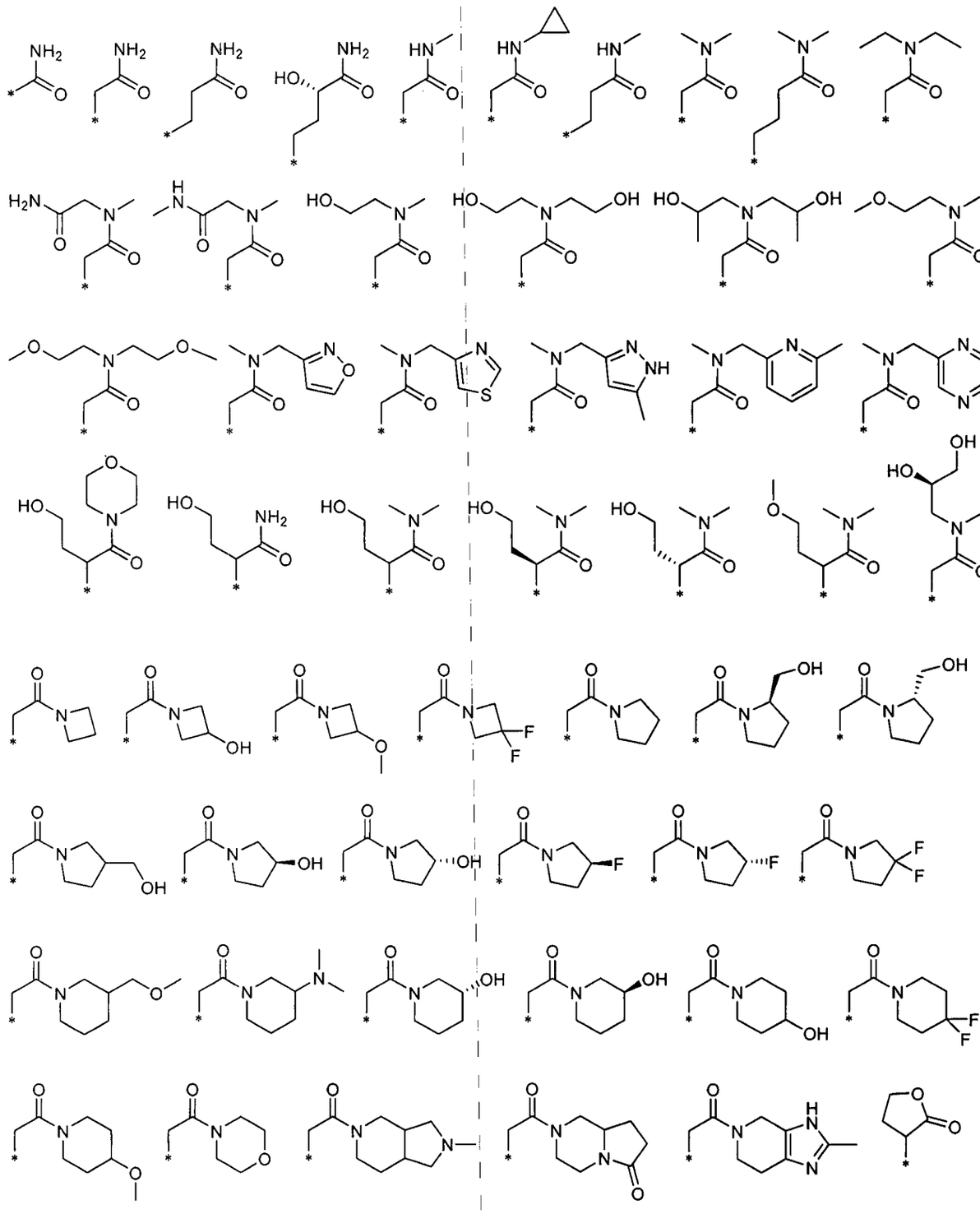
[0137] En otras variaciones, R_{46} y R_{47} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), (C_{1-6})alcoxi, oxo, amino, imino, aril (C_{4-6}) alquilo (C_{1-6}), heteroaril (C_{1-5}) alquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C3-6?) alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil (C_{1-6}) alquilo (C_{1-6}), arilo (C_{4-6}), hetero arilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}), y hetero cicloalquilo (C_{1-6}), cada uno no sustituido o sustituido. En otras variaciones, R_{46} y R_{47} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, amino, arilo y heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional. En otras variaciones, por lo menos uno de los R_{46} y R_{47} de L se selecciona del grupo que consiste en hidroxi, hidroxialquilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-3}), amino y aminocarbonilo, cada uno no sustituido o sustituido. En otras variaciones, R_{46} y R_{47} es hidrógeno.

[00138] En una variación de la realización y las variaciones anteriores, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y

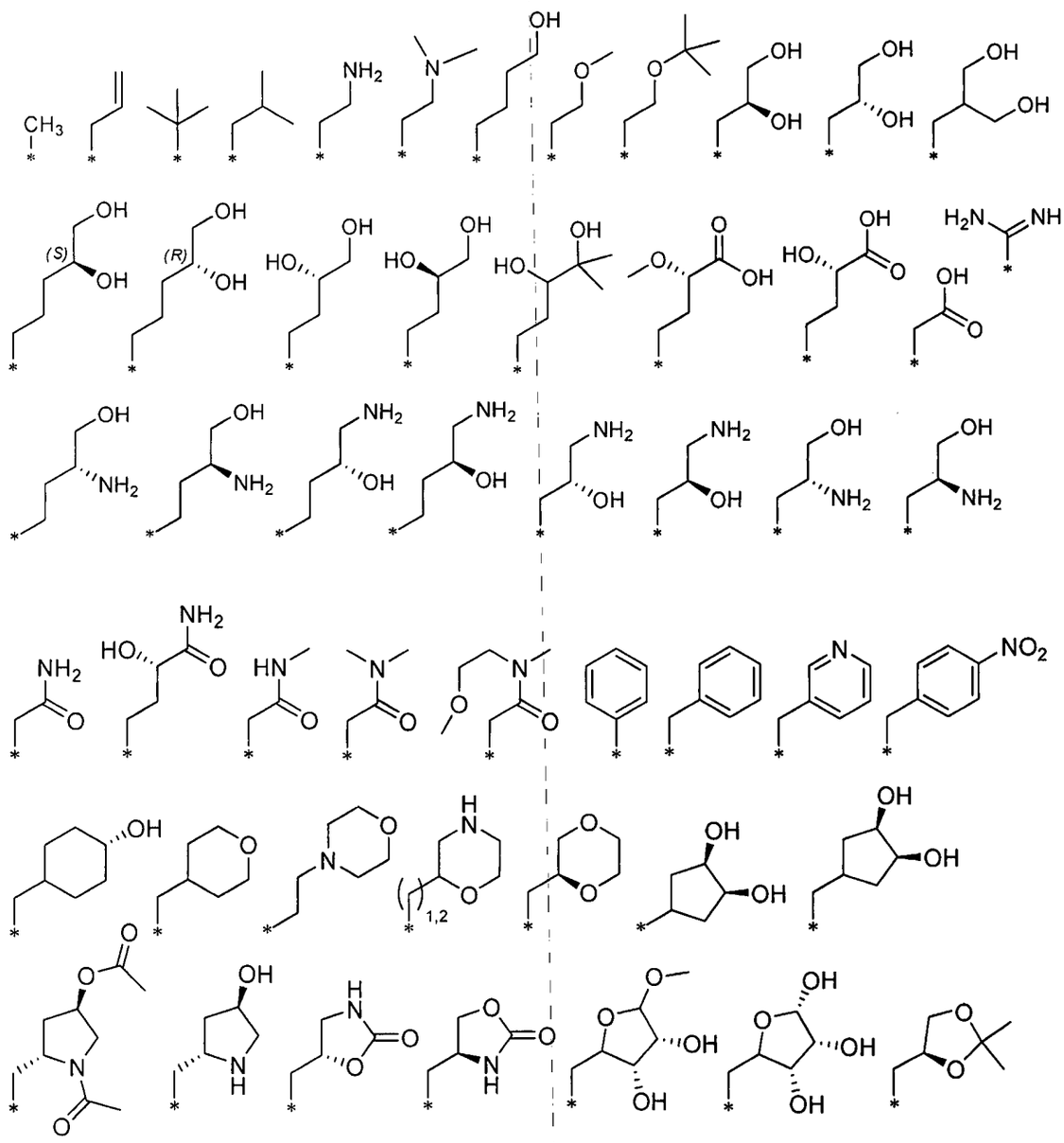
96



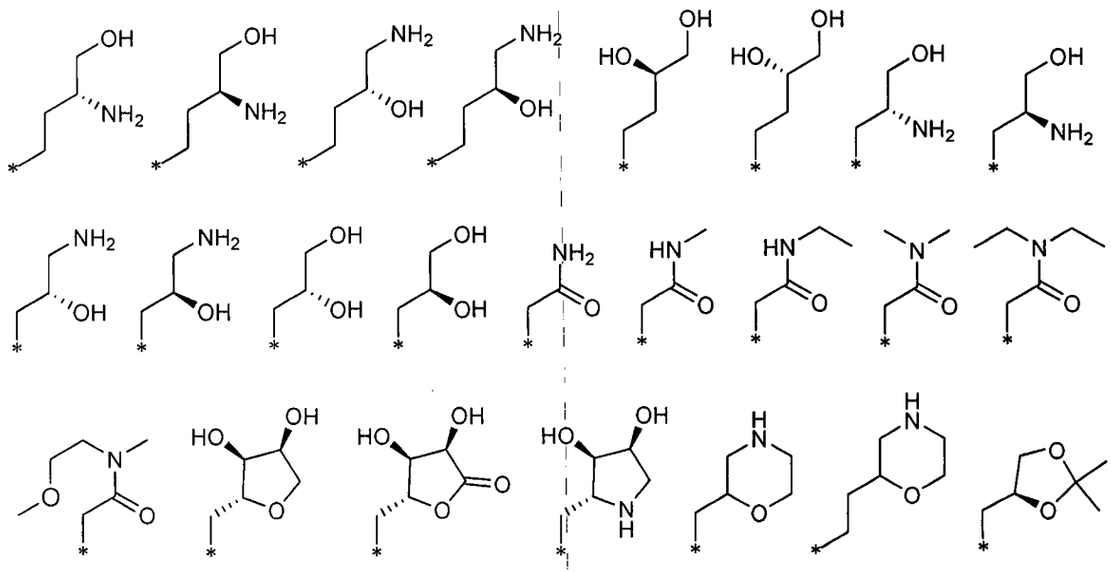
[00139] En otra variación, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



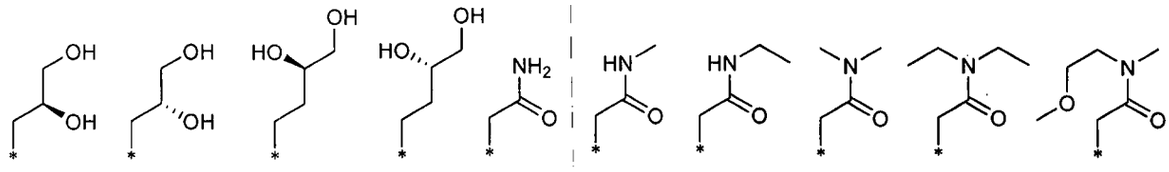
[00140] Incluso en otra variación, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



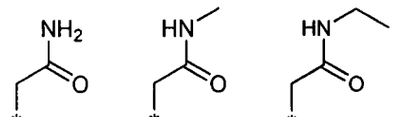
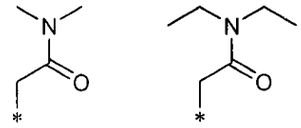
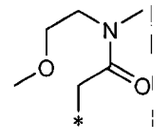
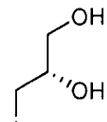
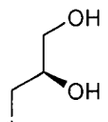
[00141] Incluso en otra variación, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

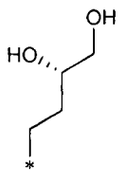
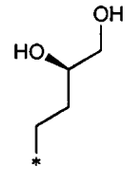


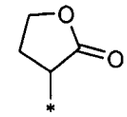
[00142] Incluso en otra variación, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

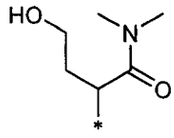


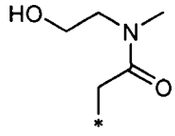
.

[00143] Incluso en otras variaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,  ,  , y  . Incluso en otras variaciones, R_1 es  . Incluso en otras variaciones, R_1 es  . Incluso en otras variaciones, R_1 es


. Incluso en otras variaciones, R_1 es  .

Incluso en variaciones adicionales, R_1 es  .

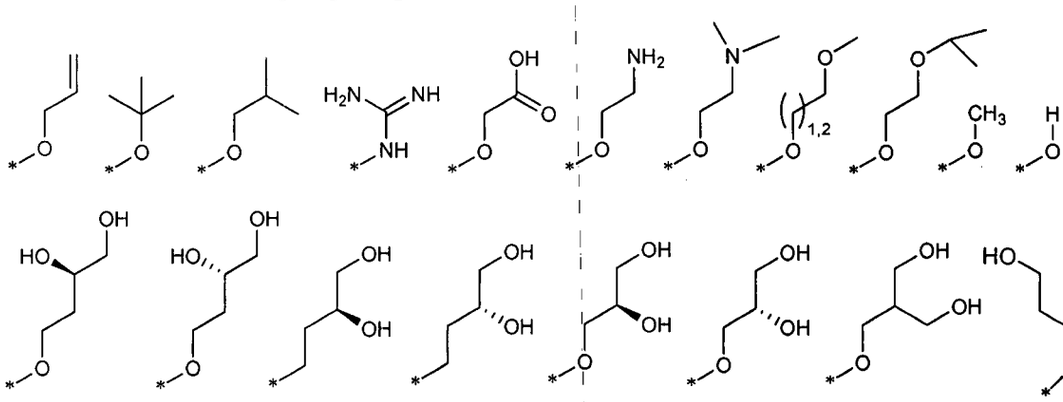
Incluso en variaciones adicionales, R_1 es  .

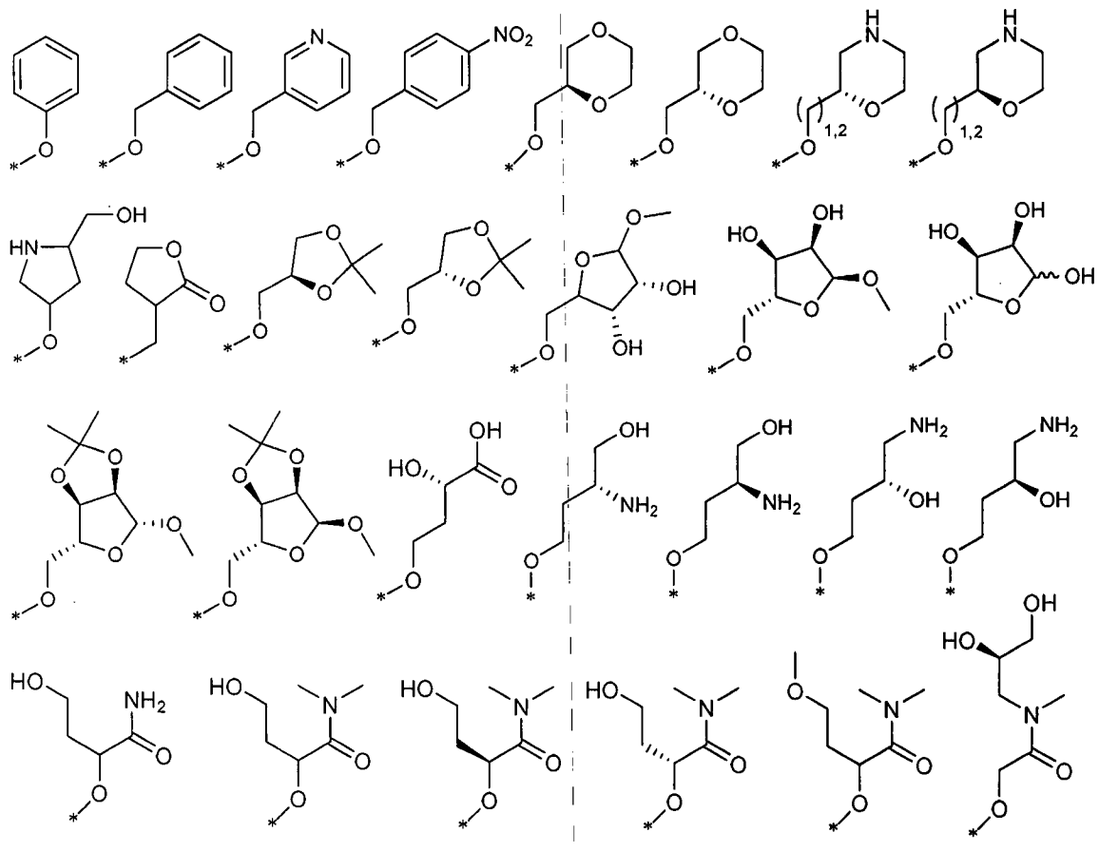
Incluso en variaciones adicionales, R_1 es  .

Incluso en otras variaciones adicionales, R_1 es hidrógeno

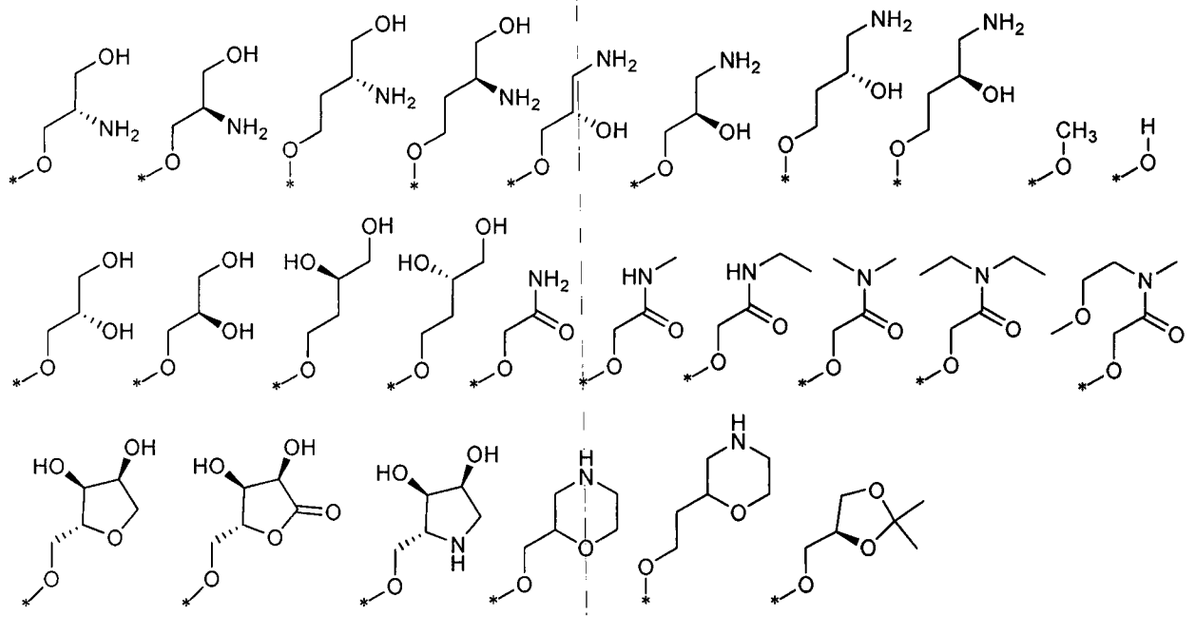
X-R_1

[00144] En una variación de las realizaciones anteriores y variaciones de los compuestos de la invención, -X-R_1 se selecciona del grupo que consiste en

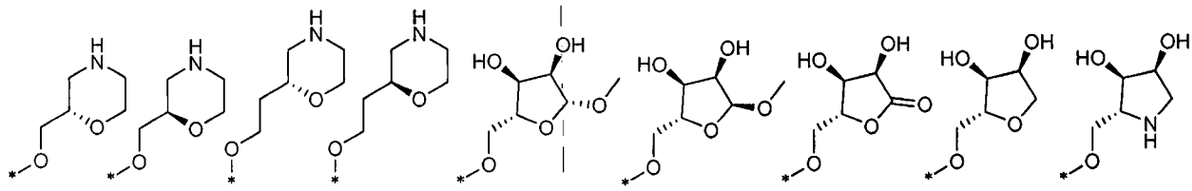




[00145] En otra variación, -X-R_1 se selecciona del grupo que consiste en

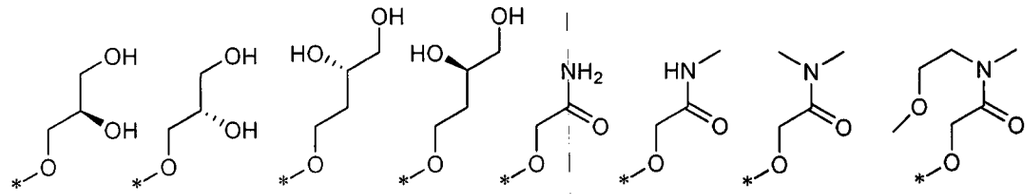


[00146] En otra variación, -X-R_1 se selecciona del grupo que consiste en

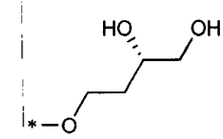
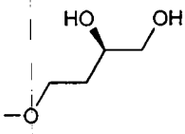
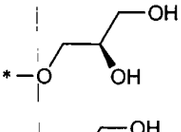
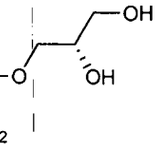
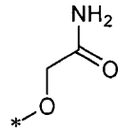
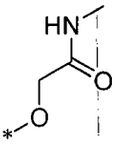


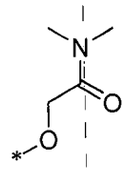
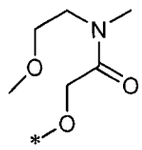
.

[00147] En otra variación, -X-R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi,



.

[00148] Incluso en otras variaciones, -X-R_1 es -OH. Incluso en otras variaciones, -X-R_1 es $-OCH_3$. Incluso en otras variaciones, -X-R_1 es  . Incluso en otras variaciones, -X-R_1 es  . Incluso en aún otras variaciones, -X-R_1 es  . Incluso en aún otras variaciones, -X-R_1 es  . Incluso en otras variaciones, -X-R_1 es  . Aún incluso en otras variaciones, -X-R_1 es  . Incluso en otras

variaciones, -X-R_1 es  . Incluso en otras variaciones, -X-R_1 es  .

R_2

[00149] En otra variación de las realizaciones y variaciones de los compuestos de la invención, R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00150] En otra variación, R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, tiol, alcoxi (C1-6?) sustituido y no sustituido, alquiltiol (C_{1-6}) sustituido y no sustituido, amino sustituido y no sustituido, alquilo (C_{1-6}) sustituido y no sustituido, heteroalquilo (C_{1-6}) sustituido y no sustituido,

arilalquilo (C_{1-6}) sustituido y no sustituido, heteroarilalquilo (C_{1-6}) sustituido y no sustituido, fenilo sustituido y no sustituido, heteroarilo (C_{1-6}) sustituido y no sustituido, cicloalquilo (C_{1-6}) sustituido y no sustituido, y hetero cicloalquilo (C_{1-6})sustituido y no sustituido.

[00151] Incluso en otra variación, R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, tiol, alcoxi (C_{1-6}), alquiltiol (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6}), heteroalquilo (C_{1-6}), arilalquilo (C_{1-6}), heteroarilalquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C_{1-5}) alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil (C_{1-5})alquilo (C_{1-6}), arilo (C_{4-6}), heteroarilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{1-6}), y hetero cicloalquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido y no sustituido.

[00152] Incluso en otra variación, R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, metoximetilo, trifluorometilo, feniletilo, bencilo no sustituido donde los sustituyentes se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en metoxi, halo, nitro, amino, y acetamida.

[00153] Incluso en otra variación, R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) o haloalquilo (C_{1-6}), azaalquilo (C_{1-6}), oxaalquilo (C_{1-6}), cada uno no sustituido o sustituido.

[00154] Incluso en otra variación, R_2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C_{1-6})sustituido o no sustituido.

[00155] Incluso en otra variación, R_2 es hidrógeno.

[00156] Incluso en otra variación, R_2 es metilo.

R_4

[00157] En una variación de las realizaciones anteriores y variaciones de los compuestos de la invención, cuando

está presente, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}), y heterocicloalquilo (C_{3-12}), cada uno no sustituido o sustituido.

[00158] En otra variación, cuando está presente, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, alilo, 3-metilbutilo, isobutilo, 2-hidroxietilo, 3-aminopropilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, (2-metil-2-morfolin-4-il)propilo, piridin-4-ylmetilo, tetrahidropiran-4-ylmetilo, bencilo, 2,4-dimetoxi-bencilo, 3-cloro-bencilo, 2-cloro-bencilo, 2-fluoro-bencilo, 4-fluoro-bencilo, 3-trifluorometil-bencilo, pirazin-2-ilo, y $-(CH_2)_3NHC(O)O-C(CH_3)_3$.

[00159] Incluso en otra variación, cuando está presente, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) no sustituido, y alquilo (C_{1-6}) sustituido.

[00160] Incluso en otra variación, cuando está presente, R_4 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, alilo, 3-metil-butilo, e isobutilo.

[00161] Incluso en otra variación, cuando está presente, R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, 1-metil-(4-metoxifenil)metilo, metilo, 3-amninopropilo, y 2-metil-2-morfolinopropilo.

[00162] Incluso en otra variación, cuando está presente, en el cual R_4 es hidrógeno.

R_5 y $R_{5'}$

[00163] En una variación de las realizaciones y variaciones de los compuestos de la invención, cuando está presente, R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, carbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), y heteroalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00164] En otra variación, cuando está presente, R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_{1-6}), $-OR_{42}$, $-SR_{42}$, $-N(R_{42})_2$, $-OC(O)R_{42}$, $-NR_{42}C(O)R_{42}$, y $-N(R_{42})S(O)_2R_{42}$, donde R_{42} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}), arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo (C_{3-7}), cada uno no sustituido o sustituido.

[00165] En otra variación, cuando está presente, R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}) no sustituido, y alquilo (C_{1-6}) sustituido.

[00166] Incluso en otra variación, cuando está presente, R_5 y $R_{5'}$ es hidrógeno.

[00167] Incluso en otra variación, cuando está presente, ambos R_5 y $R_{5'}$ son hidrógeno.

R_6

[00168] En una variación de las realizaciones y variaciones de los compuestos de la invención, cuando está presente, R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno,

halógeno, ciano, alquilo (C_{1-10}), y heteroalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00169] En otra variación, cuando está presente, R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-6}), $-OR_{43}$, $-SR_{43}$, $-N(R_{43})_2$, $-OC(O)R_{43}$, $-NR_{43}C(O)R_{43}$, y $-N(R_{43})S(O)_2R_{43}$, donde R_{43} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}), arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo (C_{3-7}), cada uno no sustituido o sustituido.

[00170] Incluso en otra variación, cuando está presente, R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, sustituido o no sustituido alquilo (C_{1-6}).

[00171] Incluso en otra variación, cuando está presente, R_6 y $R_{6'}$ are ambos halógeno.

[00172] Incluso en otra variación, cuando está presente, uno de R_6 y $R_{6'}$ es halógeno, y el otro de R_6 y $R_{6'}$ es hidrógeno.

[00173] En una variación, el halógeno de la definición de R_6 y $R_{6'}$ es fluoro.

[00174] Incluso aun en otras realizaciones, cuando está presente, R_6 y $R_{6'}$ are ambos hidrógeno.

[00175] Incluso aun en otras realizaciones, cuando está presente, R_6 es fluoro. Incluso aun en otras realizaciones, cuando está presente, R_6 es ciano. Incluso en otra variación, cuando está presente, R_6 es hidrógeno.

R_7

[00176] En una variación de las realizaciones y variaciones de los compuestos de la invención, cuando está presente, R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), alcoxi (C_{1-10}), y alcoxi (C_{1-10})alquilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido.

[00177] En otra variación, cuando está presente, R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), y oxaalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00178] En otra variación, cuando está presente, R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alcoxi, hidroxilalquilo, alquilo, aminoalquilo, y alcoxialquilo.

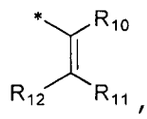
[00179] Incluso en otra variación, cuando está presente, R_7 es hidrógeno.

R_3

[00180] En una variación de las realizaciones y variaciones anteriores de los compuestos de la invención, R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C1-6), alquenilo (C1-6), cicloalquilo (C3-15), heterocicloalquilo (C_{1-14}), cicloalquenilo, arilo (C_{4-15}), y hetero arilo (C_{1-14}), cada uno sustituido o no sustituido con 1-4 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C1-10), ariloxi (C_{4-12}), hetero ariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo,

amino, alquilamino (C1-10), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C1-10), haloalquilo (C1-10), hidroxialquilo (C1-10), carbonilalquilo (C1-10), tiocarbonilalquilo (C1-10), sulfonilalquilo (C1-10), sulfinilalquilo (C1-10), heteroalquilo (C1-10), iminoalquilo (C1-10), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C1-10), arilalquilo (C1-10), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), hetero arilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido con 1-3 sustituyentes, o los sustituyentes en el átomo adyacente pueden tomarse juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

[00181] En una variación de las realizaciones y variaciones de los compuestos de la invención, R_3 es de la fórmula



en la cual

R_{10} y R_{11} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}),

110

heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{10} y R_{11} se toman juntos para tomar el Anillo C que se selecciona de un grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo monocíclico, bicíclico, saturado, insaturado, aromático, cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, nitro, halo, ciano, tio, oxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}), y hetero(C_{2-11})cicloalquilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, halo, nitro, ciano, tio, alquiltio, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}),

111

haloalcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, amino, amido, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, imino, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), sustituido o no sustituido; o uno de dichos 1-3 sustituyentes sobre R_{12} y uno de dichos 1-3 sustituyentes sobre dicho Anillo C se toman juntos para formar un anillo aromático, saturado o insaturado de seis o siete miembros que no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes.

[00182] En una variación, cuando está presente, R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), (C_{1-10})oxoalquilo, cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00183] En otra variación, cuando está presente, R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo,

sustituido o no sustituido alquilo, y sustituido o no sustituido heteroalquilo.

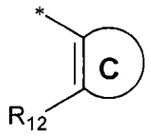
[00184] Incluso en otra variación, cuando está presente, R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, sustituido o no sustituido alquilo.

[00185] En una variación, cuando está presente, R_{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), (C_{1-10})oxoalquilo, cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00186] En otra variación, cuando está presente, R_{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, y heteroalquilo.

[00187] Incluso en otra variación, cuando está presente, R_{11} es metilo.

R_{10} y R_{11} se toman juntos para formar un anillo

[00188] En una variación específica de R_3, donde R_{10} y R_{11} se toman juntos para tomar el Anillo C, R_3 es de la fórmula 

, en el cual Ring C se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-11}), cicloalquilo (C_{3-12}), y hetero cicloalquilo (C_{1-11}), cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con dichos 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo

[00189] En otra variación, Ring C se selecciona del grupo que consiste en arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo (C_{3-7}), y cicloalquenilo (C_{5-7}), cada uno de

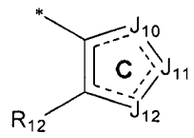
los cuales está sustituido con 1-3 sustituyentes. En algunas variaciones, el arilo, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo (C_{3-7}), y cicloalquenilo (C_{5-7}) se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, oxadiazol, tiadiazol, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, tienilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, y ciclopentenilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alcoxi, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo, y haloalcoxi.

[00190] En otra variación, el Anillo C se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-6}) o heteroarilo (C_{1-5}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes. En una variación, el arilo o heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, tiazolilo, y tienilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes.

[00191] En las realizaciones y variaciones anteriores, los 1-3 sustituyentes en el Anillo C, en algunas variaciones, se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, nitro, halo, ciano, tio, oxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),

heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido. En algunas otras variaciones, los 1-3 sustituyentes se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, y haloalcoxi. En algunas otras variaciones, por lo menos uno de los 1-3 sustituyentes en el Anillo C se selecciona del grupo que consiste en fluoro, metilo, y metoxi. En otras variaciones, los 1-3 sustituyentes en el Anillo C se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en halo. En otras variaciones, los sustituyentes son fluoro. Incluso en otras variaciones, los sustituyentes son metilo. Incluso aun en otras realizaciones, los sustituyentes son metoxi.

[00192] En una variación particular, R3 es de la fórmula:



en el cual

J_{10} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{26}, y $CR_{27}R_{27'}$,

J_{11} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{28}, y $CR_{29}R_{29'}$,

J_{12} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{30}, y $CR_{31}R_{31'}$,

donde

115

R_{26}, R_{28} y R_{30} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{26}, R_{28}, y R_{30} están cada uno ausentes en forma independiente cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble, y

R_{27}, $R_{27'}$, R_{29}, $R_{29'}$, R_{31}, y $R_{31'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), (C_{1-10})oxoalquilo, iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}),

heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{27'}$, $R_{29'}$, $R_{31'}$ están cada uno ausentes en forma independiente cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

[00193] En una variación de la realización anterior del Anillo C, R_{26}, R_{28} y R_{30}, se seleccionan cada uno en forma individual del grupo que consiste en hidrógeno, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), y heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{26}, R_{28}, y R_{30} están cada uno ausentes en forma independiente cuando el nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble; y R_{27}, $R_{27'}$, R_{29}, $R_{29'}$, R_{31}, y $R_{31'}$ se seleccionan cada uno en forma individual del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), (C_{1-10})oxoalquilo, iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido

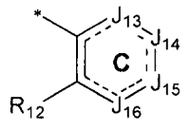
o no sustituido, o $R_{27'}$, $R_{29'}$, $R_{31'}$ están cada uno ausentes en forma independiente cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

[00194] Incluso en otra variación de la realización anterior del Anillo C, R_{26}, R_{28} y R_{30}, se seleccionan cada uno en forma individual del grupo que consiste en hidrógeno, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{26}, R_{28}, y R_{30} cada uno está ausente en forma independiente cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble; y R_{27}, $R_{27'}$, R_{29}, $R_{29'}$, R_{31}, y $R_{31'}$ se seleccionan cada uno en forma individual del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), carbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{27'}$, $R_{29'}$, $R_{31'}$ están cada uno ausentes en forma independiente cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

[00195] Incluso en otra variación, R_{26}, R_{28} y R_{30}, se seleccionan cada uno en forma individual del grupo que consiste en hidrógeno, alquilamino (C_{1-6}) , alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), carbonilalquilo (C_{1-6}), azaalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{26}, R_{28}, y R_{30} cada uno está ausente en forma independiente cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble; y R_{27}, $R_{27'}$, R_{29}, $R_{29'}$, R_{31}, y $R_{31'}$ se seleccionan cada uno en forma individual del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-6}), carbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}),

hidroxialquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-6}), oxaalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{27'}$, $R_{29'}$, $R_{31'}$ están cada uno ausentes en forma independiente cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

[00196] En otra variación particular, R_3 es de la fórmula:



donde

J_{13} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{32}, y $CR_{33}R_{33'}$,

J_{14} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{34}, y $CR_{35}R_{35'}$,

J_{15} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{36}, y $CR_{37}R_{37'}$,

J_{16} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{38}, y $CR_{39}R_{39'}$,

donde

R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), y heterobicicloarilo (C_{4-12}),

cada uno sustituido o no sustituido, o R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} están cada uno ausentes en forma independiente cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble, y

R_{33}, $R_{33'}$, R_{35}, $R_{35'}$, R_{37}, $R_{37'}$, R_{38}, y $R_{38'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{33'}$, $R_{35'}$, $R_{37'}$, y $R_{39'}$ están cada uno ausentes en forma independiente cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble, y

R_{12} es como se definió con anterioridad.

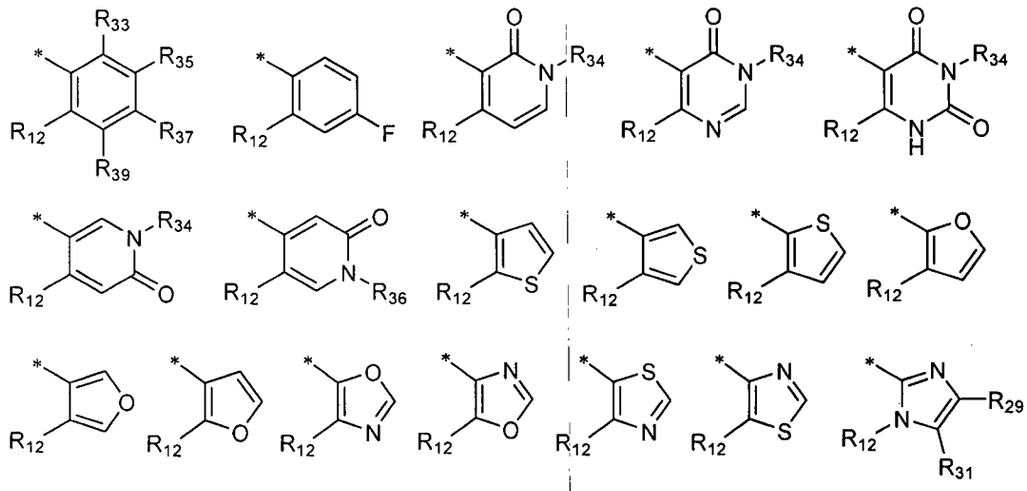
[00197] En una variación de la realización anterior del Anillo C, R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-}

$_{10}$), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} están cada uno ausentes en forma independiente cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble, y R_{33}, $R_{33'}$, R_{35}, $R_{35'}$, R_{37}, $R_{37'}$, R_{39}, y $R_{39'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{33'}$, $R_{35'}$, $R_{37'}$, y $R_{39'}$ están cada uno ausentes en forma independiente cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

[00198] Incluso en otra variación, R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} están cada uno ausentes en forma independiente cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble, y R_{33}, $R_{33'}$, R_{35}, $R_{35'}$, R_{37}, $R_{37'}$, R_{39}, y $R_{39'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{33'}$, $R_{35'}$, $R_{37'}$, y $R_{39'}$ están cada uno ausentes en forma independiente cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

121

[00199] Incluso en otra variación, R_3 se selecciona del grupo que consiste en



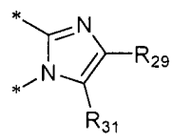
donde

R_{29} y R_{31} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{33}, R_{35}, R_{37}, y R_{39} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alcoxi (C_{1-10}), (C_{1-10})alquil; y

R_{34} y R_{36} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), hidroxilalquilo (C_{1-10}).

[00200] Incluso en otra variación, en el cual R_3 es de la fórmula



122

donde

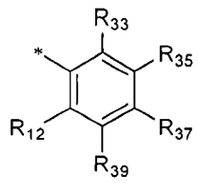
R_{29} y R_{31} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), amino o amino sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}), (C_{3-7})heterocicloalquilo, $-OR_{40}$, $-SR_{40}$, $-C(O)R_{40}$, $-C(O)OR_{40}$, $-C(O)N(R_{40})_2$, $-S(O)R_{40}$, $-S(O)_2R_{40}$, $-S(O)_2N(R_{40})_2$, $-OC(O)R_{40}$, $-NR_{40}C(O)R_{40}$, y $-N(R_{40})S(O)_2R_{40}$;

donde

R_{40} se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, sustituido o no sustituido fenilo, sustituido o no sustituido tiazolilo, sustituido o no sustituido piridilo, sustituido o no sustituido pirazinilo, y sustituido o no sustituido pirimidinilo, 2-aminoetilo, 2-piperidiniletilo, 2-piperaziniletilo, 2-morfoliniletilo, y 2-(*N*-metilpiperazinil)etilo.

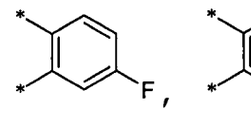
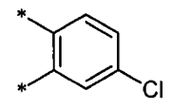
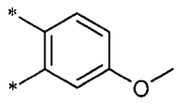
[00201] En una variación de la variación inmediatamente anterior, R_{40} se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopentilo, y 2-aminoetilo. En otra variación, R_{40} es metilo. En otra variación, R_{40} es etilo. En otra variación, R_{40} es isopropilo. En otra variación, R_{40} es ciclopentilo. En otra variación, R_{40} es 2-aminoetilo.

[00202] Incluso en otra variación, R_3 es de la fórmula



donde

R_{33}, R_{35}, R_{37}, y R_{39} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alcoxi, halo, sustituido o no sustituido arilo, y heteroarilo sustituido.

[00203] Incluso en otra variación, R_3 se selecciona se selecciona del grupo que consiste en  ,  , y  .

R_{12}

[00204] De las realizaciones y variaciones anteriores de la presente invención, en algunas variaciones, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}), y hetero(C_{2-11})cicloalquilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes. En otras variaciones R_{12} se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzimidazolilo, purinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, piridona, y pirimidona, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con 1-3 sustituyentes.

[00205] En algunas variaciones de las realizaciones y variaciones anteriores, los 1-3 sustituyentes of R_{12} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, oxi, oxo, hidroxi,

carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, amido, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, imino, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional.

[00206] En algunas variaciones, los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en halo, ciano, oxi, oxo, alcoxi (C_{1-6}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, amino, amido, sulfonilo, alquilo (C_{1-6}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido.

[00207] En otra variación, los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), amino, acetamido, carbonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, cada uno no sustituido o sustituido. Incluso en otras variaciones, los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno en

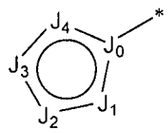
forma independiente del grupo que consiste en fluoro, difluoro, cloro, bromo, ciano, amino, metilamino, etilamino dimetilamino, hidroxietilamino, metilo, etilo, etinilo, trifluorometilo, aminometilo, metoxi, etoxi, dimetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi, fenoxi, acetamido, etoxiacetamido, acetilo, metoxicarbonilo sustituido, etoxiaminocarbonilo, metansulfonilamino, 4-trifluorometoxifenoximetilo, 3-trifluorometoxifenoximetilo, y 1,1-dióxido de isotiazolidina. Incluso en otras variaciones, los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, metoxi, etoxi, y amino. Incluso en otra variación, los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en fluoro, clorometoxi, etoxi, y amino.

[00208] Incluso en otra variación, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en (2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2-acetamidofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-difluoro-3-metoxifenilo, 2-etil-fenilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 2-hidroximetil-3-metoxifenilo, 2-hidroximetilfenilo, 2-isoquinolin-4-ilo, 2-metoxi-5-

trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-metil-fenilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-fenoxifenilo, 2-piridin-3-ilo, 2-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-acetamidofenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-etil-4-metil-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-fluorofenilo, 3-fluoro-pirazin-2-ilo, 3-metansulfonamidofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4,5-dimetoxi-pirimidin-2-ilo, 4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 4-difluoro-2-metil-fenilo, 4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-5-ilo, 4-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-fenilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetoxi-pirazin-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-amino-6-etoxi-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-3-metil-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo,

5-fluoro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 6-acetil-piridin-2-ilo, 6-cloro-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo, y 6-trifluorometil-piridin-2-ilo.

[00209] En otras variaciones de las realizaciones y variaciones anteriores de la invención, R_{12}, cuando está presente, es un arilo o heteroarilo de cinco miembros de la fórmula



en el cual

J_0 se selecciona del grupo que consiste en N y C;

J_1 se selecciona del grupo que consiste en O, S, N, NR_{13} y CR_{14};

J_2 se selecciona del grupo que consiste en O, S, N, NR_{15} y CR_{16};

J_3 se selecciona del grupo que consiste en O, S, N, NR_{17} y CR_{18};

J_4 se selecciona del grupo que consiste en O, S, N, NR_{19} y CR_{20};

donde

R_{13}, R_{15}, R_{17}, y R_{19} se seleccionan cada uno en forma individual del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}),

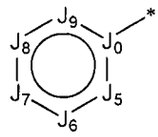
sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_{14}, R_{16}, R_{18}, y R_{20} se seleccionan cada uno en forma individual del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

uno de R_{13}, R_{14}, R_{19} y R_{20} puede tomarse junto con R_{11} para formar un anillo aromático, insaturado, o saturado de 6 o 7 miembros, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional con 1-3 sustituyentes, y uno de R_{13}, R_{14}, R_{19} y R_{20} puede tomarse junto con un sustituyente en el

anillo formado tomando R_{10} y R_{11} juntos para formar un anillo aromático, insaturado, o saturado de 6 o 7 miembros, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional con 1-3 sustituyentes.

[00210] En otra variación, R_{12}, cuando está presente, es un arilo o heteroarilo de seis miembros de la fórmula



en el cual

J_0 se selecciona del grupo que consiste en N y C;

J_5 se selecciona del grupo que consiste en $NR_{21'}$, CR_{21} y C(O);

J_6 se selecciona del grupo que consiste en $NR_{22'}$, CR_{22} y C(O);

J_7 se selecciona del grupo que consiste en $NR_{23'}$, CR_{23} y C(O);

J_8 se selecciona del grupo que consiste en $NR_{24'}$, CR_{24} y C(O);

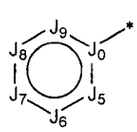
J_9 se selecciona del grupo que consiste en $NR_{25'}$, CR_{25} y C(O);

donde

R_{21}, $R_{21'}$, R_{22}, $R_{22'}$, R_{23}, $R_{23'}$, R_{24}, $R_{24'}$, R_{25} y $R_{25'}$ se seleccionan cada uno en forma individual del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, alquiltio, hidroxi, oxi, alcoxi (C_{1-10}), (C_{1-10})haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carboniloxi, carbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxiaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), hidroxialquilamino (C_{1-10}), (C_{1-10})alquilcarbonilamino, sulfonilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo,

ariloxialquilo, carbonilalquilo (C_{1-10}), alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilalquilo, tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil sulfonilalquilo, sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), (C_{1-10})oxoalquilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-4 sustituyentes, y $R_{21'}$, $R_{22'}$, $R_{23'}$, $R_{24'}$, y $R_{25'}$ puede estar ausente en forma individual cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma un enlace doble; y

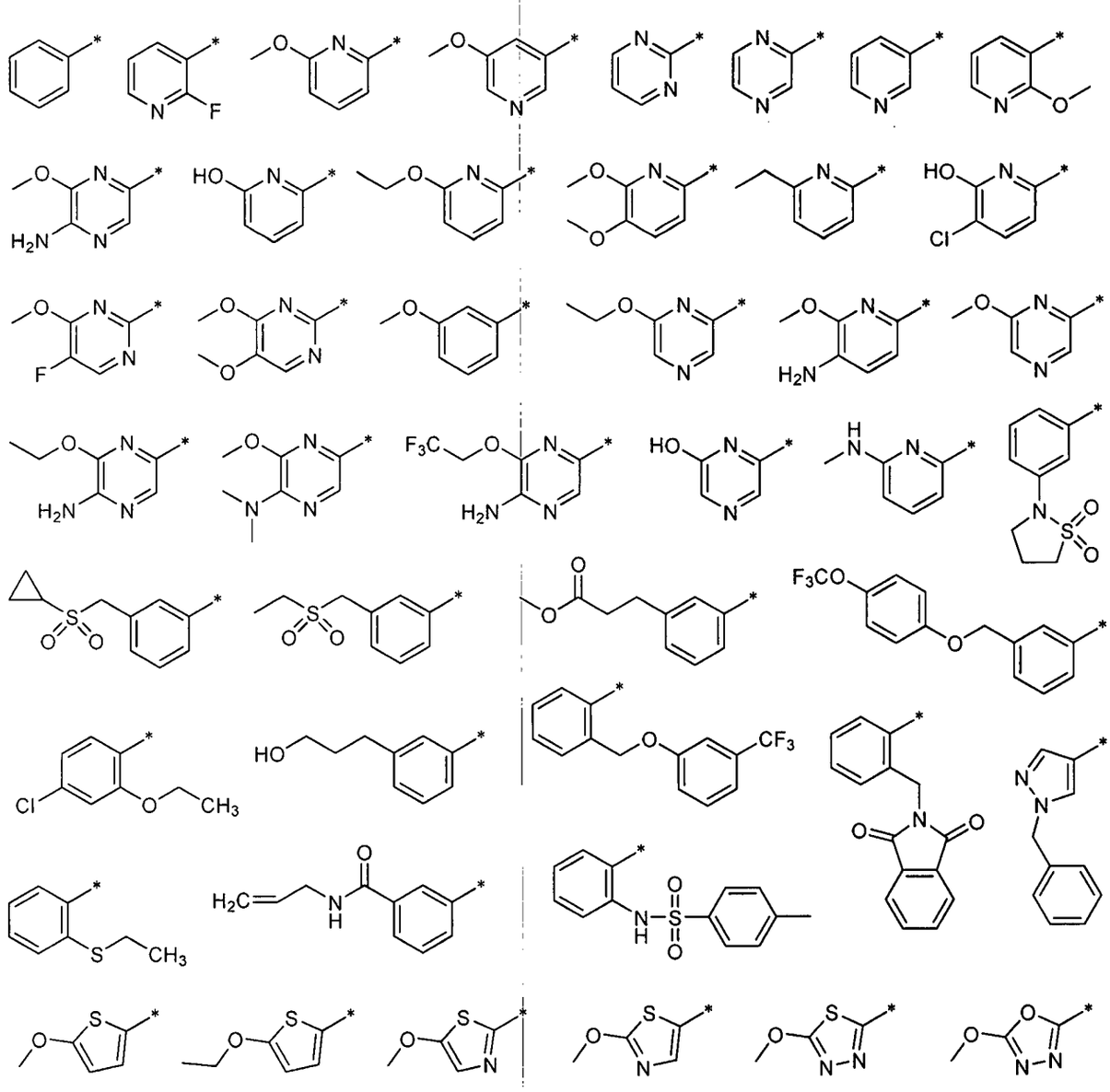
uno de R_{21} y R_{25} puede tomarse junto con R_{11} para formar un anillo aromático, insaturado, o saturado de 6 o 7 miembros, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional con 1-3 sustituyentes; y uno de R_{21} y R_{25} puede tomarse junto con un sustituyente en el anillo formado tomando R_{10} y R_{11} juntos para formar un anillo aromático, insaturado, o saturado de 6 o 7 miembros, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional con 1-3 sustituyentes.

[00211] En una variación de las realizaciones y variaciones inmediatamente anteriores, donde R_{12}, cuando está presente, es un arilo o heteroarilo de seis miembros de la fórmula 

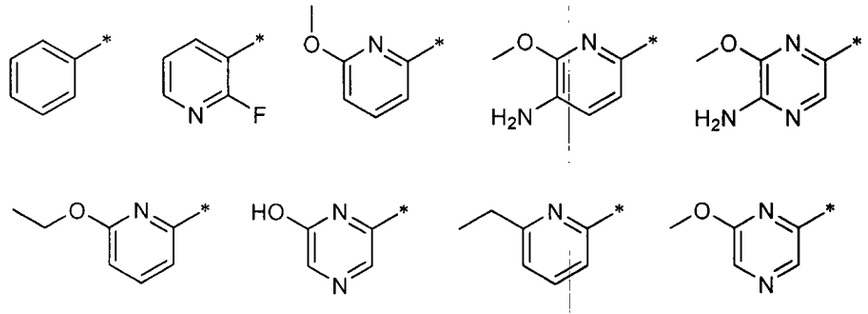
, J_0 se selecciona del grupo que

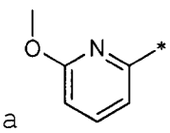
consiste en N y C; J_5 es N o CR_{21} donde R_{21} es hidrógeno o fluoro; J_6 es N o CR_{22} donde R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, fluoro, metilo, etilo, metoxi, y etoxi; J_7 es N o CR_{23} donde R_{23} es hidrógeno o fluoro; J_8 es N o CR_{24} donde R_{24} es hidrógeno o fluoro; y J_9 es N o CR_{25} donde R_{25} es hidrógeno o fluoro. En otra variación, J_0 se selecciona del grupo que consiste en N y C; J_5 es N; J_6 es N o $C(OCH_3)$; J_7 es CH; J_8 es CH; y J_9 es N o CH.

[00212] Incluso en otra variación, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en:

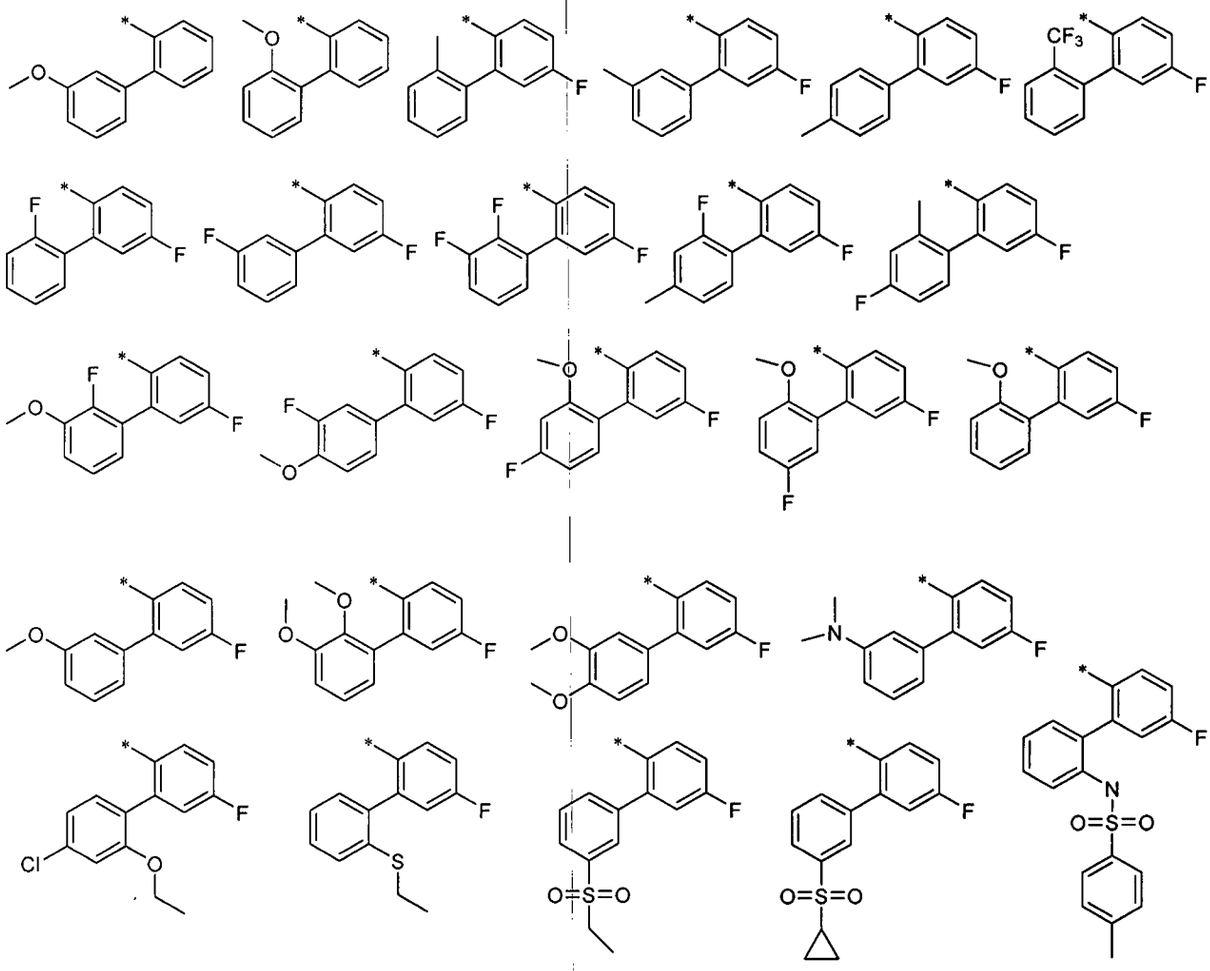


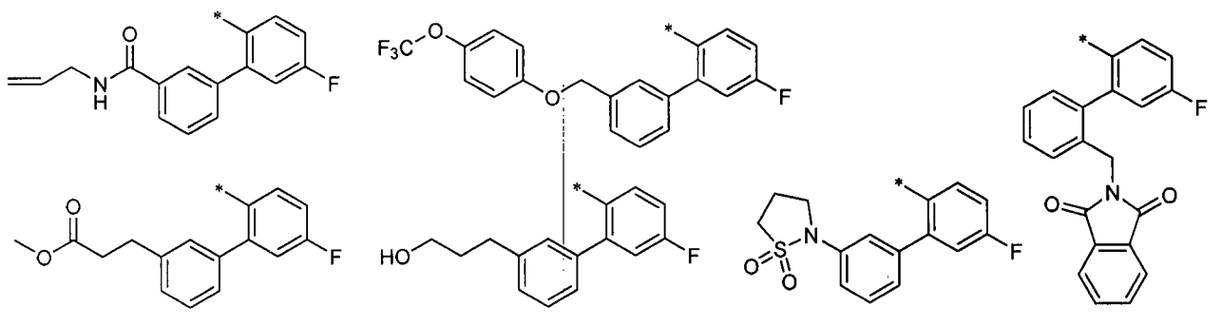
[00213] Incluso en otras variaciones, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en:



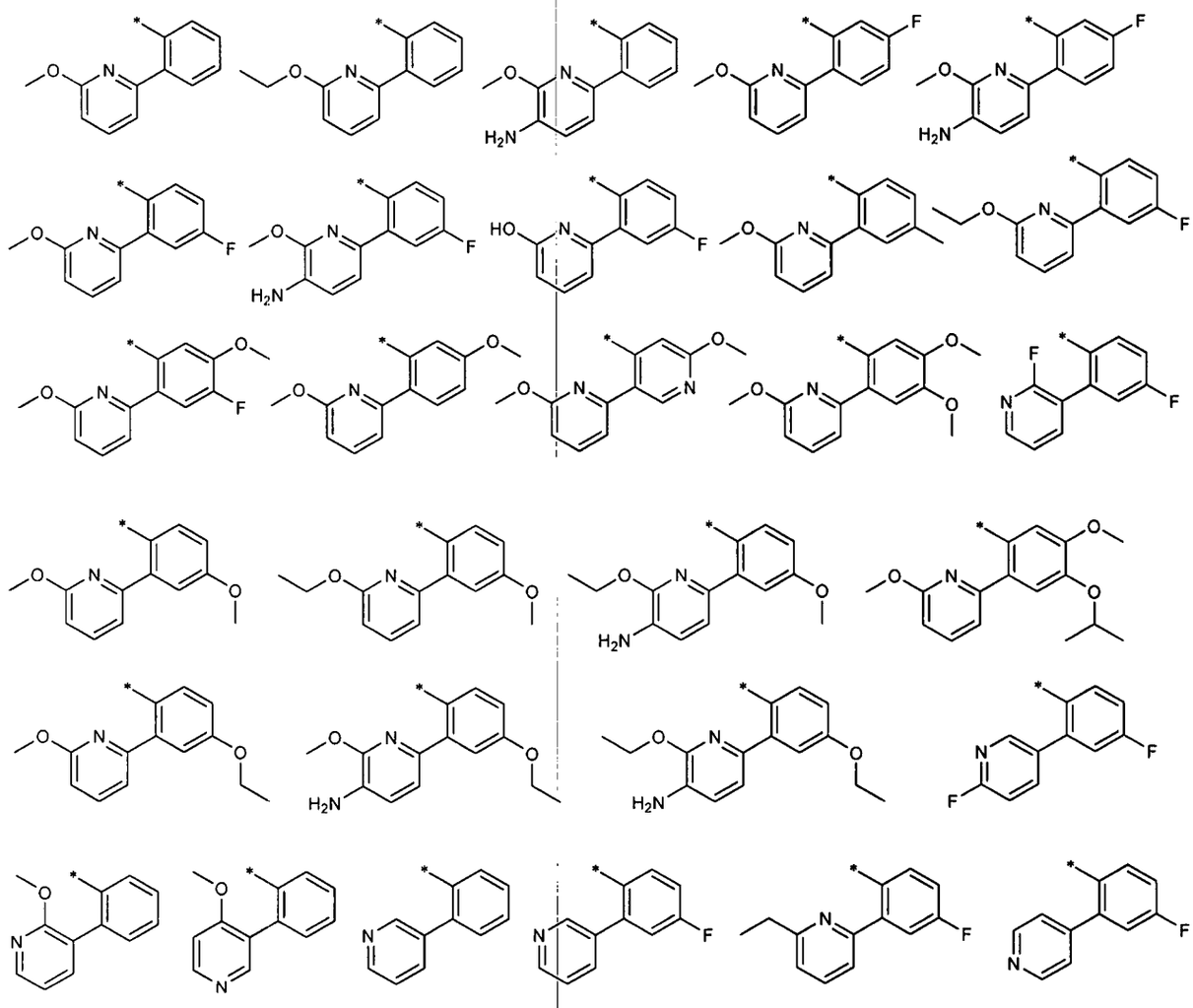
[00214] Incluso en otras variaciones, R_{12} es de la fórmula  .

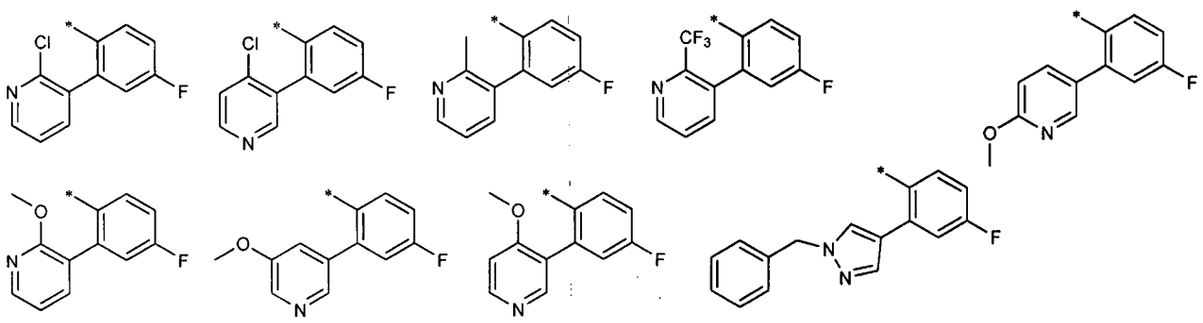
[00215] En otra variación, cuando está presente, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:



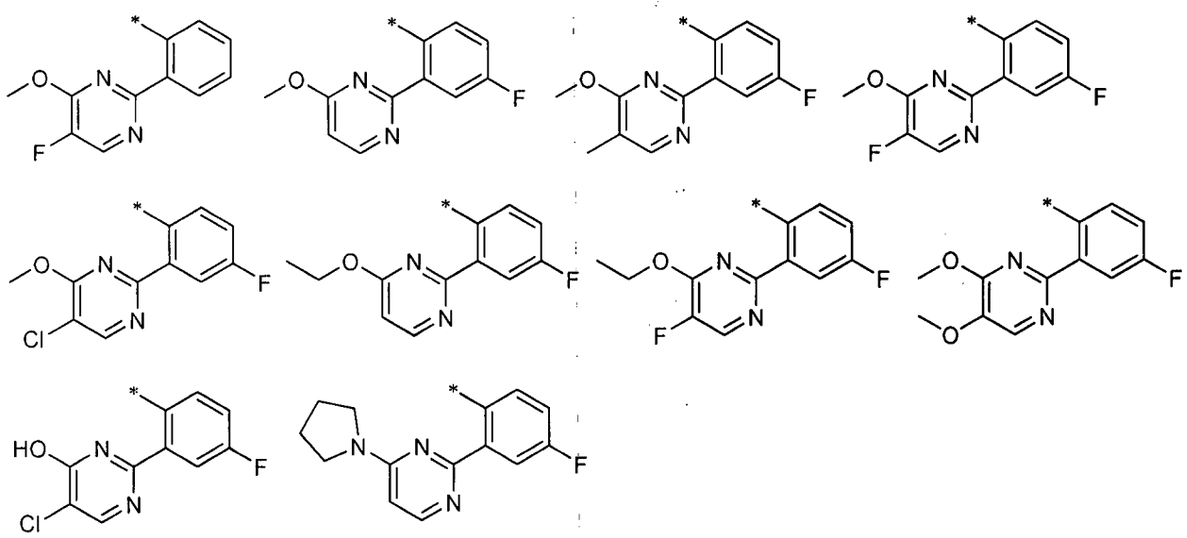


[00216] Incluso en otra variación, cuando está presente, R_3 se selecciona del grupo que consiste en:

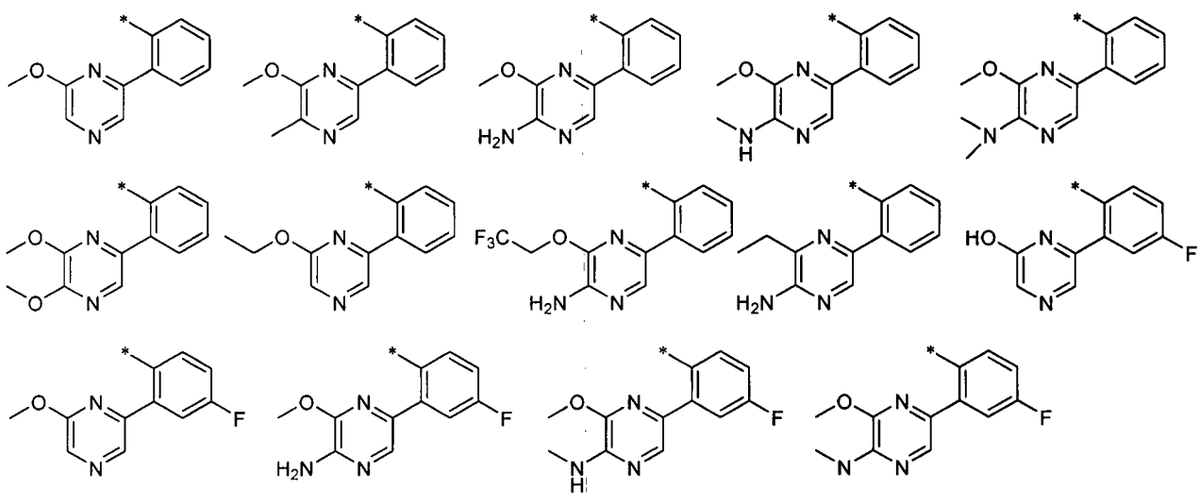


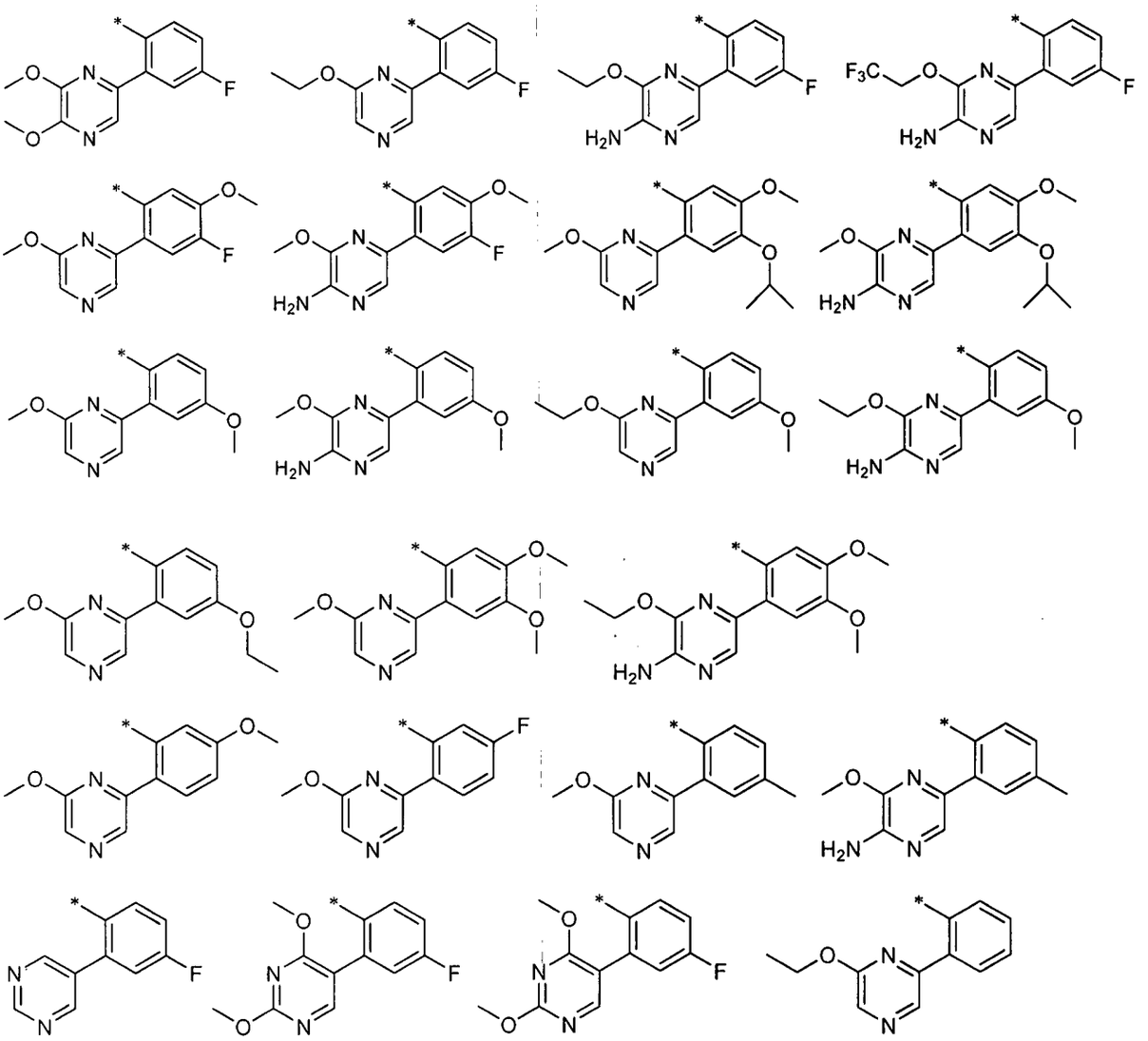


[00217] En otra variación, R_3, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en:

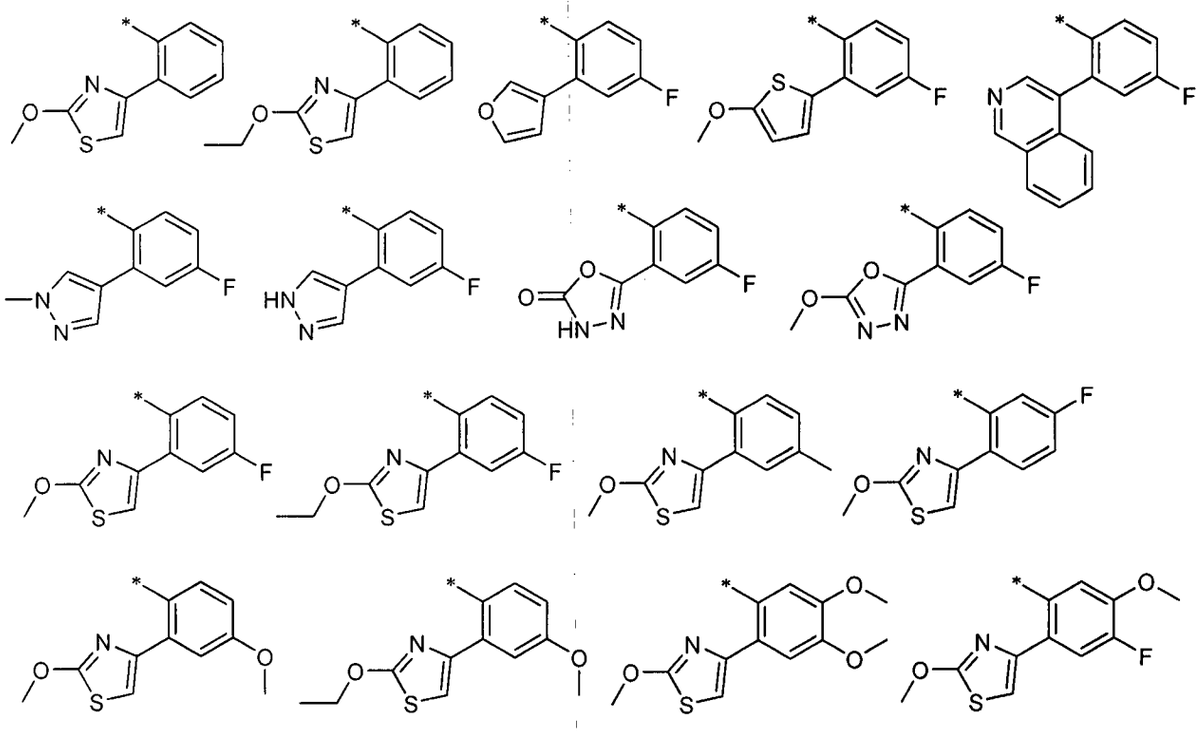


[00218] En otra variación, R_3, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en:

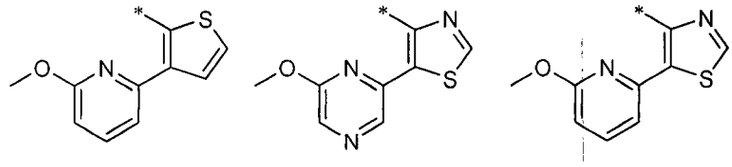




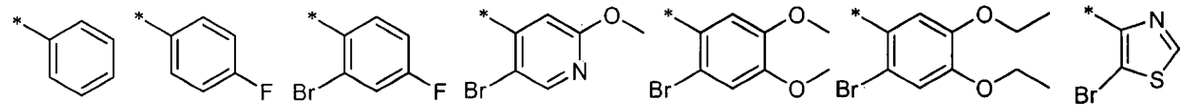
[00219] Incluso en otra variación, R_3, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en:



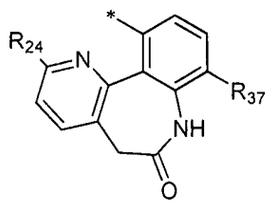
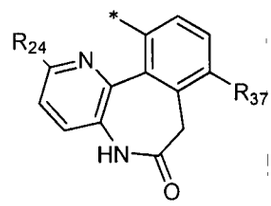
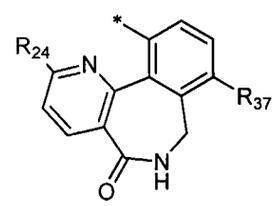
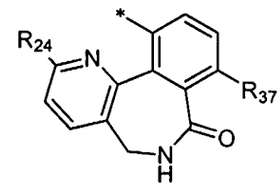
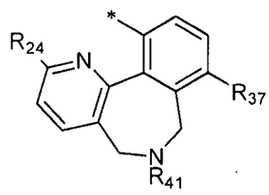
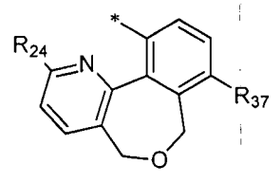
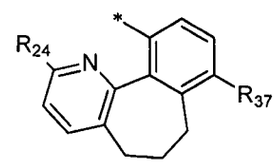
[00220] En otra variación, R_3, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en:



[00221] Incluso en otra variación, R_3, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en:



[00222] Incluso en otra variación, R_3, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en:

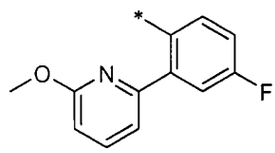
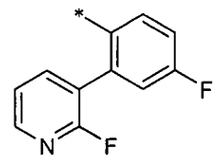
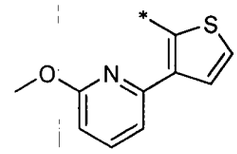
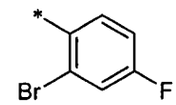
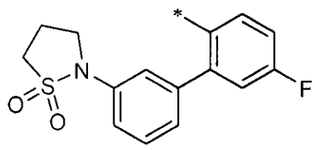
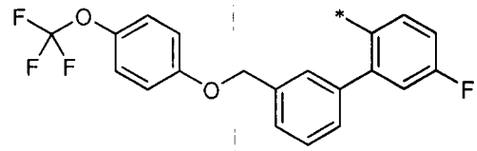
donde

R_{24} se selecciona del grupo que consiste en metoxi y etoxi;

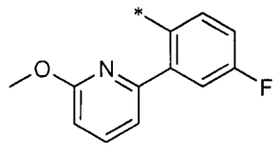
R_{37} se selecciona del grupo que consiste en halo, alcoxi y alquilo, cada uno no sustituido o sustituido; y

R_{41} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, oxaalquilo (C_{1-6}) y alquilo (C_{1-6}).

[00223] Incluso en otra variación, R_3, cuando está presente, se selecciona del grupo que consiste en

[00224] Incluso en otra variación adicional, R_3, cuando está presente, es



[00225] Ejemplos particulares de los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitativo:

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-metil oxima;

(*R*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-metil oxima

(*S*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-metil oxima

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-alil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-ter-butil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-isobutil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-bencil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-fenil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-4-nitrobencil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-metoxietil oxima;

140

(*R,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-metoxietil oxima

(*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-metoxietil oxima

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*R,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona *O*-2-ter-butoxietil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-metoxipropil oxima;

ácido (*E*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)acético;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona *O*-(*S*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*R,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(S,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

141

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-aminoetil oxima;

(*R*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-aminoetil oxima;

(*S*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-aminoetil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-piridin-3-ilmetil oxima;

(*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-piridin-3-ilmetil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil oxima;

(*R*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil oxima;

(*S*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil oxima;

(*E*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-iliden)hydrazinecarboximidamida;

(*S*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-

142

5(6*H*)-ona *O*-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)amino)butano-1,2-diol;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-morfolin-2-ilmetil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-morfolin-2-ilmetil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-morfolin-2-ilmetil oxima;

(R,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*2R,3S,4R*)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*2R,3S,4R,5R*)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(*R,Z*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*3aR,4R,6R,6aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*2R,3S,4R,5S*)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*3aR,4R,6S,6aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(3'-(ciclopropylsulfonil)-5-fluorobifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*R, Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona O-((2*R*, 3*S*, 4*R*)-3, 4, 5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il) metil oxima;

(R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-

5(6H)-ona O-((2R, 3S, 4*S*)-3, 4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il) metil oxima;

(R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona O-((2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il) metil oxima;

(3R, 5S)-1-acetil-5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi) metil) pirrolidin-3-il acetato;

(2S, 4R)-metil 4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi) pirrolidine-2-carboxilate;

ácido (2S, 4R)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-iliden) aminooxi) pirrolidin-2-carboxílico;

(R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-(3R, 5S)-5-(hidroximetil) pirrolidin-3-il oxima;

(R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-((2R, 3R, 4S)-3, 4-dihidroxipirrolidin-2-il) metil oxima;

(7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-(3R, 4S)-3, 4-dihidroxiciclopentil oxima;

(7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-((3R, 4S)-3, 4-dihidroxiciclopentil) metil oxima;

145

(7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-3, 4-dihidroxi-4-metilpentil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima;

(*R*)-4-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-morfolinoetil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((1*s*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)metil oxima;

(*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida;

(7*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-(morfolin-2-il)etil oxima;

(*S*)-4-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)-3-benciloxazolidin-2-ona;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2-amino-3-hidroxipropil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil oxima;

(*R*)-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-5-imino-4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-amine;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropiridol[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(S)-4,5-dihidroxipentil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(S)-3-amino-2-hidroxipropil oxima;

(S)-5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-3-hidroxipropil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-4-hidroxibutil oxima;

(7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-3-hidroxi-2-metoxipropil oxima;

147

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(R)-4,5-dihidroxipentil oxima;

(*R*,*Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-dimetilacetamida;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-1-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-iliden) aminooxi)-1-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il) etanona;

ácido (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoico;

3-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi) dihidrofuran-2(3*H*)-ona;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxibutanamida;

(S,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(R)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(S,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(R)-3,4-dihidroxibutil oxima;

148

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-*N*,*N*-dimetilbutanamida;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida;

(S)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida;

(R)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida;

(*R*)-2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida;

(*S*)-2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-1-morfolinobutan-1-ona;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-metoxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-*N*-((*S*)-2,3-dihidroxipropil)-*N*-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-N,N-bis(2-hidroxipropil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(azetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-((6-metilpiridin-2-il)metil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida;

(R,Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metilacetamida;

150

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-

151

5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-metoxipiperidin-1-il)etanona

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(isoxazol-3-ylmetil)-N-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(thiazol-4-ylmetil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirazin-2-il)etanona;

152

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(2-metiltetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-((5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(2-metil-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona;

2-(2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)acetil)hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-metoxiazetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanona;

153

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

5-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona;

5-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3-amino-4-hidroxibutil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-4-amino-3-hidroxibutil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-amino-3-hidroxipropil oxima; y

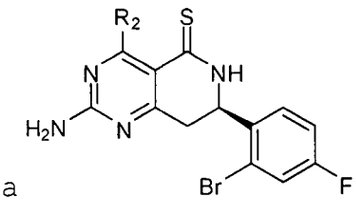
(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3-amino-2-hidroxipropil oxima.

[00226] En otro de sus aspectos, la presente invención se refiere un proceso para producir compuestos que son útiles como inhibidores de HSP90.

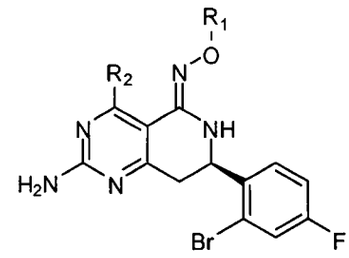
[00227] En otra realización, el método comprende

156

hacer reaccionar un compuesto que tiene la

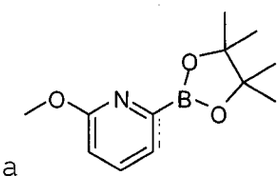


fórmula con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-O-R_1 en condiciones que forman un

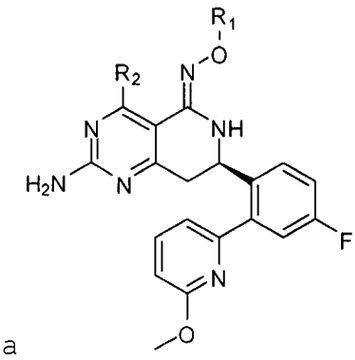


Intermediario que tienen la fórmula

hacer reaccionar el intermediario con un compuesto



que tiene la fórmula en condiciones que forman el producto que tiene la



fórmula

en el cual

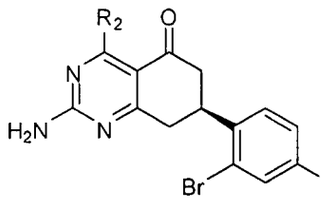
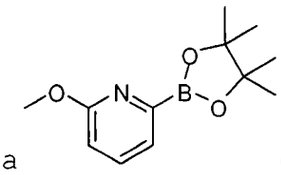
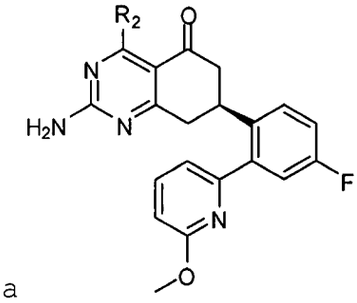
R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), (C_{1-10})oxoalquilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}),

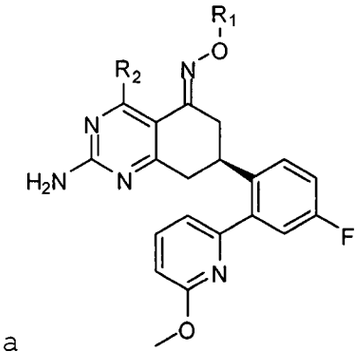
157

tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido; y

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), (C_{1-10})oxoalquilo, iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00228] En otra realización del proceso para producir los compuestos de la invención comprende

hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula  con un compuesto que tiene la fórmula  en condiciones que forman un intermediario que tiene la fórmula  ; y

hacer reaccionar el intermediario con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-O-R_1 en condiciones que forman un producto que tiene la fórmula  ;

en el cual

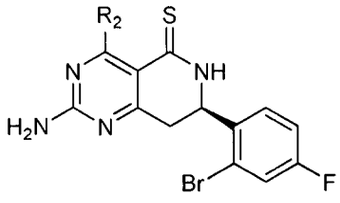
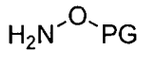
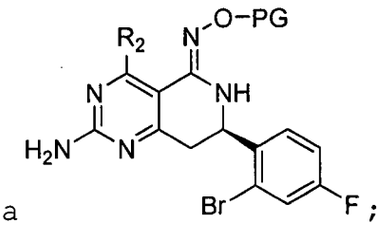
R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), (C_{1-10})oxoalquilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}),

159

tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido; y

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

[00229] Incluso en otra realización del proceso para producir los compuestos de la invención que comprende:

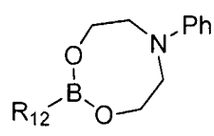
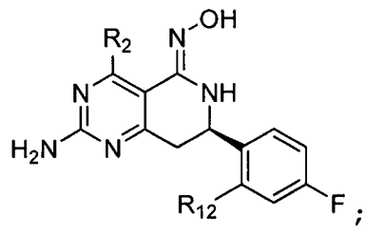
hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula  con el Material de Partida I que tiene la fórmula  en condiciones que forman el Intermediario F que tienen la fórmula  ;

en el cual

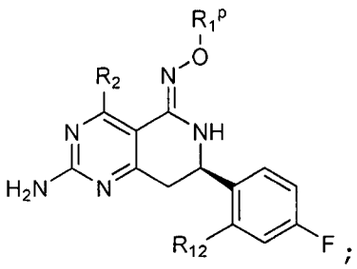
PG es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en (alquil $(C_{1-6})_3$)sililo, ((alquil (C_{1-6}))$_{3-k}$)fenil$_k$)sililo donde k es 0-3, bencilo, y tetrahidropiranilo; y

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), azaalquilo (C_{1-6}), oxaalquilo (C_{1-6}), cada uno no sustituido o sustituido.

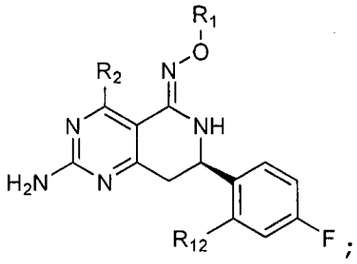
[00230] En la realización anterior del proceso, la síntesis del producto puede lograrse aplicando el Método A que además comprende:

acoplar el material de Partida II que tiene la fórmula  a dicho Intermediario F que forma el Intermediario G que tiene la fórmula  ;

acoplar el material de Partida III que tienen la fórmula $I-R_1^p$ a dicho Intermediario G en condiciones que forman el Intermediario H que tiene la fórmula



desproteger dicho Intermediario H en condiciones que forman el producto que tiene la fórmula



en el cual

R_1^p es una forma protegida de R_1;

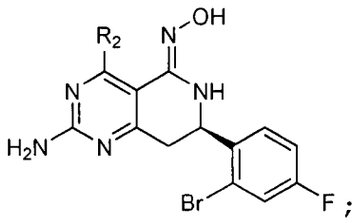
R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), amino, aminoalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilo,

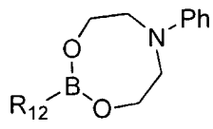
cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional; y

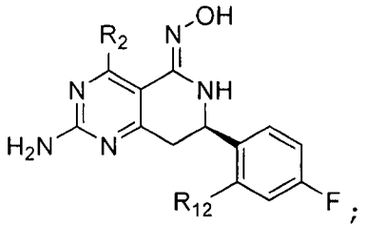
R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}), y hetero cicloalquilo (C_{2-11}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes.

[00231] En la realización anterior del proceso, la síntesis del producto puede lograrse aplicando el Método B que además comprende:

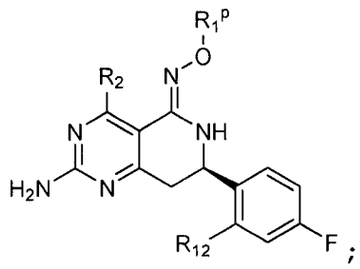
desproteger el Intermediario F en condiciones que forma el Intermediario F' que tiene la fórmula



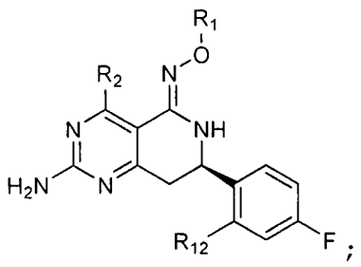
acoplar el material de Partida II que tienen la fórmula  a dicho Intermediario F' que forma el Intermediario G que tiene la fórmula



acoplar el material de Partida III que tienen la fórmula  a dicho Intermediario G en condiciones que forman el Intermediario H que tienen la fórmula



desproteger dicho Intermediario H en condiciones que forman el producto que tiene la fórmula



en el cual

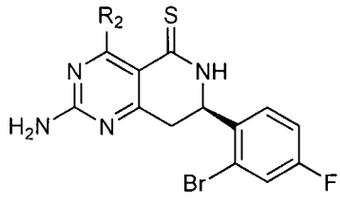
R_1^p es una forma protegida de R_1;

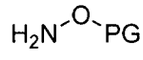
R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), amino, aminoalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilo, cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional; y

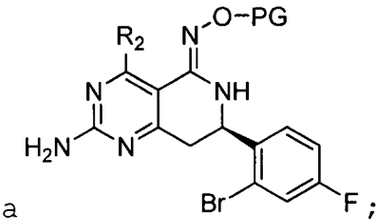
R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}), y hetero cicloalquilo (C_{2-11}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes.

[00232] Otro proceso que puede usarse para preparar los compuestos de la invención comprenden:

hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula

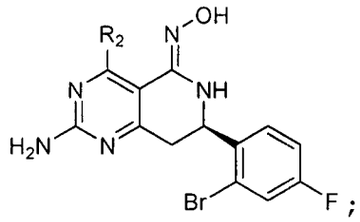


con el Material de Partida I que tiene la fórmula  en condiciones que forman el Intermediario F que tiene la fórmula

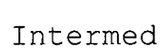


;

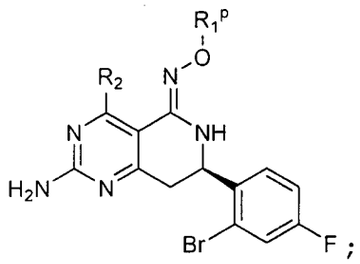
desproteger dicho Intermediario F en condiciones que forma el Intermediario F' que tiene la fórmula

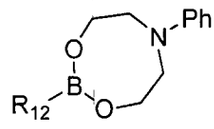
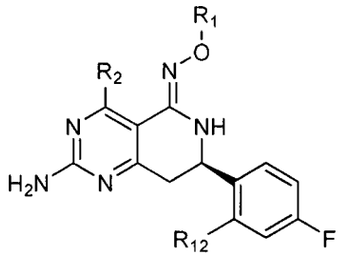


;

acoplar el material de Partida III que tienen la fórmula  al Intermediario F' en condiciones que

forman el Intermediario J que tienen la fórmula



desproteger y luego acoplar el material de Partida II que tienen la fórmula  al Intermediario J en condiciones que forman el producto que tiene la fórmula 

en el cual

R_1^p es una forma protegida de R_1;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-}

$_{10}$), amino, aminoalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilo, cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), azaalquilo (C_{1-6}), oxaalquilo (C_{1-6}), cada uno no sustituido o sustituido; y

R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}), y hetero cicloalquilo (C_{2-11}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes.

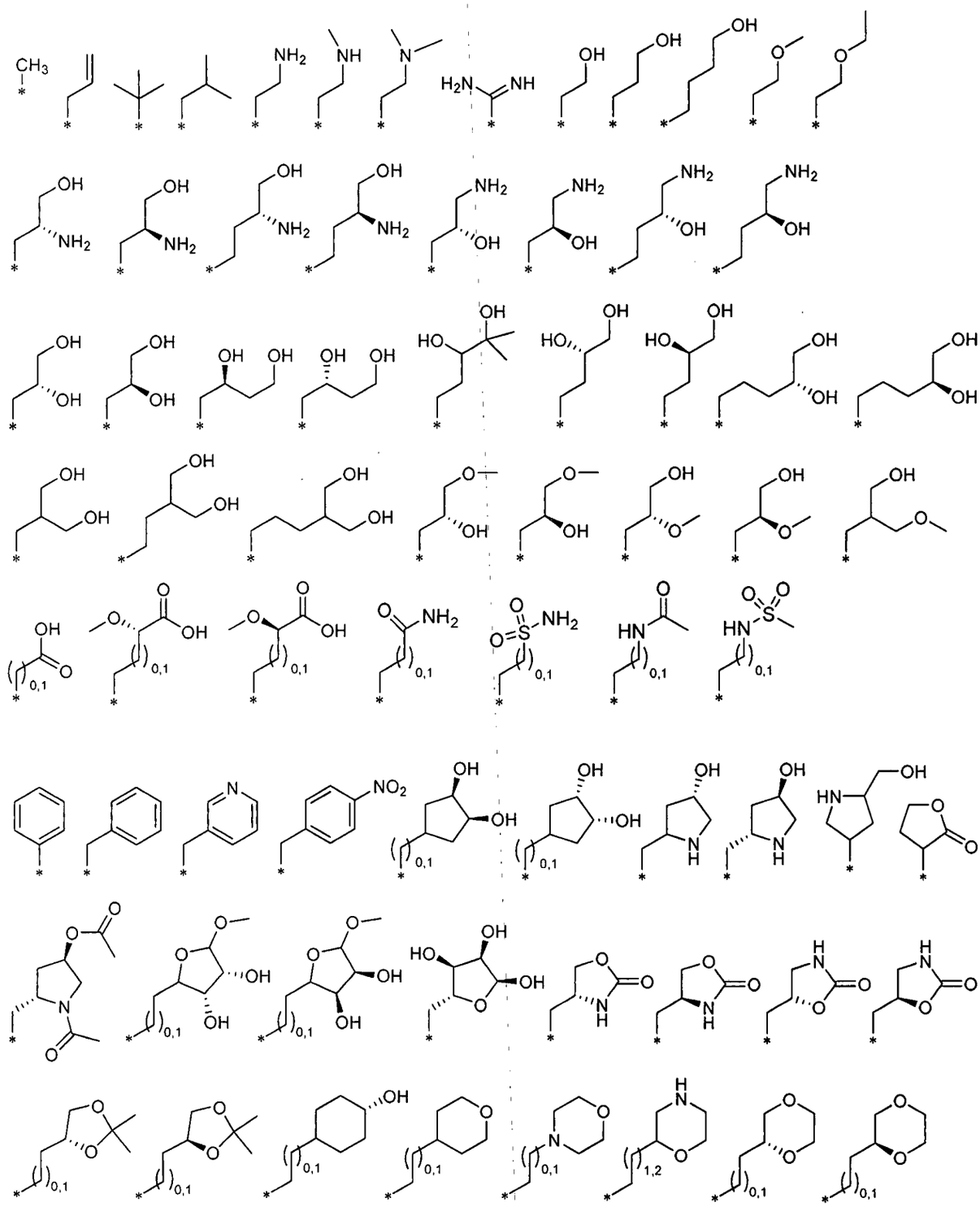
[00233] En todas las realizaciones anteriores de los procesos, en algunas variaciones, R_1 es-L-R_{45},

donde

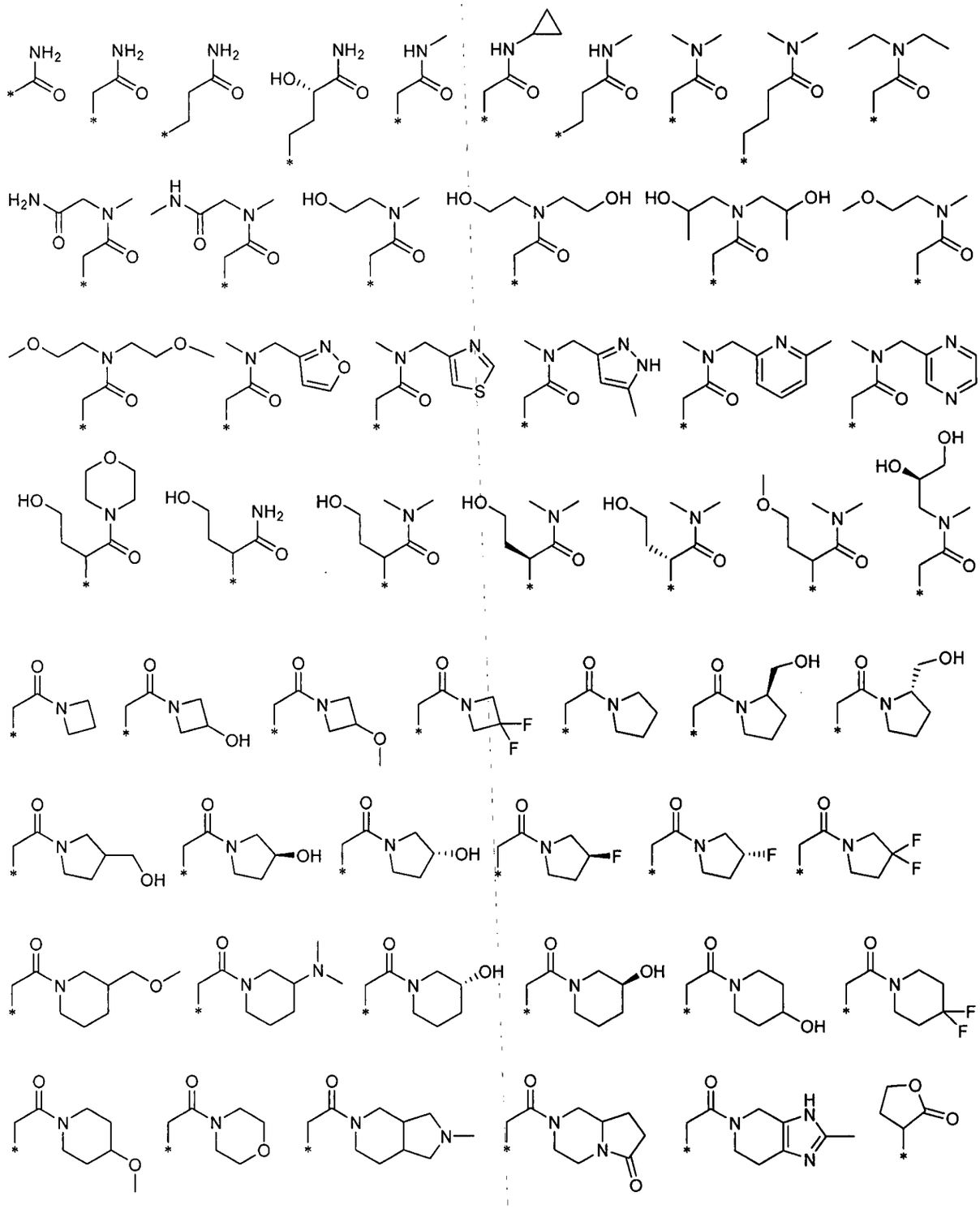
L está ausente o es una ligadura de 1-5 átomos, en los cuales los átomos se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en C, N, y O, y are cada uno, en forma independiente, sustituido o no sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, oxo, alquilo (C_{1-3}), hidroxilalquilo (C_{1-3}), alquilsulfonilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-3}), acetamido, metansulfonilamino, amino, y alquilamino (C_{1-3}); cada uno no sustituido o sustituido; y

R_{45} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo (C_{1-3}), hidroxialquilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-3}), amino, arilo (C_{4-6}), hetero arilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}), y hetero cicloalquilo (C_{3-5}), cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional.

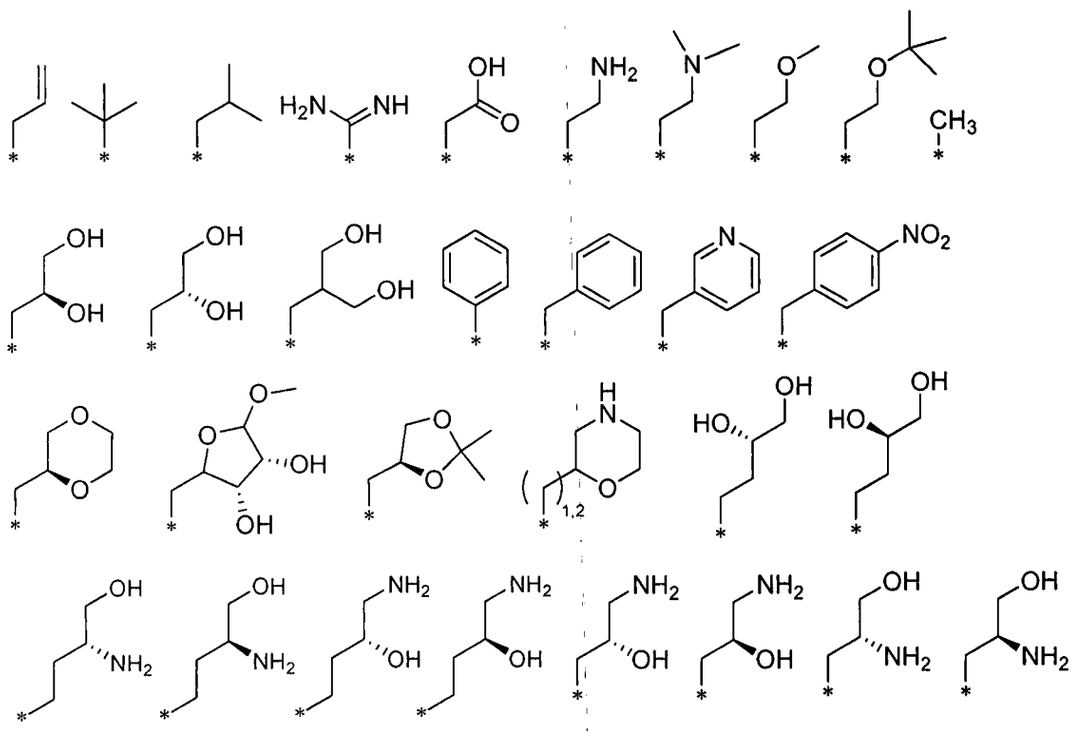
[00234] En otras variaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



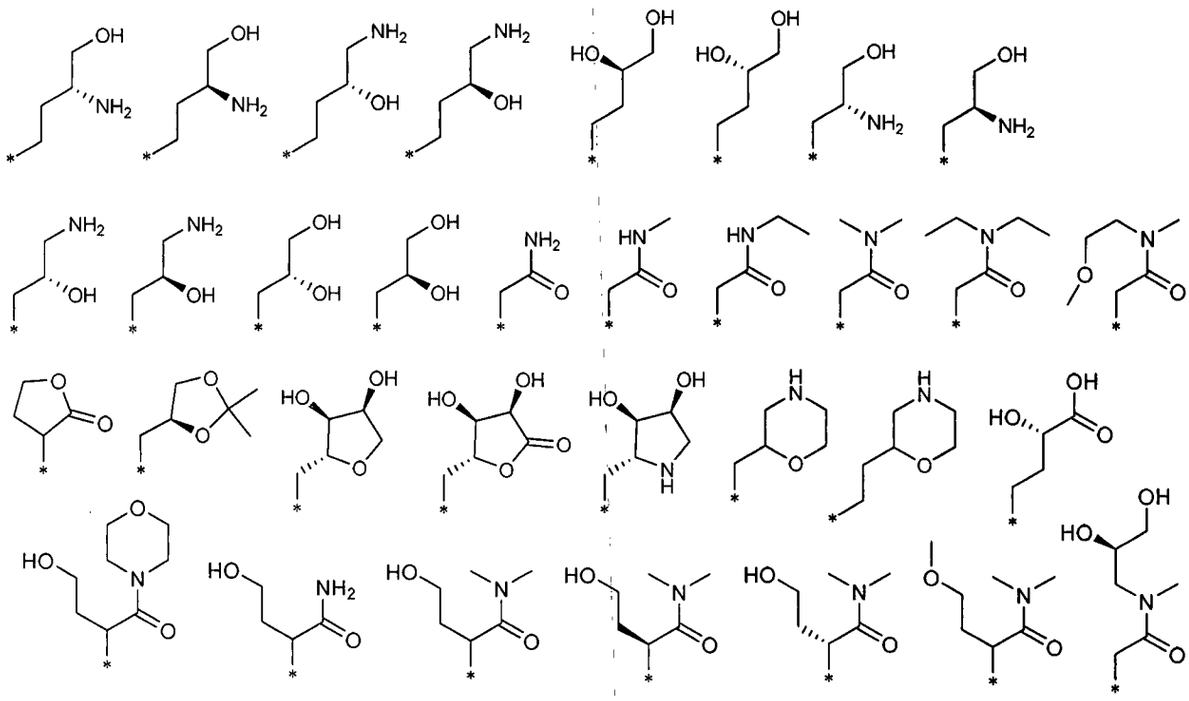
[00235] En otras variaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno,



[00236] Incluso en otras variaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en:

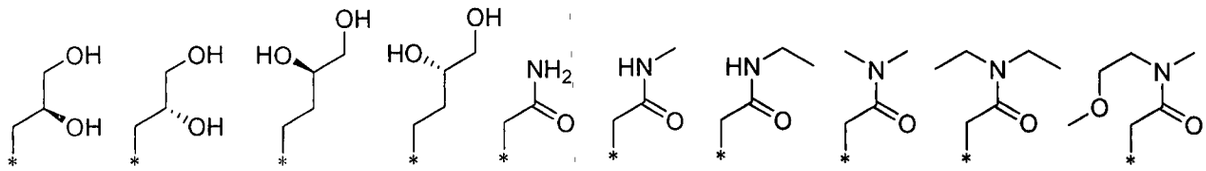


[00237] Incluso en otras variaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



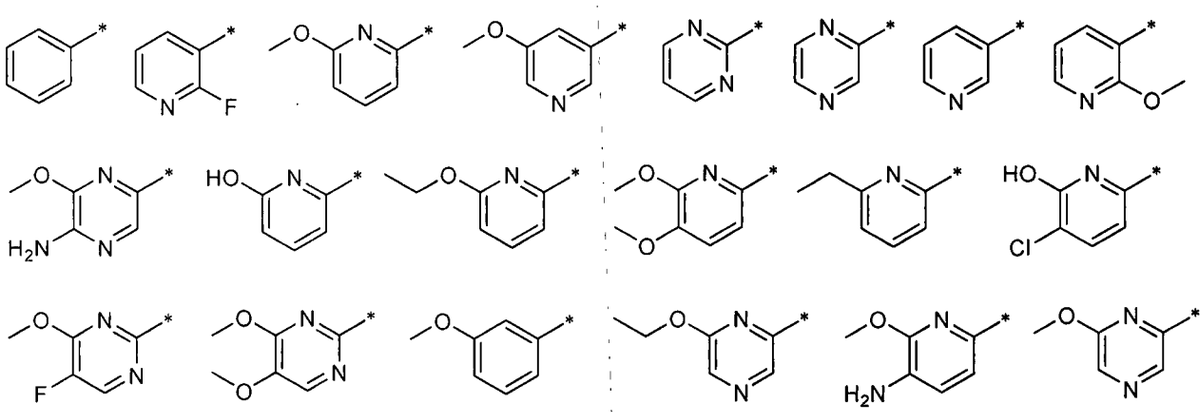
.

[00238] Incluso en otras variaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

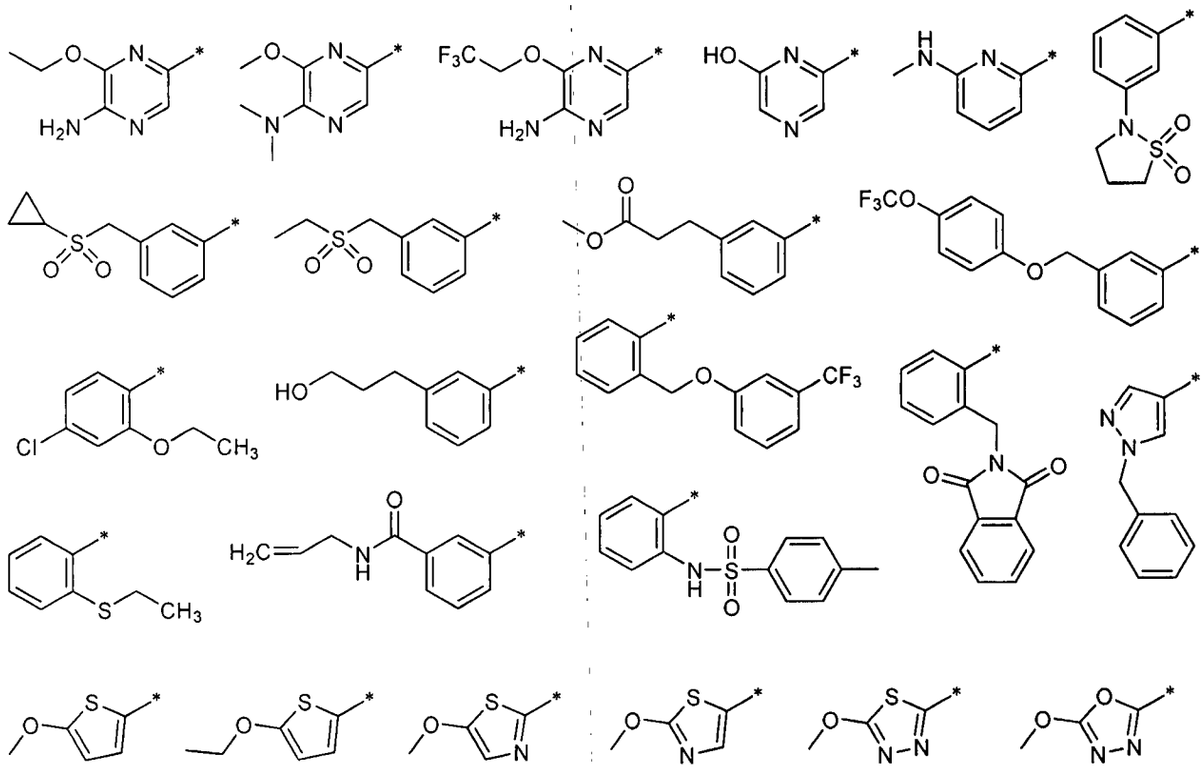


[00239] En alguna variación del proceso de la invención, R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), azaalquilo (C_{1-6}), oxaalquilo (C_{1-6}), cada uno no sustituido o sustituido. En otras variaciones, R_2 se selecciona del grupo que consiste en sustituido o no sustituido alquilo (C_{1-6}). Incluso en otras variaciones, R_2 es metilo. Incluso aun en otras realizaciones, R_2 es hidrógeno.

[00240] En las realizaciones anteriores de los procesos de la invención, en algunas variaciones, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en

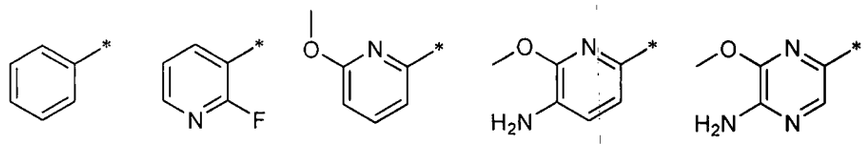


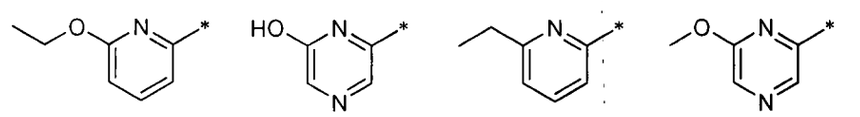
171

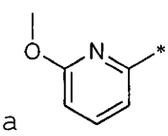


.

[00241] En algunas otras variaciones, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en

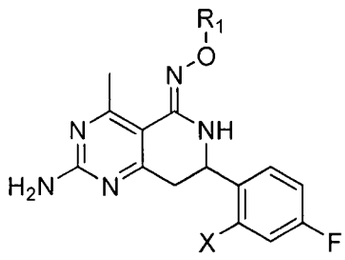




[00242] Incluso en otras variaciones, R_{12} es de la fórmula  .

[00243] Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos que son útiles para la preparación de los compuestos de la invención.

[00244] En otra realización, el compuesto intermedio consiste en la fórmula:

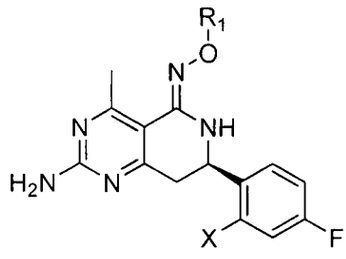


en el cual

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), amino, aminoalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilo, cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional; y

X es un grupo saliente.

[00245] Incluso en otra variación de la realización anterior del compuesto intermediario, en el cual el compuesto intermediario consiste en la fórmula:

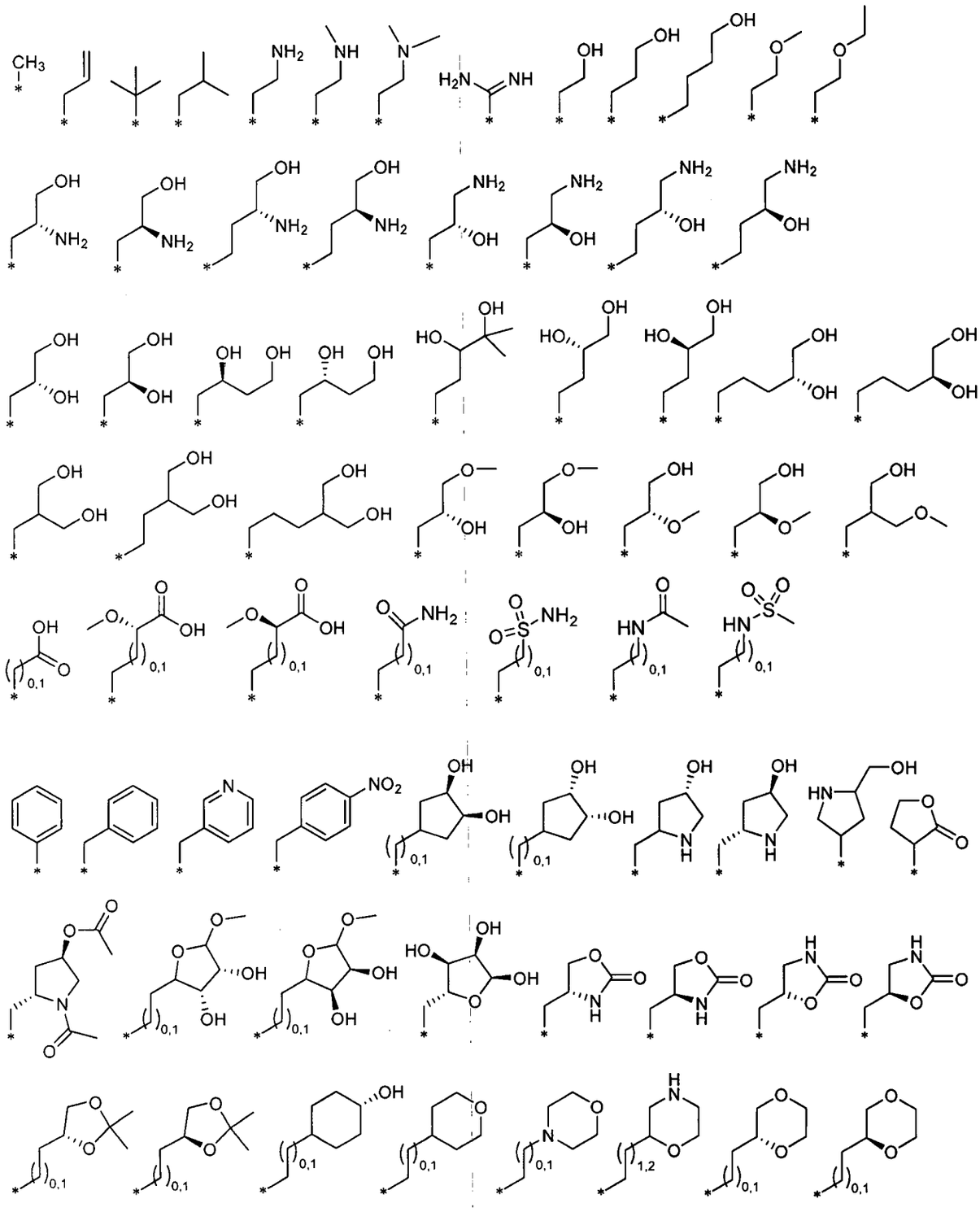


en la cual

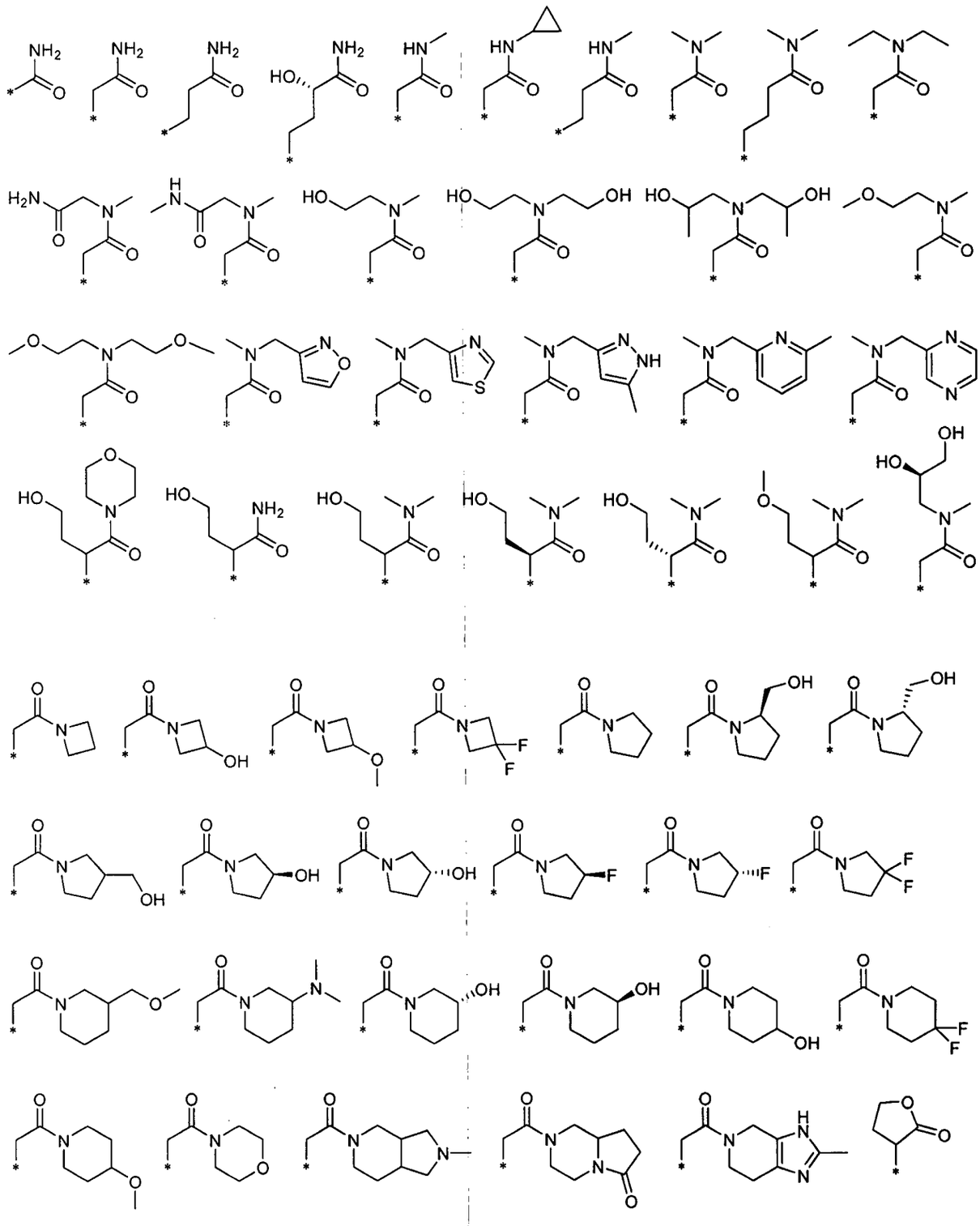
R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), hetero aril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), hetero cicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero bicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y hetero arilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), amino, aminoalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilo, cicloalquilo (C_{3-12}), hetero cicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y hetero arilo (C_{1-10}), cada uno no está sustituido o está sustituido en forma adicional; y

X es un grupo saliente.

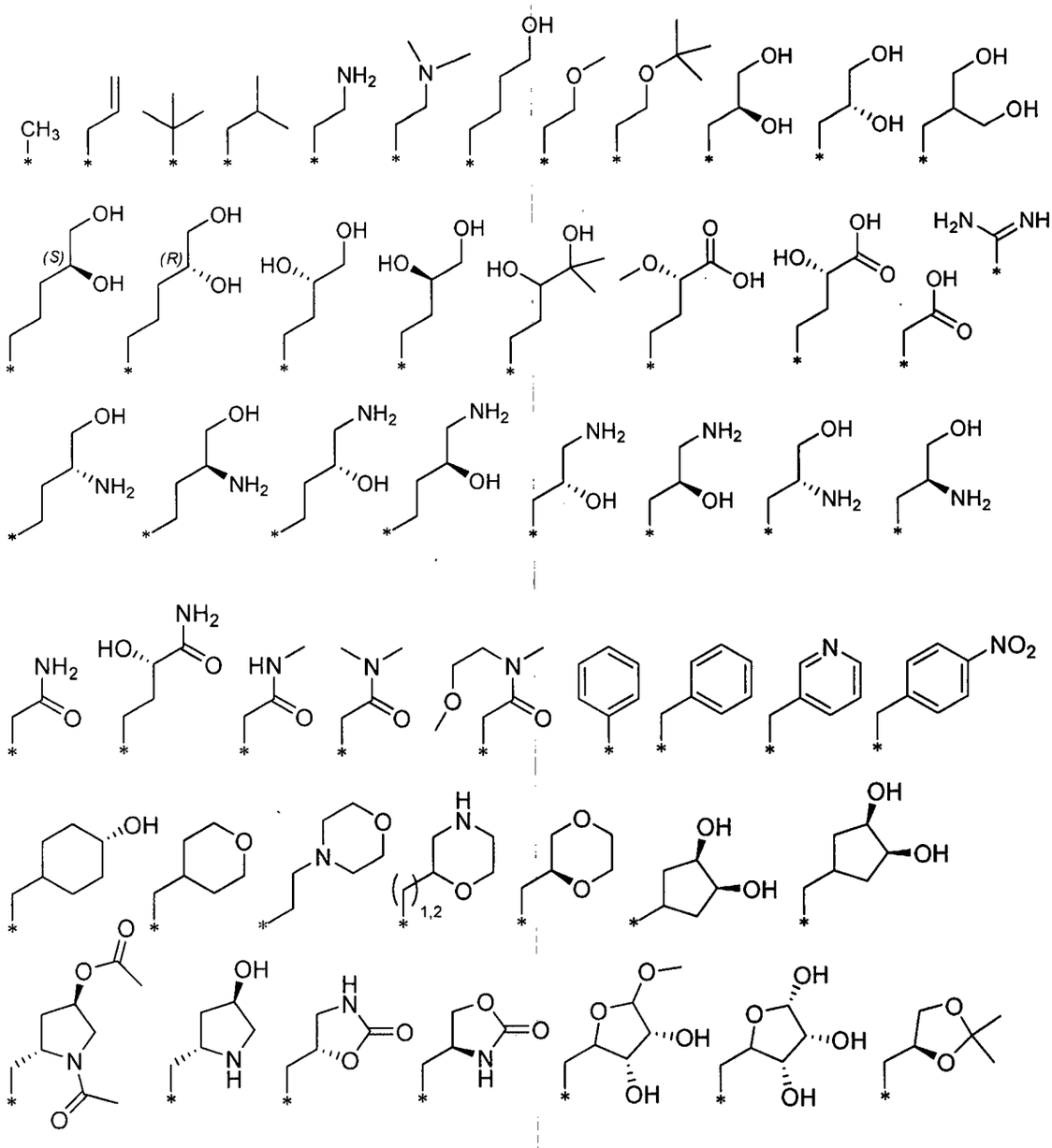
[00246] En algunas variaciones de la realización anterior y variaciones del compuesto intermedios de la invención, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



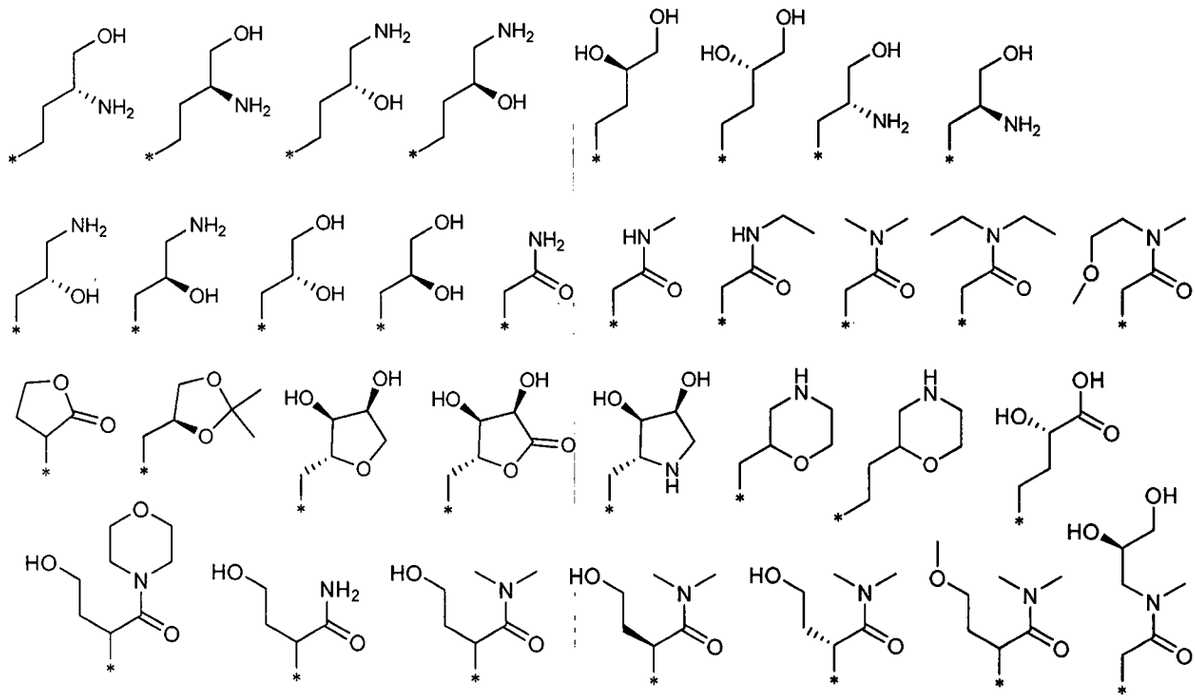
[00247] En algunas otras variaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



[00248] Incluso en otras variaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

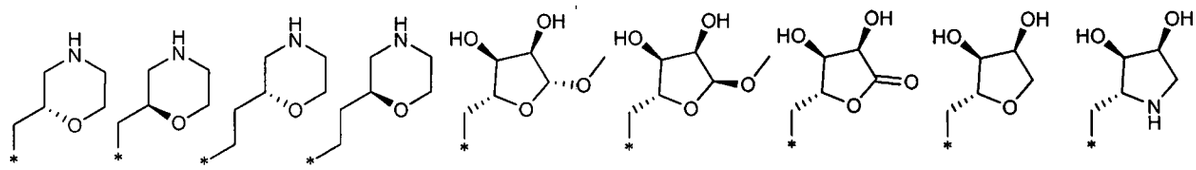


[00249] Incluso en otras variaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



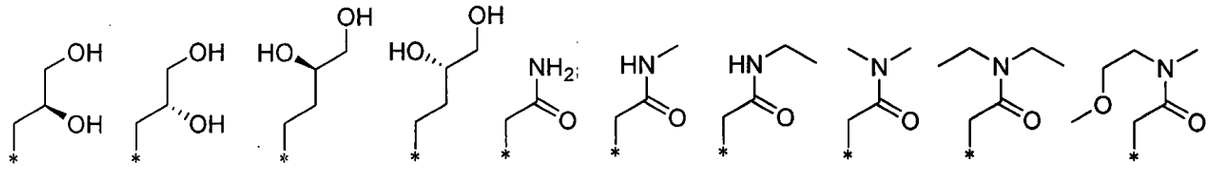
.

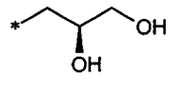
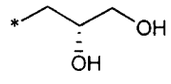
[00250] Incluso en otras variaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en

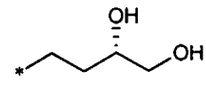
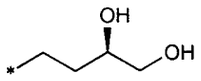


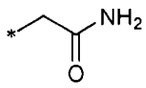
.

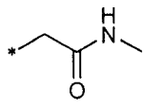
[00251] Incluso aun en otras realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

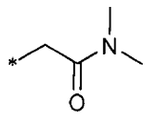


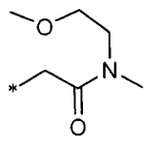
[00252] Incluso aun en otras realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en  y  .

[00253] Incluso aun en otras realizaciones, R_1 se selecciona del grupo que consiste en  y  .

[00254] Incluso aun en otras realizaciones, R_1 es  .

[00255] Incluso aun en otras realizaciones, R_1 es  .

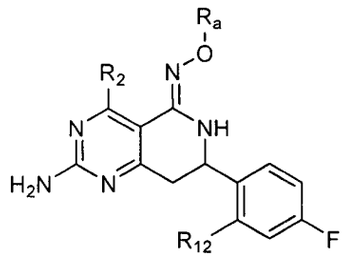
[00256] Incluso aun en otras realizaciones, R_1 es  .

[00257] Incluso aun en otras realizaciones, R_1 es  .

[00258] En algunas variaciones de las realizaciones anteriores y variaciones de los compuestos de la invención, R_{12} es un grupo saliente seleccionado del grupo que consiste en halo, y alquil sulfonato sustituido y no sustituido. En algunas variaciones, R_{12} es bromo. En otras variaciones, R_{12} es cloro.

[00259] Incluso en otras variaciones, R_{12} es yodo. Incluso en otras variaciones, R_{12} es trifluorometansulfonato.

[00260] En otra realización, el compuesto intermedio de la invención consisten en la fórmula:

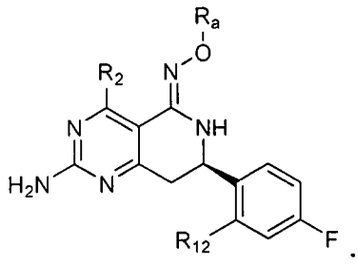


en el cual

R_a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), y un grupo protector; y

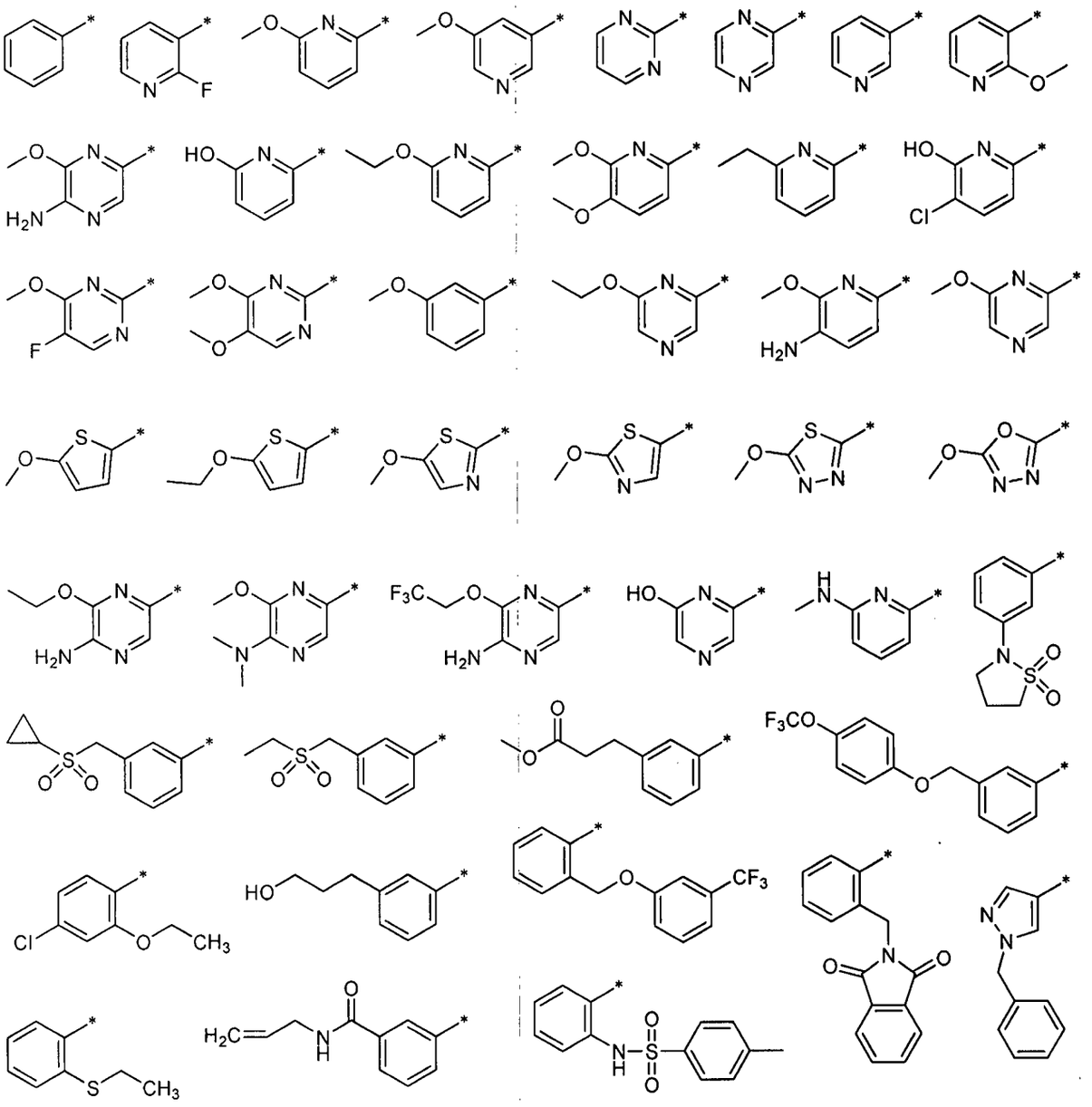
R_{12} se selecciona del grupo que consiste en (C_{4-12})arilo y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido, con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, alquiltio, alcoxi (C_{1-10}), (C_{1-10})haloalcoxi, hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, carboniloxi, carbonilo, alquilaminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), (C_{1-10})oxoalquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y hetero(C_{4-12})bicicloarilo.

[00261] En otra variación de la realización inmediata anterior, los compuestos intermedios de la invención son de la fórmula:

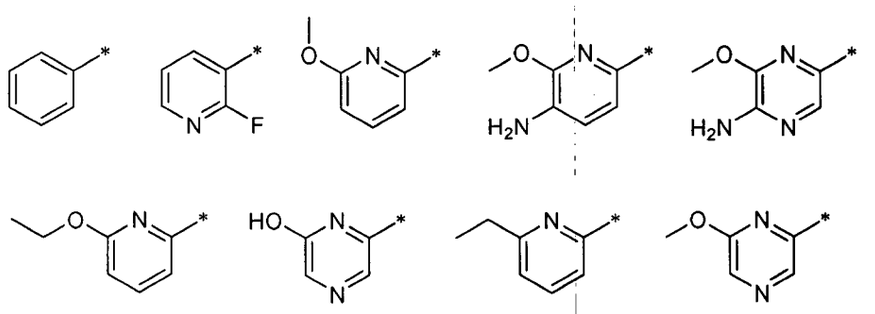


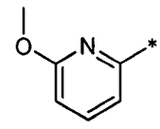
[00262] En algunas variaciones de la realización anterior y variaciones de los compuestos de la invención, R_a es hidrógeno. En otras variaciones, R_a es metilo. En otras variaciones, R_a es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en $((C_{1-6})_3alkil)sililo$, $((alquil(C_{1-6}))_{3-n})fenil_n)sililo$ donde n es 0-3, bencilo, y tetrahidropiranilo. Incluso en otras variaciones, R_a se selecciona del grupo que consiste en trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *ter*-butildimetilsililo, y *ter*-butildifenilsililo. Incluso en otras variaciones, R_a es *ter*-butildimetilsililo. Incluso en otras variaciones, R_a es trimetilsililo. Incluso en otra variación, R_a es bencilo. Incluso aun en otras realizaciones, R_a es tetrahidropiranilo.

[00263] En algunas variaciones de la realización anterior y variaciones de los compuestos de la invención, R_{12} es fenilo o hetero arilo (C_{1-5}), cada uno no sustituido o sustituido con dichos 1-3 sustituyentes. Incluso aun en otras realizaciones, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en halo,



[00264] Incluso en otras variaciones, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en bromo,





[00265] Incluso en otras variaciones, R_{12} es .

[00266] En algunas realizaciones, el compuesto intermedios de la invención se selecciona del grupo que consiste en:

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-ter-butildimetilsilil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(S)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(R)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metilacetamida; y

(R,Z)-2-(2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-dimetilacetamida.

[00267] Se observa que los compuestos de la presente invención pueden encontrarse en forma de una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, ésteres biohidrolizable, amida biohidrolizable, carbamato biohidrolizable, solvato, hidrato o profármaco de los anteriores. Por ejemplo, el compuesto en forma opcional comprende un sustituyente que se convierte *in vivo* en un sustituyente diferente tal como hidrógeno.

[00268] Se observa, además, que el compuesto puede estar presente como una mezcla de estereoisómeros, o el compuesto puede estar presente como un estereoisómero individual.

[00269] En otro de sus aspectos, se provee una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores. En una variación particular, la composición es una formulación sólida adaptada para administración oral. En otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para administración oral. Incluso en otra variación particular, la composición es un comprimido. Incluso en otra variación particular, la composición es una formulación líquida adaptada para administración parenteral.

[00270] La presente invención provee, además, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores, en el cual la composición está adaptada para administración por una vía seleccionada del grupo que consiste en vía oral parenteral, intraperitoneana,

endovenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, por vía vaginal, intraocular, por administración local (por ejemplo, por catéter o stent), subcutánea, intraadiposa, intraarticular, e intra tecal.

[00271] Incluso en otro de sus aspectos, se provee un kit que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; e instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado patológico para la cual se administrará la composición, información de conservación para la composición, información de posología e instrucciones respecto de cómo administrar la composición. En una variación particular, el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiples.

[00272] Incluso en otro de sus aspectos, se provee un artículo de fabricación que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores; y materiales para envasado. En una variación, el material de envasado comprende un envase para contener el compuesto. En una variación particular, el envase comprende un rótulo que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado patológico para el cual debe administrarse el compuesto, información sobre conservación, información sobre dosificación y/o instrucciones respecto de cómo administrar el compuesto. En otra variación, el artículo de fabricación comprende el compuesto en una forma de dosis múltiples.

[00273] En un adicional de sus aspectos, se provee un método terapéutico que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores a un sujeto.

[00274] En otro de sus aspectos, se provee un método para inhibir HSP90 que comprende contactar HSP90 con un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores.

[00275] Incluso en otro de sus aspectos, se provee un método para inhibir HSP90 que comprende hacer que un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores esté presente en un sujeto con el fin de inhibir HSP90 *in vivo*.

[00276] En un adicional de sus aspectos, se provee un método para inhibir HSP90 que comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* en un segundo compuesto en el cual el segundo compuesto inhibe HSP90 *in vivo*, el segundo compuesto es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores.

[00277] En otro de sus aspectos, se provee un método de tratamiento de un estado patológico para el cual HSP90 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico, el método comprende hacer que un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores esté presente en un sujeto en una cantidad terapéuticamente efectiva para el estado patológico.

[00278] Incluso en otro de sus aspectos, se provee un método de tratamiento de un estado patológico para el cual HSP90 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico, el método comprende administrar un compuesto de cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores a un sujeto, en el cual el compuesto esté presente en el sujeto en una

cantidad terapéuticamente efectiva para el estado patológico.

[00279] En un adicional de sus aspectos, se provee un método de tratamiento de un estado patológico para el cual HSP90 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico, el método comprende administrar un primer compuesto a un sujeto que se convierte *in vivo* en un segundo compuesto en el cual el segundo compuesto inhibe HSP90 *in vivo*, el segundo compuesto es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones y variaciones anteriores.

[00280] En una variación de cada uno de los métodos anteriores, el estado patológico se selecciona del grupo que consiste en cáncer, inflamación, enfermedad de inflamación intestinal, psoriasis, artritis, y rechazo a los trasplantes.

[00281] En una variación de cada uno de los métodos anteriores, el estado patológico es cáncer. El cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células escamosas, astrocitoma, Sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vesícula, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colo-rectal, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer renal, cánceres hematológicos, linfoma no de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, leucemia (incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica), síndrome mielodisplásico, y mesotelioma.

[00282] En una variación de cada uno de los métodos anteriores, la HSP90 es una HSP90α. En otra variación, la HSP90 es una HSP90β.

Sales, Hidratos, y Profármacos de los inhibidores de HSP90

[00283] Debe reconocerse que los compuestos de la presente invención pueden estar presentes y en forma opcional administrarse en forma de sales, hidratos y profármacos que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, se encuentra dentro del alcance de la presente invención convertir los compuestos de la presente invención en y usarlos en la forma de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico derivadas de varios ácidos y bases orgánicos e inorgánicos de acuerdo con procedimientos conocidos en el arte.

[00284] Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de base libre, los compuestos pueden prepararse como una sal de adición con ácido aceptable desde el punto de vista farmacéutico haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico, *por ej.*, halohidratos tales como clorhidratos, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato, fosfato, *etc.*; y alquil y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluenesulfonato y bencensulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato y ascorbato. Las sales de adición con ácido adicionales de la presente invención incluyen, sin carácter limitativo: adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato,

alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptonato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, clorhidratos, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Debe reconocerse que las formas de base libre diferirán normalmente de su respectiva forma de sal en cierta forma en las propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a sus respectivas formas de base libre para los fines de la presente invención.

[00285] Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de base libre, una sal de adición con base aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede prepararse haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Ejemplos de dichas bases son hidróxidos de metales alcalinos incluyendo hidróxidos de potasio, sodio y litio; hidróxidos de metales alcalino térreos tales como hidróxidos de bario y calcio; alcóxidos de metales alcalinos, *por ej.*, etanolato de potasio y propanolato de sodio; y varias bases orgánicas tales como hidróxido de amonio, piperidina, dietanolamina y *N*-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de los

compuestos de la presente invención. Otras sales alcalinas de la presente invención incluyen, sin carácter limitativo: sales de cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio y zinc. Las sales alcalinas orgánicas incluyen, sin carácter limitativo, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas alcalinas de intercambio iónico, *por ej.*, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, *N,N'*-dibenciletilenodiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, *N*-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximatil)-metilamina (trometamina). Debe reconocerse que las formas de ácido libre normalmente diferirán de sus respectivas formas de sal en cierta forma en las propiedades físicas tales como solubilidad en solventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a sus respectivas formas de ácido libre para los fines de la presente invención.

[00286] Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos que contienen nitrógeno alcalino pueden cuaternizarse con agentes tales como alquil haluros (C_{1-4}), *por ej.*, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, iso-propil y ter-butilo; di (C_{1-4}) alquil sulfatos, *por ej.*, dimetil, dietil y diamil sulfatos; alquil haluros (C_{10-18}), *por ej.*, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y arilo

alquilo (C_{1-4}) haluros, *por ej.*, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Dichas sales permiten la preparación de compuestos de la presente invención tanto solubles en agua como solubles en aceite.

[00287] Los *N*-óxidos de los compuestos de acuerdo con la presente invención puede prepararse por métodos conocidos por aquellos expertos en el arte. Por ejemplo, los *N*-óxidos pueden prepararse tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (*por ej.*, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido meta-cloroperoxibenzoico, o similares) en un solvente orgánico apropiado (*por ej.*, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. En forma alternativa, los *N*-óxidos de los compuestos puede prepararse a partir del *N*-óxido de un Material de Partida apropiado.

[00288] Los derivados pro farmacológicos de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse modificando los sustituyentes de los compuestos de la presente invención que luego se convierten *in vivo* en un sustituyente diferente. Se observa que en muchos casos, los profármacos en sí mismos también caen dentro del alcance del rango de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, los profármacos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto con un agente de carbamilación (*por ej.*, 1,1-aciloxialquilcarbonocloridato, para-nitrofenil carbonato, o similares) o un agente de acilación. Ejemplos adicionales de los métodos para producir profármacos se describen en Saulnier *et al.* (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985.

[00289] Los derivados protegidos de los compuestos de la presente invención también pueden realizarse. Ejemplos de las técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su eliminación pueden encontrarse en P. G. M. Wuts and T. W. Greene en "*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*" 4th edition, John Wiley and Sons, 2007.

[00290] Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse en forma convencional, o formarse durante el proceso de la invención, como solvatos (*por ej.*, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse en forma conveniente por recristalización a partir de una mezcla de solvente acuoso/ orgánico, usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

[00291] Una "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico", como se usa aquí, pretende abarcar cualquier compuesto de acuerdo con la presente invención que se utiliza en su forma de sal, en especial donde la sal confiere sobre el compuesto propiedades farmacocinéticas mejoradas comparado con la forma libre del compuesto o una sal diferente del compuesto. La forma de sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico también puede inicialmente conferir propiedades de farmacocinética deseables en el compuesto que no poseía con anterioridad, y puede incluso afectar positivamente la farmacodinamia del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. Un ejemplo de la propiedad de farmacocinética que puede afectarse favorablemente de este modo en al cual el compuesto se transporta entre las membranas celulares, que a su vez pueden afectar directa y positivamente la absorción, distribución, biotransformación y excreción

del compuesto. Mientras que la vía de administración de la composición farmacéutica es importante, y varios factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar críticamente la biodisponibilidad, la solubilidad del compuesto usualmente depende del carácter de su forma de sal particular, que se utiliza. Una persona con experiencia en el arte apreciará que una solución acuosa del compuesto proveerá la absorción más rápida del compuesto en el cuerpo de un sujeto tratado, mientras que las soluciones y suspensiones en lípidos, como también las formas de administración sólidas, producirán una absorción menos rápida del compuesto.

Usos de los compuestos de la invención

[00292] Un conjunto de indicaciones de que los inhibidores de HSP90 de la presente invención pueden usarse para tratar aquellos que implican proliferación celular no deseable o no controlada. Dichas indicaciones incluyen tumores benignos, varios tipos de cánceres tales como tumores primarios y metástasis tumorales, restenosis (por ej. lesiones coronarias, de carótidas y cerebrales), estimulación anormal de células endoteliales (ateroesclerosis), ataques a tejidos corporales producidos por cirugía, cicatrización anormal de heridas, enfermedades que producen fibrosis del tejido, trastornos de movimiento repetitivos, trastornos de tejidos que no son altamente vascularizados, respuestas proliferativas asociadas con trasplantes de órganos, trastornos neurodegenerativos incluyendo enfermedad de Parkinson, Alzheimer, Huntington y enfermedades relacionadas con los priones, inflamación y trastornos relacionados con la inflamación tales como dolor, cefaleas, fiebre, artritis,

asma, bronquitis, tendinitis, eczema, enfermedad de inflamación intestinal, y similares, y enfermedades dependientes de la angiogénesis tales como, cáncer, artritis, retinopatía diabética, degeneración macular asociada con la edad (AMD) y enfermedades infecciosas en particular infecciones producidas por hongos, enfermedades virales incluyendo sin carácter limitativo, enfermedades causadas por virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus del herpes simple tipo -1 (VHS-1), enfermedades cardiovasculares y del sistema nervioso central[3,4,5,6,7].

[00293] En general, las células presentes en los tumores benignos mantienen sus características diferenciadas y no se dividen en un modo completamente descontrolado. Un tumor benigno usualmente es localizado y sin metástasis. Los tipos específicos de tumores benignos que pueden tratarse usando inhibidores de HSP90 de la presente invención incluyen hemangiomas, adenoma hepatocelular, hemangioma cavernoso, hiperplasia nodular focal, neuromas acústicos, neurofibroma, adenoma del conducto biliar, cistanoma del conducto biliar, fibroma, lipomas, leiomiomas, mesoteliomas, teratomas, mixomas, hiperplasia regenerativa nodular, tracomas y granulomas piogénicos.

[00294] En el caso de tumores malignos, las células se tornan no diferenciadas, no responden a las señales corporales del control de crecimiento, y se multiplican de un modo no controlado. Los tumores malignos son invasivos y capaces de dispersarse hasta sitios distantes (formación de metástasis). Los tumores malignos generalmente se sub-dividen en dos categorías: primaria y secundaria. Los tumores primarios surgen directamente del tejido en el cual se encuentran. Los tumores secundarios, o metástasis, son tumores que se originaron

en algún otra parte del cuerpo pero que se han esparcido a órganos distantes. Las vías comunes para metástasis son el crecimiento directo a estructuras adyacentes, expansión a través de los sistemas vascular o linfático, y rastreo a lo largo de planos tisulares y espacios corporales (fluido peritoneano, líquido céfalo-raquídeo, *etc.*).

[00295] Los tipos específicos de cánceres o tumores malignos, ya sea primarios o secundarios, que pueden tratarse usando los inhibidores de HSP90 de la presente invención incluyen, sin carácter limitativo, leucemia, cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de cerebro, cáncer de laringe, cáncer de vesícula, páncreas, recto, paratiroides, tiroides, adrenal, tejido neural, vejiga, cabeza y cuello, colon, estómago, colo-rectal, bronquios, riñones, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas tanto del tipo papilar como ulcerativo, carcinoma de piel con metástasis, osteo sarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células de vehículo, mieloma, tumor de células gigantes, tumor de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cálculos de vesícula, tumor de células islote, tumor cerebral primario, tumores linfocíticos y granulocíticos agudos y crónicos, adenoma de células capilares, hiperplasia, carcinoma medular, feocromocitoma, neuronomas de la mucosa, ganglioneuronas intestinales, tumor hiperplásico del nervio cornial, tumor del hábito marfanoide, tumor de Wilm, seminoma, tumor de ovario, tumor de leiomiomateria, displasia cervical y carcinoma in situ, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcoma del tejido blando, carcinoide maligno, lesión tópica de la piel, cáncer

gastrointestinal, cánceres hematológicos, síndrome mielodisplásico, fungoide por micosis, rabdomiosarcoma, astrocitoma, linfoma no de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, sarcoma osteogénico y otros sarcomas, hipercalcemia maligna, tumor de células renales, policitermia vera, adenocarcinoma, glioblastoma multiforme, glioma, leucemia (incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica), linfomas, melanomas malignos, carcinomas epidermoides, y otros carcinomas y sarcomas.

[00296] Los inhibidores de HSP90 de la presente invención también pueden usarse para tratar proliferación celular anormal debido a provocaciones al tejido corporal durante la cirugía. Estos insultos pueden surgir como una variedad de procedimientos quirúrgicos tales como cirugía de articulaciones, cirugía de intestinos y cicatrización queloide. Las enfermedades que producen tejido fibrótico incluyen enfisema. Los trastornos de movimiento repetitivos que pueden tratarse usando la presente invención incluyen síndrome del túnel carpiano. Un ejemplo de un trastorno proliferativo que puede tratarse usando la invención es un tumor de huesos.

[00297] Las respuestas proliferativas asociadas con trasplantes de órganos que pueden tratarse usando inhibidores de HSP90 de la invención incluyen respuestas proliferativas que contribuyen a potenciales rechazos de órganos o complicaciones asociadas. Específicamente, estas respuestas proliferativas pueden ocurrir durante el trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón, y otros órganos corporales y sistemas orgánicos.

[00298] La angiogénesis anormal que puede tratarse usando esta invención incluyen aquellas angiogénesis anormales que acompañan la artritis reumatoide, edema y lesión

cerebral relacionado con reperfusión isquémica, isquemia cortical, hiperplasia ovárica e hipervascularidad, (síndrome de ovario poliquístico), endometriosis, psoriasis, retinopatía diabética, y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía de la pre madurez (fibroplásica retrolental), degeneración macular, rechazo a injertos de córnea, glaucoma neuromuscular y síndrome de Oster Webber.

[00299] Ejemplos de enfermedades asociadas con angiogénesis no controlada que puede tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitativo neovascularización retinal/ coroidal y neovascularización cornial. Ejemplos de neovascularización retinal/ coroidal incluyen, sin carácter limitativo, enfermedades de Bests, miopía, problemas ópticos, enfermedades de Stargarts, enfermedad de Pagets, oclusión de las venas, oclusión arterial, anemia de células enfermas, sarcoide, sífilis, enfermedades obstructivas de carótida elástica con pseudoxantoma, uveítis/ vitritis aguda, infecciones micobacterianas, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, retinopatía de la pre madurez, enfermedad de Eales, retinopatía diabética, degeneración macular, Bechets enfermedades, infecciones que provocan una retinitis o croiditis, histoplasmosis ocular presumida, planitis de pars, desprendimiento crónico de retina, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, trauma y complicaciones post-láser, enfermedades asociadas con rubesis (neovascularización del ángulo) y enfermedades causadas por proliferación anormal de tejido fibroso fibrovascular incluyendo todas las formas de retinopatía de cristalino proliferativa. Ejemplos de neovascularización de córnea incluyen, sin carácter

limitativo, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis de miembros superiores, queratitis seca de pterigio, Sjögren, rosácea por acné, filectenulosis, retinopatía diabética, retinopatía de la pre madurez, rechazo a los injertos de córnea, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, queratotomía radial perifigoide, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolental, sífilis, infecciones por micobacterias, degeneración de lípidos, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infeccione por herpes simple, infecciones por Herpes zoster, infecciones por protozoarios y sarcoma de Kaposi.

[00300] Las enfermedades inflamatorias crónicas asociadas con angiogénesis no controlada también pueden tratarse usando inhibidores de HSP90 de la presente invención. La inflamación crónica depende de la formación continua de brotes capilares para mantener un influjo de células inflamatorias. El influjo y la presencia de células inflamatorias produce granulomas y de este modo mantiene el estado inflamatorio crónico. La inhibición de angiogénesis con el uso de un inhibidor de HSP90 solo o en conjunción con otros agentes antiinflamatorios pueden evitar la formación de granulomas y de este modo aliviar la enfermedad. Ejemplos de las enfermedades inflamatorias crónicas incluyen, sin carácter limitativo, enfermedades de inflamación intestinal tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, psoriasis, sarcoidosis, y artritis reumatoide.

[00301] Las enfermedades de inflamación intestinal tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa se

caracterizan por la inflamación crónica y angiogénesis en varios sitios en el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, enfermedad de Crohn ocurre como enfermedad inflamatoria transmural crónica que afecta muy comúnmente el íleo distal y el colon pero también puede ocurrir en parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano y el área del perineo. Los pacientes con enfermedad de Crohn generalmente tienen diarrea crónica asociada con abdominal dolor, fiebre, anorexia, pérdida de peso y distensión abdominal. La colitis ulcerativa también es una enfermedad inflamatoria y ulcerativa crónica, no específica que surge de la mucosa colónica y se caracteriza por la presencia de diarrea con sangre. Estas enfermedades de inflamación intestinal generalmente tienen su causa en inflamación granulomatosa crónica en todo el tracto gastrointestinal, que implica nuevos brotes capilares rodeados por un cilindro de células inflamatorias. La inhibición de la angiogénesis por estos inhibidores debe inhibir la formación de los brotes y prevenir la formación de granulomas. Las enfermedades de inflamación intestinal también exhiben manifestaciones intestinales, tales como lesiones cutáneas. Dichas lesiones se caracterizan por inflamación y angiogénesis y pueden ocurrir en muchos sitios distintos del tracto gastrointestinal. La inhibición de la angiogénesis por los inhibidores de HSP90 de acuerdo con la presente invención puede reducir el influjo de las células inflamatorias y evitar la formación de lesiones.

[00302] La sarcoidosis, otra enfermedad inflamatoria crónica, se caracteriza como trastorno granulomatoso de múltiples sistemas. Los granulomas de esta enfermedad pueden formarse en cualquier lado del cuerpo. De este modo, los síntomas dependen del sitio en que se

encuentren los granulomas y si la enfermedad está activa. Los granulomas se crean por brotes capilares angiogénicos que proveen suministro constante de células inflamatorias. Mediante el uso de los inhibidores de HSP90 de acuerdo con la presente invención para inhibir la angiogénesis, dicha formación de granulomas puede inhibirse. La psoriasis, también una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente, se caracteriza por pápulas y placas de varios tamaños. El tratamiento con el uso de estos inhibidores solos o en conjunción con otros agentes antiinflamatorios deben prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos para mantener las lesiones características y proveer alivio de los síntomas al paciente.

[00303] La artritis reumatoide (RA) también es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la inflamación no específica de las articulaciones periféricas. Se cree que los vasos sanguíneos en el recubrimiento sinovial de las articulaciones sufre angiogénesis. Además de formar nuevas redes vasculares, las células endoteliales liberan factores y especies de oxígeno reactivo que conducen a crecimiento de pannus y destrucción de los cartílagos. Los factores involucrados en la angiogénesis pueden contribuir en forma activa a, y ayudar a mantener, el estado inflamado crónicamente de artritis reumatoide. El tratamiento usando inhibidores de HSP90 de acuerdo con la presente invención solo o en conjunción con otros activos anti-AR puede prevenir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para mantener la inflamación crónica y proveer al paciente con AR alivio de los síntomas.

Tratamiento combinado

[00304] Una amplia variedad de agentes terapéuticos puede tener un efecto aditivo y sinérgico con los Inhibidores de HSP90 de acuerdo con la presente invención. Los tratamientos combinados que comprenden uno o más compuestos de la presente invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden usarse, por ejemplo, para: 1) potenciar el(los) efecto(s) terapéutico(s) de uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más agentes terapéuticos adicionales; 2) reducir los efectos colaterales exhibidos por uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más agentes terapéuticos adicionales; y/o 3) reducir la dosis efectiva de uno o más compuestos de la presente invención y/o uno o más agentes terapéuticos adicionales. Se observa que tratamiento combinado pretende referirse a cuando los agentes se administran antes o después de otro (tratamiento consecutivo) como también cuando los agentes se administran al mismo tiempo.

[00305] Ejemplos de dichos agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con los inhibidores de HSP90 incluyen, sin carácter limitativo, agentes de proliferación anti-celular, agentes contra el cáncer, agentes de alquilación, agentes antibióticos, agentes anti-metabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de las plantas y agentes biológicos.

[00306] Los agentes de proliferación anti-celular son aquellos que inhiben proliferación celular indeseable e incontrolada. Ejemplos de agentes anti-proliferación celular que pueden usarse en conjunción con los inhibidores de HSP90 de la presente invención incluyen,

sin carácter limitativo, ácido retinoico y sus derivados, 2-metoxiestradiol, proteína ANGIOSTATIN™, proteína ENDOSTATIN™, suramina, squalamina, inhibidor de tejidos de metaloproteinasa-I, inhibidor de tejidos de metaloproteinasa-2, inhibidor de activador de plasminógenos-1, inhibidor de activador de plasminógenos-2, inhibidor derivado de cartílagos, paclitaxel, factor de plaquetas 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatada (preparado a partir de caparazones de cangrejo), complejo de peptidoglicano polisacárido sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de matriz, incluyendo por ejemplo, análogos de prolina ((ácido l-azetidin-2-carboxílico (LACA), cishidroxiprolina, d,l-3,4-dehidroprolina, tiaprolina, beta-aminopropionitrilo fumarato, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, 2 macroglobulin-sérica, chimp-3, quimioestatina, beta.-ciclodextrina tetradecasulfato, eponemicina; fumagilina, tiomalato de sodio dorado, d-penicilamina (CDPT), beta-1-anticolagenasa-sérica, alfa-2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido *n*-(2-carboxifenil-4-cloroantronílico disódico o "CCA", talidomida, esteroide angiostático, carboxinaminolmidazol, inhibidores de metaloproteinasa tales como BB94. Otros agentes anti-angiogénesis que pueden usarse incluyen anticuerpos, con preferencia anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: bFGF, aFGF, FGF-5, isoformas VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2. Ferrara N. and Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) *Nature Medicine* 5:1359-1364.

[00307] Los agentes de alquilación son compuestos polifuncionales que tienen la capacidad de sustituir grupos alquilo en lugar de iones de hidrógeno. Ejemplos de los agentes de alquilación incluyen, sin carácter limitativo, biscloroetilaminas (mostazas de nitrógeno, por ej. clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalan, mostaza de uracilo), aziridinas (por ej. tiotepa), alquil alcona sulfonatos (por ej. busulfan), nitrosoureas (por ej. carmustina, lomustina, estreptozocina), agentes no clásicos de alquilación (altretamina, dacarbazina, y procarbazina), compuestos de platino (carboplastino y cisplatino). Estos compuestos reaccionan con grupos fosfato, amino, hidroxilo, sulfihidrilo, carboxilo, y imidazol. En condiciones fisiológicas, estos fármacos se ionizan y producen un ion con carga positiva que se unen a ácidos nucleicos y proteínas susceptibles, conduciendo a interrupción del ciclo celular y/o muerte celular. El tratamiento combinado incluyendo un inhibidor de HSP90 y un agente de alquilación puede tener un efecto terapéutico sinérgico sobre el cáncer y reduce los efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

[00308] Los agentes antibióticos son un grupo de medicamentos que se produjeron en un modo similar a los antibióticos como modificación de los productos naturales. Ejemplos de agentes antibióticos incluyen, sin carácter limitativo, antraciclinas (por ej. doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina y antracenediona), mitomicina C, bleomicina, dactinomicina, plicatomicina. Estos agentes antibióticos interfieren con el crecimiento celular orientándose a diferentes componentes celulares. Por ejemplo, generalmente se cree que las antraciclinas interfieren en la acción de la

topoisomerasa II de ADN en las regiones de ADN transcripcionalmente activo, que conduce a separaciones de la hebra de ADN. Generalmente se considera que la bleomicina quela el hierro y forma un complejo activado, que luego se une a las bases de ADN, provocando separaciones de la hebra y muerte celular. El tratamiento combinado incluyendo un inhibidor de HSP90 y un agente antibiótico puede tener efectos terapéuticos sinergísticos sobre el cáncer y reducir los efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

[00309] Los agentes antimetabólicos son un grupo de medicamentos que interfieren con los procesos metabólicos vitales para la fisiología y proliferación de las células con cáncer. Las células cancerosas que se proliferan activamente requieren la síntesis continua de extensas cantidades de ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, y otros constituyentes celulares vitales. Muchos de los antimetabolitos inhiben la síntesis de purina o nucleósidos de pirimidina o inhiben las enzimas de replicación del ADN. Algunos anti-metabolitos también interfieren con la síntesis de ribonucleósidos y ARN y/o metabolismo de aminoácidos y síntesis de proteínas también. Al interferir con la síntesis de constituyentes celulares vitales, los antimetabolitos pueden demorar o detener el crecimiento de células con cáncer. Ejemplos de los agentes antimetabólicos incluyen, sin carácter limitativo, fluorouracilo (5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato, leucovorina, hidroxiurea, tioguanina (6-TG), mercaptopurina (6-MP), citarabina, pentostatina, fosfato de fludarabina, cladribina (2-CDA), asparaginasa, y gemcitabina. El tratamiento combinado incluyendo un inhibidor de HSP90 y un agente anti-metabólico pueden

tener efectos sinergísticos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

[00310] Los agentes hormonales son un grupo que regula el crecimiento y el desarrollo de sus órganos blanco. La mayoría de los agentes hormonales son esteroides sexuales y sus derivados y análogos, tales como estrógenos, andrógenos, y progestinas. Estos agentes hormonales pueden servir como antagonistas de los receptores para esteroides sexuales para regular en sentido descendente para regular en sentido descendente la expresión del receptor y la transcripción de genes vitales. Ejemplos de dichos agentes hormonales son estrógenos sintéticos (*por ej.* dietilstibestrol), antiestrógenos (*por ej.* tamoxifeno, toremifeno, fluoximasterol y raloxifeno), antiandrógenos (bicalutamida, nilutamida, flutamida), inhibidores de aromatasa (por ej., aminoglutetimida, anastrozol y tetrazol), cetoconazol, acetato de goserelina, leuprolida, acetato de megestrol y mifepristona. El tratamiento combinado incluyendo un inhibidor de HSP90 y un agente hormonal pueden tener efectos sinergísticos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

[00311] Los agentes derivados de las plantas son un grupo de medicamentos que derivan de las plantas o se modifican en base a la estructura molecular de los agentes. Ejemplos de agentes derivados de las plantas incluyen, sin carácter limitativo, alcaloides vinca (*por ej.*, vincristina, vinblastina, vindesina, vinzolidina y vinorelbina), podofilotoxinas (*por ej.*, etoposida (VP-16) y teniposida (VM-26)), taxanos (por ej., paclitaxel y docetaxel). Estos agentes derivados de las plantas

generalmente actúan como agentes antimitóticos que se unen a la tubulina e inhiben la mitosis. Se considera que las podofilotoxina tales como etoposida interfieren con la síntesis de ADN al interactuar con la topoisomerasa II, conduciendo a separación de la hebra de ADN. El tratamiento combinado incluyendo un inhibidor de HSP90 y un agente derivado de las plantas pueden tener efectos sinergísticos terapéuticos sobre el cáncer y reducir los efectos colaterales asociados con estos agentes quimioterapéuticos.

[00312] Los agentes biológicos son un grupo de biomoléculas que generan regresión del tumor/ cáncer cuando se usan solos o combinados con quimioterapia y/o radioterapia. Ejemplos de agentes biológicos incluyen, sin carácter limitativo, proteínas inmuno-moduladoras tales como citoquinas, anticuerpos monoclonales contra antígenos de tumores, genes supresores de tumores, y vacunas contra el cáncer. El tratamiento combinado incluyendo un inhibidor de HSP90 y un agente biológico pueden tener efectos sinergísticos terapéuticos en el cáncer, potenciar las respuestas inmunológicas del paciente a las señales tumorigénicas, y reducir los potenciales efectos colaterales asociados con el agente quimioterapéutico.

[00313] Las citoquinas poseen una profunda actividad inmunomoduladora. Algunas citoquinas tales como interleucina-2 (IL-2, aldesleucina) e interferón han demostrado actividad anti-tumoral y se han aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales con metástasis y melanoma maligno con metástasis. IL-2 es un factor de crecimiento de células T que es central para las respuestas inmunológicas mediadas por células T. Los efectos antitumorales selectivos de IL-2

en algunos pacientes se consideran el resultado de una respuesta inmune mediada por células que se discriminan entre ser y no ser. Ejemplos de interleucinas que pueden usarse en conjunción con inhibidores de HSP90 incluyen, sin carácter limitativo, interleucina 2 (IL-2), y interleucina 4 (IL-4), interleucina 12 (IL-12).

[00314] El interferón incluye más de 23 subtipos relacionados con actividades de superposición, todos los subtipos de IFN están dentro del alcance de la presente invención. El IFN ha demostrado actividad contra muchos tumores sólidos y hematológicos, donde los últimos son particularmente sensibles.

[00315] Otras citoquinas que pueden usarse en conjunción con un inhibidor de HSP90 incluyen aquellas citoquinas que ejercen efectos profundos sobre la hematopoyesis y funciones inmunes. Ejemplos de dichas citoquinas incluyen, sin carácter limitativo eritropoyetina, granulocito-CSF (filgrastina), y granulocito, macrófago-CSF (sargramostimo). Estas citoquinas pueden usarse en conjunción con un inhibidor de HSP90 para reducir la toxicidad mielopoyética inducida por quimioterapia.

[00316] Otros agentes inmuno-moduladores distintos de las citoquinas también pueden usarse en conjunción con un inhibidor de HSP90 para inhibir el crecimiento celular anormal. Ejemplos de dichos agentes inmunomoduladores incluyen, sin carácter limitativo bacilos de Calmette-Guerin, levamisol, y octreotida, un octapéptido de acción prolongada que imita los efectos de la somatoestatina de la hormona natural.

[00317] Los anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales son anticuerpos generados contra antígenos expresados por tumores, con preferencia antígenos específicos del tumor. Por ejemplo, el anticuerpo

monoclonal HERCEPTIN® (Trastruzumab) surge contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) que se sobre-expresa en algunos tumores de mama incluyendo cáncer de mama con metástasis. La sobre expresión de la proteína HER2 está asociada con una enfermedad más agresiva y un pronóstico deficiente en la clínica. HERCEPTIN® se usa como un agente individual para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastáticos que sobre-expresan la proteína HER2. El tratamiento combinado incluyendo inhibidor de HSP90 y HERCEPTIN® pueden tener efectos sinergísticos terapéuticos sobre tumores, en especial sobre cánceres con metástasis.

[00318] Otro ejemplo de anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales es RITUXAN® (Rituximab) que surge contra CD20 sobre células de linfoma y desproveen en forma selectiva las células normales y malignas $CD20^+$ pre-B y B maduras. RITUXAN® se usa como agente individual para el tratamiento de pacientes con linfoma no de Hodgkin de células B $CD20^+$ folicular o de bajo grado, refractario o con recaída. El tratamiento combinado incluyendo un inhibidor de HSP90 y RITUXAN® puede tener efectos sinergísticos terapéuticos no solo sobre el linfoma, sino también sobre otras formas o tipos de tumores malignos.

[00319] Los genes supresores de tumores son genes que funcionan inhibiendo el crecimiento y los ciclos de división celular, de este modo previniendo el desarrollo de neoplasia. Las mutaciones en los genes supresores de tumores hacen que la célula ignore uno o más de los componentes de la red de señales inhibidoras, superando los puntos de control del ciclo celular y generando una velocidad más alta de cáncer con crecimiento celular

controlado. Ejemplos de genes supresores de tumores incluyen, sin carácter limitativo, *DPC-4, NF-1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1 y BRCA2.* *DPC-4* está involucrado en el cáncer de páncreas y se precipita en la vía citoplasmática que inhibe la división celular. *NF-1* codifica una proteína que inhibe Ras, una proteína inhibidora citoplasmática. *NF-1* está involucrado en neurofibroma y feocromocitomas del sistema nervioso y leucemia mieloide. *NF-2* codifica una proteína nuclear que está involucrada en meningioma, schwanoma, y ependimoma del sistema nervioso. *RB* codifica la proteína pRB, una proteína nuclear que es un inhibidor mayor del ciclo celular. *RB* está involucrado en retinoblastoma como también el cáncer de huesos, vesícula, pulmón de células pequeñas y mama. *P53* codifica la proteína p53 que regula la división celular y puede inducir apoptosis. La mutación y/o falta de acción de p53 se encuentran en amplios rangos de cáncer. *WT1* está involucrado en el tumor de Wilms de los riñones. *BRCA1* está involucrado en el cáncer de mama y ovarios, y *BRCA2* está involucrado en el cáncer de mama. El gen supresor de tumor puede transferirse en células tumorales donde ejerce sus funciones supresoras de tumores. El tratamiento combinado incluyendo un inhibidor de HSP90 y un supresor de tumor puede tener efectos sinergísticos terapéuticos en pacientes que sufren de varias formas de cánceres.

[00320] Las vacunas contra el cáncer son un grupo de agentes que inducen la respuesta inmunológica específica del cuerpo a los tumores. La mayoría de las vacunas contra el cáncer en etapa de investigación y desarrollo y ensayos clínicos son antígenos asociados con tumores (TAAs). Los TAA son estructuras (es decir proteínas, enzimas o carbohidratos) que están presentes en células

tumorales o relativamente ausentes o reducidos en células normales. En virtud de ser prácticamente únicas para la célula tumoral, los TAAs proveen blancos para que el sistema inmunológico reconozca y provoque su destrucción. Un ejemplo de TAAs incluyen, sin carácter limitativo gangliosidas (GM2), antígeno específico de la próstata (PSA), α-fetoproteína (AFP), antígeno carcinoembriogénico (CEA) (producido por cánceres de colon y otros adenocarcinomas, *por ej.* cánceres de mama, pulmón, gástrico y páncreas), los antígenos asociados con melanoma (MART-1, gp100, MAGE 1,3 tirosinasa), fragmentos de papilomavirus E6 y E7, células completas o porciones / lisatos de células tumorales autólogas y células tumorales alogénicas.

[00321] Puede usarse un adyuvante para aumentar la respuesta inmune a TAAs. Algunos ejemplos de adyuvantes incluyen, sin carácter limitativo, bacilos de Calmette-Guerin (BCG), lipopolisacáridos de endotoxinas, hemocianina de lapa californiana (GKLH), interleucina-2 (IL-2), factor de estimulación de colonias de granulocito-macrófago (GM-CSF) y citoxán, un agente quimioterapéutico que reduce la supresión inducida por tumor cuando se administra en bajas dosis.

Composiciones que comprenden Inhibidores de HSP90

[00322] Una amplia variedad de composiciones y métodos de administración pueden usarse en conjunción con los compuestos de la presente invención. Dichas composiciones pueden incluir, además de los compuestos de la presente invención, excipientes farmacéuticos convencionales y otros agentes farmacéuticamente inactivos convencionales. En forma adicional, las

composiciones pueden incluir agentes activos además de los compuestos de la presente invención. Estos agentes activos adicionales pueden incluir compuestos adicionales de acuerdo con la invención, y/o uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales.

[00323] Las composiciones pueden encontrarse en forma gaseosa, líquida, semi-líquida o sólida, formulada de un modo apropiado para la vía de administración que se usará. Para administración oral, normalmente se usan cápsulas y comprimidos. Para administración parenteral, normalmente se usa la reconstitución de un polvo liofilizado, preparado como se describe aquí.

[00324] Las composiciones que comprenden compuestos de la presente invención pueden administrarse o administrarse en forma concomitante a través de la vía oral, parenteral, intraperitoneana, endovenosa, intraarteria, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, por vía vaginal, intraocular, por administración local (por ejemplo, por catéter o stent), por vía subcutánea, intraadiposa, intraarticular, o intratecal. Los compuestos y/o composiciones de acuerdo con la invención también pueden administrarse o administrarse en forma concomitante en formas de dosificación de liberación lenta.

[00325] Los inhibidores de HSP90 y Composiciones que los comprenden pueden administrarse o administrarse en forma concomitante en cualquier forma de dosificación convencional. Administración concomitante en el contexto de esta invención pretende significar la administración de más de un agente terapéutico, uno de los cuales incluye un inhibidor de HSP90, en el curso de un tratamiento combinado para lograr una evolución clínica

mejorada. Dicha administración concomitante también puede ser co-extensiva, es decir, ocurrir durante períodos de tiempo que se superponen.

[00326] Las soluciones o suspensiones usadas para administración parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir en forma opcional uno o más de los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otro solvente sintético; agentes antimicrobianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA); buffers, tales como acetatos, citratos y fosfatos; agentes para el ajuste de tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa, y agentes para ajustar la acidez o alcalinidad de la composición, tales como agentes alcalinos o acidificantes o buffers como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos como ácido acético y cítrico. Las preparaciones parenterales pueden estar incluidas en forma opcional en ampollas, jeringas descartables o viales de dosis individual o múltiples dosis hechos de vidrio, plástico u otro material apropiado.

[00327] Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención exhiben solubilidad insuficiente, pueden usarse métodos para solubilizar los compuestos. Dichos métodos son conocidos por aquellas personas con experiencia en el arte, y incluyen, sin carácter limitativo, uso de cosolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), uso de tensioactivos, tales como TWEEN, o disolución en bicarbonato de sodio acuoso. También pueden usarse derivados de los compuestos, tales como profármacos de

los compuestos en la formulación de composiciones farmacéuticas efectivas.

[00328] Luego de mezclar y agregar los compuestos de acuerdo con la presente invención a una composición, una solución, suspensión, emulsión o similares pueden formarse. La forma de la composición resultante dependerá de un número de factores, incluyendo el modo de administración pretendido, y la solubilidad del compuesto en el vehículo seleccionado. La concentración efectiva necesaria para aliviar la enfermedad tratada puede determinarse en forma empírica.

[00329] Las composiciones de acuerdo con la presente invención se proveen en forma opcional para administración a humanos y animales en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, polvos secos para inhaladores, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones de aceite-agua que contienen las cantidades apropiadas de los compuestos, particularmente las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, con preferencia las sales de sodio, de los anteriores. Los compuestos terapéuticamente activos desde el punto de vista farmacéutico y sus derivados normalmente se formulan y se administran en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas de dosificación unitaria, como se usa aquí, se refieren a unidades físicamente individuales apropiadas para sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en el arte. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo, portador o

diluyente farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosis unitarias incluyen ampollas y jeringas en cápsulas o comprimidos envasados en forma individual. Las formas de dosis unitarias pueden administrarse en fracciones o sus múltiplos. Una forma de dosis múltiples es una pluralidad de formas de dosificación unitaria idénticas envasadas en un envase individual para administrarse en forma de dosificación separada. Ejemplos de formas de dosis múltiples incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos pinta o galones. Por lo tanto, la forma de dosis múltiples es un múltiplo de dosis individuales que no se separan en el envasado.

[00330] Además de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención, la composición puede comprender: un diluyente tales como lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio, o carboximetilcelulosa; un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales, tales como goma acacia, gelatina, glucosa, molasas, polivinilpirrolidona, celulosas y sus derivados, povidona, crospovidonas y otros de dichos aglutinantes conocidos por aquellos con experiencia en el arte. Las composiciones farmacéuticamente administrables líquidas pueden, por ejemplo, prepararse disolviendo, dispersando o mezclando de otro modo el compuesto activo como se definió con anterioridad y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol, y similares, para formar una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se administrará también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliarles tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, o agentes solubilizantes, agentes

reguladores del pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato sorbitano, acetato sódico de trietanolamina, oleato de trietanolamina, y otros de dichos agentes. Los métodos reales de preparar dichas formas de dosificación se conocen en el arte, o resultarán obvios para aquellos con experiencia en el arte; por ejemplo, ver Remington: The Science and Practices of Pharmacy, Lippincott Williams, and Wilkins Publisher, 21st edition, 2005. La composición o formulación que se administrará contendrá, en cualquier caso, una cantidad suficiente de un inhibidor de la presente invención para reducir la actividad de HSP90 *in vivo*, tratando de este modo el estado patológico del sujeto.

[00331] Las formas de dosificación o composiciones pueden comprender en forma opcional uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención en el rango de 0,005% a 100% (peso/peso) con el equilibrio que contiene sustancias adicionales tales como aquellas que se describen aquí. Para administración oral, una composición aceptable desde el punto de vista farmacéutico puede comprender en forma opcional cualquiera de uno o más excipientes usados comúnmente, tales como, por ejemplo, grados farmacéuticos de mannitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, sacarina de sodio, talco. Dichas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos, polvos secos para inhaladores y formulaciones de liberación prolongada, tales como, sin carácter limitativo, implantes y sistemas de administración micro encapsulados, y polímeros biodegradables, biocompatibles,

tales como colágeno, vinil acetato de etileno, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Métodos para preparar estas formulaciones son conocidos por aquellas personas con experiencia en el arte. Las composiciones pueden contener en forma opcional 0,01%-100% (peso/peso) de uno o más Inhibidores de HSP90, en forma opcional 0,1-95%, y en forma opcional 1-95%.

[00332] Las sales, con preferencia sales de sodio, de los inhibidores pueden prepararse con vehículos que protegen el compuesto contra la rápida eliminación del cuerpo, tales como formulaciones de liberación prolongada o recubrimientos. Las formulaciones pueden incluir además otros compuestos activos para obtener las combinaciones de propiedades deseadas.

A. Formulaciones para administración oral

[00333] Las formas de dosificación farmacéutica oral pueden ser como un sólido, gel o líquido. Ejemplos de formas de dosificación sólida incluyen, sin carácter limitativo comprimidos, cápsulas, gránulos, y polvos a granel. Ejemplos más específicos de comprimidos orales incluyen pastillas comprimidas, masticables y comprimidos que pueden tener recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcar o recubrimiento de película. Ejemplos de cápsulas incluyen cápsulas de gelatina dura o blanda. Los gránulos y polvos pueden proveerse en formas efervescentes o no efervescentes. Cada uno puede combinarse con otros componentes conocidos por los expertos en el arte.

[00334] En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la presente invención se proveen como formas

de dosificación sólida, con preferencia cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener en forma opcional uno o más de los siguientes componentes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente desintegrante; un lubricante; un deslizante; un agente edulcorante; y un agente saborizante.

[00335] Ejemplos de aglutinantes que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón.

[00336] Ejemplos de lubricantes que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, talco, almidón, estearato de magnesio o calcio, licopodio y ácido esteárico.

[00337] Ejemplos de diluyentes que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato de dicalcio.

[00338] Ejemplos de deslizantes que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, dióxido de silicio coloidal.

[00339] Ejemplos de agentes desintegrantes que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de papa, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa.

[00340] Ejemplos de agentes colorantes que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, cualquiera de los colorantes de FD y C solubles en agua aprobados y certificados, sus mezclas; y colorantes FD y D insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina.

[00341] Ejemplos de agentes edulcorantes que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato de sodio y sacarina, y cualquier número de sabores secados por aspersión.

[00342] Ejemplos de agentes saborizantes que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, sabores naturales extraídos de plantas tales como frutas y mezclas sintéticas de los compuestos que producen una sensación agradable, tales como, sin carácter limitativo menta y salicilato de metilo.

[00343] Ejemplos de agentes humectantes que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, propilenglicol monoestearato, sorbitan monooleato, dietilenglicol monolaurato y lauril éter de polioxietileno.

[00344] Ejemplos de recubrimientos anti-eméticos que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, ácidos grasos, grasas, ceras, laca, laca amoniada y ftalatos de acetato de celulosa.

[00345] Ejemplos de recubrimientos de película que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa.

[00346] Si se desea la administración oral, la sal del compuesto puede proveerse en forma opcional en una composición que la protege del entorno ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse en un recubrimiento entérico que mantenga su integridad en el estómago y libere el compuesto activo en el intestino. La composición también puede formularse en combinación con un antiácido u otro de dichos componentes.

[00347] Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede comprender en forma opcional y adicional un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitarias pueden comprender en forma opcional y adicional varios otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar u otros agentes entéricos.

[00348] Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden administrarse como componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar y similares. Un jarabe puede comprender en forma opcional, además de los principios activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y sabores.

[00349] Los compuestos de la presente invención también pueden mezclarse con otros materiales activos que no perjudiquen la acción deseada, o con materiales que suplementen la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores H2, y diuréticos. Por ejemplo, si un compuesto se usa para tratar el asma o la hipertensión, puede usarse con otros broncodilatadores y agentes anti-hipertensivos, respectivamente.

[00350] Ejemplos de vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico que pueden incluirse en los comprimidos que comprenden compuestos de la presente invención incluyen, sin carácter limitativo aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, y agentes humectantes. Los comprimidos recubiertos entéricos, debido al recubrimiento entérico, resiste la acción del ácido del estómago y se disuelve o desintegra en los intestinos neutros o alcalinos. Los comprimidos con recubrimiento

de azúcar pueden ser comprimidos a los cuales se aplican diferentes capas de sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los comprimidos recubiertos con película pueden ser comprimidos que se han recubierto con polímeros u otro recubrimiento apropiado. Los polímeros comprimidos múltiples pueden ser comprimidos hechos por más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico mencionadas con anterioridad. También pueden usarse agentes colorantes en los comprimidos. Los agentes saborizantes y edulcorantes pueden usarse en los comprimidos, y son de especial utilidad en la formación de comprimidos masticables y pastillas.

[00351] Ejemplos de formas de dosificación oral líquida que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes.

[00352] Ejemplos de soluciones acuosas que pueden usarse incluyen, sin carácter limitativo, elixires y jarabes. Como se usa aquí, elixires se refieren a preparaciones hidroalcohólicas transparentes, endulzadas. Ejemplos de vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico que pueden usarse en los elixires incluyen, sin carácter limitativo solventes. Ejemplos particulares de solventes que pueden usarse incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Como se usa aquí, jarabes se refieren soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa. Los jarabes pueden comprender en forma opcional un conservante.

[00353] Emulsiones se refieren a sistemas bifásicos en los cuales un líquido se dispersa en la forma de pequeños

glóbulos a través de otro líquido. Las emulsiones pueden ser en forma opcional emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Ejemplos de vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico que pueden usarse en las emulsiones incluyen, sin carácter limitativo líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes.

[00354] Ejemplos de sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico que pueden usarse en gránulos no efervescentes que se reconstituirán en una forma de dosificación oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes.

[00355] Ejemplos de sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico que pueden usarse en los gránulos efervescentes, que se reconstituirán en una forma de dosificación oral líquida, incluyen ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

[00356] Los agentes colorantes y saborizantes también pueden utilizarse en forma opcional en todas las formas de dosificación anteriores.

[00357] Ejemplos particulares de conservantes que pueden usarse incluyen glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol.

[00358] Ejemplos particulares de líquidos no acuosos que pueden usarse en las emulsiones incluyen aceite mineral y aceite de semilla de algodón.

[00359] Ejemplos particulares de agentes emulsionantes que pueden usarse incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita, y tensioactivos tales como polioxietileno monooleato sorbitano.

[00360] Ejemplos particulares de agentes de suspensión que pueden usarse incluyen carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum y acacia. Los diluyentes

incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como ciclamato de sodio y sacarina.

[00361] Ejemplos particulares de agentes humectantes que pueden usarse incluyen propilenglicol monoestearato, monooleato sorbitano, monolaurato de dietilenglicol y lauril éter de polioxietileno.

[00362] Ejemplos particulares de ácidos orgánicos que pueden usarse incluyen ácido cítrico y ácido tartárico.

[00363] Las fuentes de dióxido de carbono que pueden usarse en las composiciones efervescentes incluyen bicarbonato de sodio y carbonato de sodio. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados y aprobados, y sus mezclas.

[00364] Ejemplos particulares de agentes saborizantes que pueden usarse incluyen sabores naturales extraídos de plantas como frutas, y mezclas sintéticas de los compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

[00365] Para una forma de dosificación sólida, la solución o suspensión, en por ejemplo, carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, con preferencia está encapsulada en una cápsula de gelatina. Dichas soluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se describen en las Patentes de EE UU Nos. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Para una forma de dosificación líquida, la solución, *por ej.*, por ejemplo, en un polietilenglicol, puede diluirse con una cantidad suficiente de un vehículo líquido aceptable desde el punto de vista farmacéutico, *por ej.*, agua, para medirse fácilmente para administración.

[00366] En forma alternativa, las formulaciones orales líquidas o semi sólidas pueden prepararse disolviendo el compuesto activo en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, propilenglicol, ésteres de propilenglicol (*por ej.*, carbonato de propileno) y otros de dichos vehículos, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en cápsulas de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen aquellas que se indican en las Patentes de EE UU Nos. Re 28,819 y 4,358,603.

B. Inyectables, Soluciones, y Emulsiones

[00367] La presente invención es también se refiere a composiciones diseñadas para administrar los compuestos de la presente invención por administración parenteral, generalmente caracterizada por inyección subcutánea, intramuscular o endovenosa. Los inyectables pueden prepararse en cualquier forma convencional, por ejemplo, como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas apropiadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones.

[00368] Ejemplos de excipientes que pueden usarse en conjunción con inyectables de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitativo agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Las composiciones inyectables también pueden comprender en forma opcional cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes emulsionantes o humectantes, agentes reguladores del pH, estabilizantes, potenciadores de solubilidad, y otros de dichos agentes, tales como por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato sorbitano, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. La implantación de un sistema de liberación lenta o de

liberación prolongada, de modo tal que se mantiene un nivel constante de administración (ver, *por ej.*, Pat. de EE UU No. 3,710,795) también se contempla aquí. El porcentaje de principio activo incluido en dichas composiciones parenterales depende altamente de su naturaleza específica, como también la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto.

[00369] La administración parenteral de las formulaciones incluye administraciones intravenosas, subcutáneas e intramusculares. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyección, productos solubles estériles secos, tales como los polvos liofilizados descritos aquí, listos para combinarse con un solvente inmediatamente antes de usar, incluyendo comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyección, productos insolubles estériles secos listos para combinares con un vehículo inmediatamente antes de usar y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser tanto acuosas como no acuosas.

[00370] Cuando se administran por vía intravenosa, ejemplos de vehículos apropiados incluyen, sin carácter limitativo solución salina fisiológica o solución salina con buffer de fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y agentes solubilizantes, tales como glucosa, polietilenglicol, y polipropilenglicol y sus mezclas.

[00371] Ejemplos de vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico que pueden usarse en forma opcional en las preparaciones parenterales incluyen, sin carácter limitativo vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, buffers, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes quelantes o

secuestrantes y otras sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[00372] Ejemplos de vehículos acuosos que pueden usarse en forma opcional incluyen Inyección de Cloruro de sodio, Inyección de Ringers, Inyección de Dextrosa Isotónica, Inyección de Agua Estéril, Inyección de Dextrosa y Ringers con Lactato.

[00373] Ejemplos de vehículos parenterales no acuosos que pueden usarse en forma opcional incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo y aceite de maní.

[00374] Pueden agregarse agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a las preparaciones parenterales, particularmente cuando las preparaciones están envasadas en envases de dosis múltiples y diseñadas de este modo para conservarse y retirar pequeñas alícuotas. Ejemplos de agentes antimicrobianos que pueden usarse incluyen fenoles o cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, ésteres del ácido metil y propil *p*-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de benzetonio.

[00375] Ejemplos de agentes isotónicos que pueden usarse incluyen cloruro de sodio y dextrosa. Ejemplos de buffers que pueden usarse incluyen fosfato y citrato. Ejemplos de antioxidantes que pueden usarse incluyen bisulfato de sodio. Ejemplos de anestésicos locales que pueden usarse incluyen clorhidratos de procaína. Ejemplos de agentes de suspensión y dispersión que pueden usarse incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil metilcelulosa y polivinilpirrolidona. Ejemplos de agentes emulsionantes que pueden usarse

incluyen Polisorbate 80 (TWEEN 80). Un agente quelante o secuestrante de iones de metal incluye EDTA.

[00376] Los vehículos farmacéuticos también pueden incluir en forma opcional alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles en agua e hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajuste del pH.

[00377] La concentración de un inhibidor en la formulación parenteral puede ajustarse de manera tal que una inyección administre una cantidad farmacéuticamente efectiva suficiente para producir el efecto farmacológico deseado. La concentración exacta de un inhibidor y/o dosificación que se usará finalmente dependerá de la edad, el peso, y la condición del paciente o animal como se conoce en el arte.

[00378] Las preparaciones parenterales de dosis individual pueden envasarse en una ampolla, un vial, o una jeringa con aguja. Todas las preparaciones para administración peranteral deben ser estériles, como se conoce y se practica en el arte.

[00379] Los inyectables pueden diseñarse para administración local o sistémica. Normalmente, una dosificación terapéuticamente efectiva está formulada para contener una concentración de por lo menos aproximadamente 0,1% p/p hasta aproximadamente 90% p/p o más, con preferencia más de 1% p/p del inhibidor de HSP90 al(a los) tejido(s) tratado(s). El inhibidor puede administrarse inmediatamente, o puede dividirse en un número de dosis más pequeñas que se administrará en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento será una función de la ubicación donde se administra la composición por vía parenteral, el vehículo y otras variables que pueden

determinarse en forma empírica usando protocolos de evaluación conocidos o por extrapolación con datos de análisis *in vivo* o *in vitro*. Debe observarse que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar con la edad del individuo tratado. Debe entenderse, además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos pueden requerir ajustes con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. Por consiguiente, los rangos de concentración indicados aquí pretenden ser ejemplificativos y no limitar el alcance o la práctica de las formulaciones reivindicadas.

[00380] El inhibidor de HSP90 en forma opcional puede suspenderse en forma micronizada o de otro modo apropiado o puede derivarse para producir un producto activo más soluble o producir un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de un número de factores, incluyendo el modo de administración pretendido y la solubilidad del compuesto en el vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para aliviar los síntomas del estado patológico y puede determinarse en forma empírica.

C. Polvos liofilizados

[00381] Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse como polvos liofilizados, que pueden reconstituirse para administración como soluciones, emulsiones y otras mezclas. Los polvos liofilizados también pueden formularse como sólidos o geles.

[00382] El polvo liofilizado estéril puede prepararse disolviendo el compuesto en una solución de buffer de

fosfato de sodio que contiene dextrosa u otro excipiente apropiado. La filtración estéril posterior de la solución seguida de liofilización en condiciones estándar conocidas por aquellos expertos en el arte provee la formulación deseada. En síntesis, el polvo liofilizado puede prepararse en forma opcional disolviendo dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente apropiado, alrededor de 1-20%, con preferencia alrededor de 5 hasta 15%, en un buffer apropiado, tales como citrato, fosfato de sodio o potasio u otro buffer conocido por aquellos expertos en el arte, normalmente, alrededor de pH neutro. Entonces, un inhibidor de HSP90 se agrega a la mezcla resultante, con preferencia por encima de la temperatura ambiente, con mayor preferencia a alrededor de 30-35 °C, y se agita hasta que se disuelve. La mezcla resultante se diluye agregando más buffer hasta una concentración deseada. La mezcla resultante se filtra en forma estéril o se trata para eliminar partículas y asegurar la esterilidad, y se separa en porciones en viales para liofilización. Cada vial puede contener una dosificación simple o múltiples dosis del inhibidor.

D. Formulación para administración tópica

[00383] Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse como mezclas tópicas. Las mezclas tópicas pueden usarse para administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares y se formulan como cremas, geles, ungüentos, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, sprays, supositorios,

vendas, parches dérmicos o cualquier otra formulación apropiada para administración tópica.

[00384] Los inhibidores de HSP90 pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tales como por inhalación (ver, Patentes de EE UU Nos. 4,044,126, 4,414,209, y 4,364,923, que describen aerosoles para administración de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, particularmente, asma). Estas formulaciones para administraciones al tracto respiratorio pueden encontrarse en la forma de un aerosol o solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación normalmente tendrán diámetros de menos de 50 micrones, con preferencia menos de 10 micrones.

[00385] Los inhibidores también pueden formularse para aplicación local o tópica, tales como para aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tales como en el ojo, en la forma de geles, cremas, y lociones y para aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. La administración tópica se contempla para administración transdérmica y además para administración a los ojos o la mucosa, o para terapias por inhalación. Las soluciones nasales del inhibidor de HSP90 solo o en combinación con otros excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico también pueden administrarse.

E. Formulaciones para otras vías de administración

[00386] Dependiendo del estado patológico sometido a tratamiento, otras vías de administración, tales como aplicación tópica, parches transdérmicos y administración rectal, también pueden utilizarse. Por ejemplo, las

formas de dosificación farmacéutica para administración rectal y supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto sistémico. Los supositorios rectales se usan aquí como significado de cuerpos sólidos para inserción en el recto que se derriten o se ablandan a la temperatura del cuerpo liberando uno o más principios farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias aceptables desde el punto de vista farmacéutico utilizadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Ejemplos de bases incluyen manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax, (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden usarse las combinaciones de las diferentes bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen esperma de ballena y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse o bien por el método de compresión o por moldeado. El peso típico de un supositorio rectal es de alrededor de 2 a 3 g. Los comprimidos y cápsulas para administración rectal pueden fabricarse usando la misma sustancia aceptable desde el punto de vista farmacéutico y por los mismos métodos que para las formulaciones para administración oral.

F. Ejemplos de Formulaciones

[00387] Los siguientes son ejemplos particulares de formulaciones orales, intravenosas y de comprimidos que pueden usarse en forma opcional con los compuestos de la presente invención. Se observa que estas formulaciones pueden variarse dependiendo del compuesto particular

utilizado y la indicación para la cual la formulación se va a utilizar.

FORMULACIÓN ORAL	
Compuesto de la presente invención	10-100 mg
Ácido Cítrico Monohidrato	105 mg
Hidróxido de sodio	18 mg
Saborizante	
Agua	c.s. a 100 ml
FORMULACIÓN INTRAVENOSA	
Compuesto de la presente invención	0,1-10 mg
Dextrosa monohidrato	c.s. para hacerla isotónica
Ácido Cítrico Monohidrato	1,05 mg
Hidróxido de sodio	0,18 mg
Agua para inyección	c.s. a 1,0 ml
FORMULACIÓN DEL COMPRIMIDO	
Compuesto de la presente invención	1%
Celulosa microcristalina	73%
Ácido esteárico	25%
Sílice coloidal	1%.

Dosificación, Huésped y Seguridad

[00388] Los compuestos de la presente invención son estables y pueden usarse en forma segura. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles como Inhibidores de HSP90 para una variedad de sujetos (*por ej.*, humanos, mamíferos no humanos y no mamíferos).

[00389] La dosis óptima puede variar dependiendo de condiciones tales como, por ejemplo, el tipo de sujeto, el peso corporal del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración y las propiedades específicas del compuesto particular utilizado. En

general, las dosis diarias aceptables y efectivas son cantidades suficientes para reducir o eliminar efectivamente la afección tratada. Normalmente, la dosis diaria para administración oral a un adulto (peso corporal de alrededor de 60 kg) es de alrededor de 1 a 1000 mg, alrededor de 3 a 300 mg, o alrededor de 10 a 200 mg. Se apreciará que la dosis diaria puede darse en una administración individual o en múltiples porciones por día (*por ej.*, 2 o 3).

Kits y artículos de fabricación que comprenden los Inhibidores de HSP90

[00390] La invención es también se refiere a kits y otros artículos de fabricación para tratar enfermedades asociadas con HSP90. Se observa que las enfermedades pretenden cubrir todas las afecciones para las cuales la HSP90 tiene actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología de la afección.

[00391] En una realización, se provee un kit que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar la enfermedad para la cual debe administrarse la composición, información sobre conservación, información sobre dosificación y/o instrucciones respecto de cómo administrar la composición. El kit también puede comprender materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un envase para contener la composición. El kit puede contener, a un kit es siempre demás, en forma opcional, componentes adicionales, tales como jeringas para administración de la composición. El

kit puede comprender la composición en forma individual o en dosis múltiples.

[00392] En otra realización, se provee un artículo de fabricación que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de la presente invención en combinación con materiales de envasado. El material de envasado puede comprender un envase para contener la composición. El envase puede comprender en forma opcional un rótulo que indique la enfermedad para la cual se administrará la composición, información sobre conservación, información sobre dosificación y/o instrucciones respecto de cómo administrar la composición. El kit puede contener, además, en forma opcional, componentes adicionales, tales como jeringas para administración de la composición. El kit puede comprender la composición en forma individual o en dosis múltiples.

[00393] Se observa que el material de envasado en los kits y artículos de fabricación de acuerdo con la presente invención pueden formar una pluralidad de envases divididos tales como un frasco dividido o un paquete de papel de aluminio dividido. El envase puede tener cualquier forma convencional conocida en el arte que se hace de un material aceptable desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, una caja de papel o cartón, un frasco o jarra de vidrio o plástico, una bolsa re-sellable (por ejemplo, para mantener un "repuesto" de comprimidos para colocar en un envase diferente), o un envase tipo blíster con dosis individuales para extraer del paquete por presión de acuerdo con un cronograma terapéutico. El envase que se emplea dependerá de la forma de dosificación exacta involucrada, por ejemplo, una caja de cartón convencional generalmente no podría

usarse para sostener una suspensión líquida. Es factible que más de un envase puedan usarse juntos en un paquete individual para comercializar una forma de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden incluirse en un frasco que a su vez se incluye dentro de una caja. normalmente, el kit incluye instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran con preferencia en diferentes formas de dosificación (*por ej.*, oral, tópica, transdérmica y parenteral), en diferentes intervalos de dosificación, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación es la intención del médico que prescribe.

[00394] Un ejemplo particular de un kit de acuerdo con la presente invención es un llamado envase tipo blíster. Los envases tipo blíster son conocidos en la industria del envasado y se utilizan ampliamente para el envasado de las formas de dosificación farmacéutica (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases tipo blíster generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierto con una película de un material plástico con preferencia transparente. Durante el proceso de envasado se forman recesos en la película de plástico. Los recesos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas individuales que se envasarán o pueden tener el tamaño y la forma para ubicar múltiples comprimidos y/o cápsulas que se incluirán en el envase. Luego, los comprimidos o las cápsulas se colocan en los recesos en consecuencia y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la película plástica que está opuesta de la dirección en la cual se forman los recesos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se

sellan en forma individual o se sellan en forma colectiva, según se desee, en los recesos entre la película de plástico y la lámina. Con preferencia la potencia de la lámina es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden retirarse del blíster por aplicación de presión manual en los recesos en los cuales se forma una abertura en la lámina en el lugar de los recesos. El comprimido o la cápsula puede entonces retirarse a través de dicha abertura.

[00395] Otra realización específica de un kit es un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de a una por vez en el orden de su uso pretendido. Con preferencia, el dispensador está equipado con un ayuda memoria, para facilitar adicionalmente el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de dicho ayuda memoria es un contador mecánico que indique el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho ayuda memoria es una memoria con microchip a batería acoplada con un lector de cristal líquido, o una señal sonora que, por ejemplo, lea la fecha en la que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerde cuándo se debe tomar la dosis siguiente.

Preparación de los inhibidores de HSP90

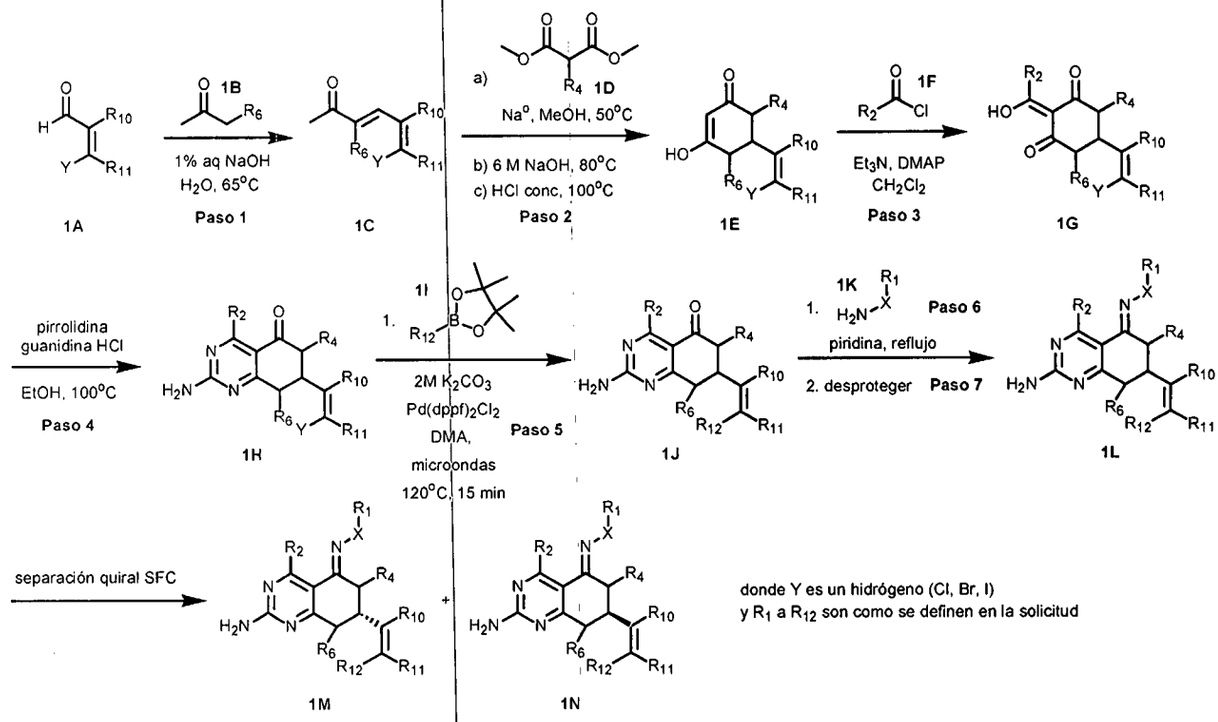
[00396] Pueden desarrollarse varios métodos para sintetizar los compuestos de acuerdo con la presente invención. Los métodos representativos para sintetizar estos compuestos se proveen en los Ejemplos. Se observa, sin embargo, que los compuestos de la presente invención también pueden sintetizarse por otras vías de síntesis que pueden conocer otras personas.

Esquemas de síntesis para los Compuestos de la presente invención

[00397] Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los esquemas de reacción que se muestran a continuación. Otros esquemas de reacción son ampliamente reconocibles por aquellos con experiencia en el arte. También debe apreciarse que una variedad de diferentes solventes, temperaturas y otras condiciones de reacción pueden variarse para optimizar los rendimientos de las reacciones.

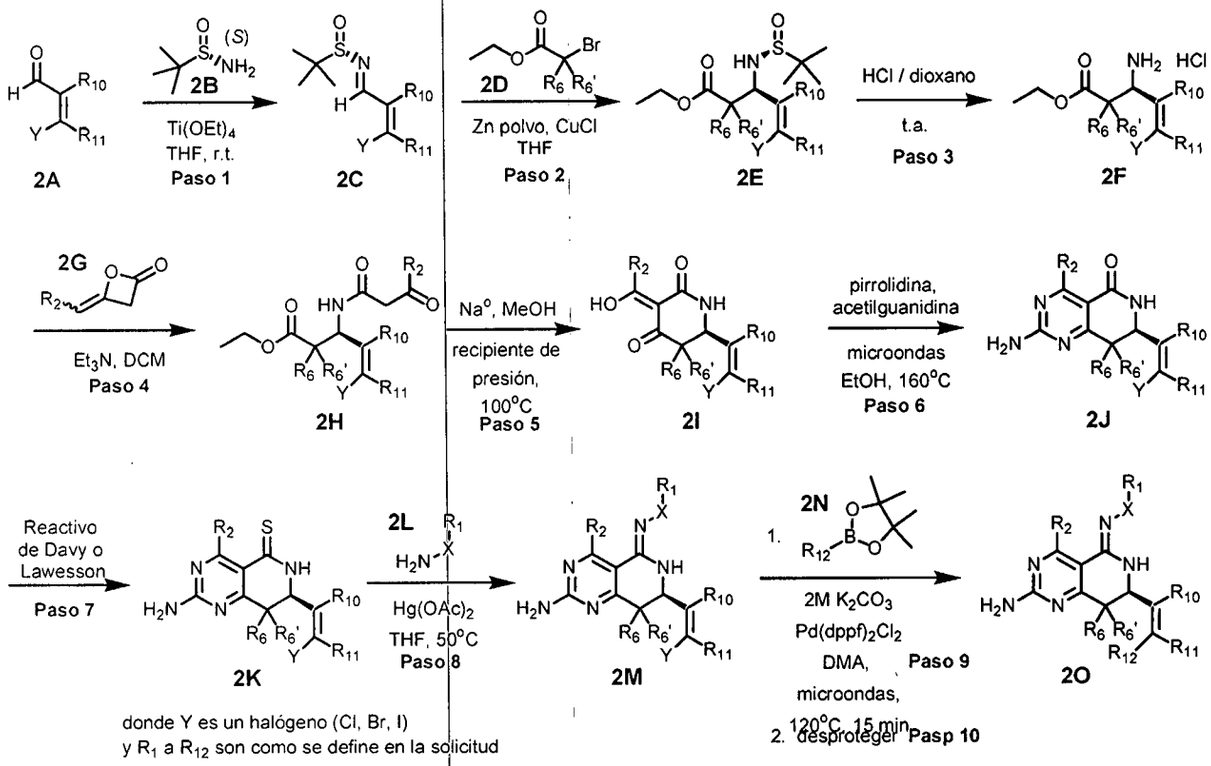
[00398] En las reacciones descritas a continuación puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, donde éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, ver P. G. M. Wuts and T. W. Greene en "*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*" 4th edition, John Wiley and Sons, 2007.

Esquema 1: Preparación de dihidroquinazolinona oxima-éter



[00399] La reacción del aldehído **1A** con el derivado de acetona **1B** da la enona **1C** (Paso 1). El tratamiento de la enona **1C** con el derivado de malonato **1D** seguido de saponificación y descarboxilación da el ácido vinilogo **1E** (Paso 2). La C-acilación con cloruro ácido **1F** da la triona **1G** (Paso 3). El tratamiento de **1G** con guanidina en presencia de pirrolidina da la dihidroquinazolinona **1H** (Paso 4). El acoplamiento de Suzuki con éster borónico **1I** (Paso 5) da el compuesto **1J**. La reacción con alcoxiamina **1K** en piridina a reflujo (Paso 6), y, si es necesario, desprotección (Paso 7), da el éster de oxima **1L**. La separación quiral a través de SFC da ambos enantiómeros, **1M** y **1N**.

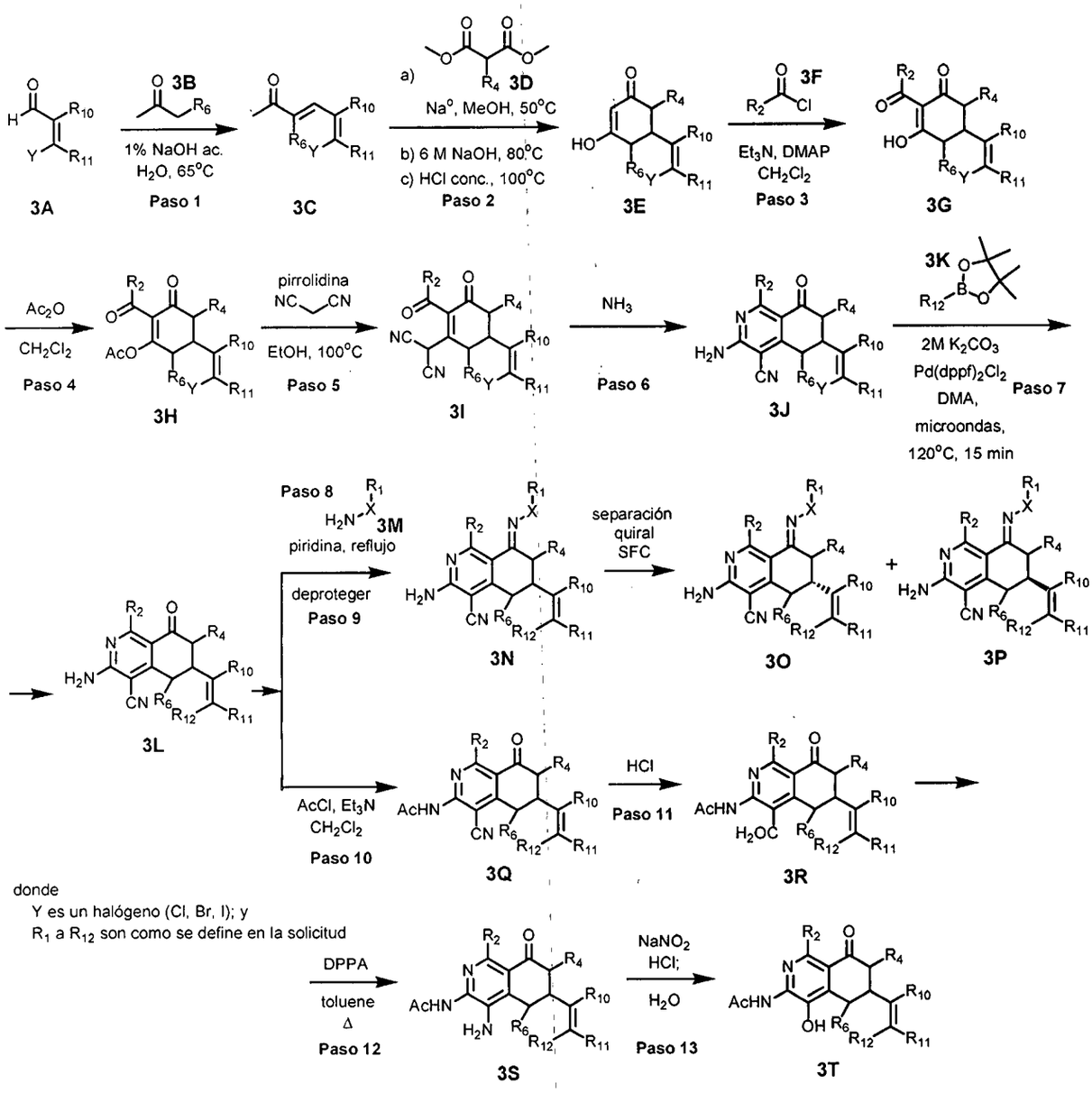
Esquema 2. Preparación de dihidropiridopirimidinona oxima éter



[00400] La reacción del aldehído **2A** con sulfinamida quiral **2B** en presencia de tetraetóxido de titanio da la imina **2C** (Paso 1). El tratamiento de la sulfonamida con el reactivo de Reformatsky de **2D** exclusivamente da la sulfinamida quiral **2E** (Paso 2) a la cual le sigue desprotección catalizada con ácido para dar el beta aminoácido quiral **2F** (Paso 3). La reacción de la amina con diceteno funcionalizado **2G** da la amida **2H** (Paso 4) a lo cual le sigue el tratamiento con metóxido para formar el producto de condensación de Dieckmann **2I** (Paso 5). La reacción del ácido vinilog **2I** con acetilguanidina da el producto de condensación **2J** (Paso 6). La conversión de la lactama **2J** en la tiolactama **2K** se efectúa con un reactivo de tiolación tales como reactivo de Davy o de

Lawesson (Paso 7). La conversión de la tiolactama **2K** en la amidina **2M** se logra por el tratamiento con alcoxiamina sustituida **2L** (Paso 8). Por último, el acoplamiento de Suzuki con éster borónico **2N** (Paso 9) y, si es necesario, desprotección (Paso 10), da el producto final **2O.**

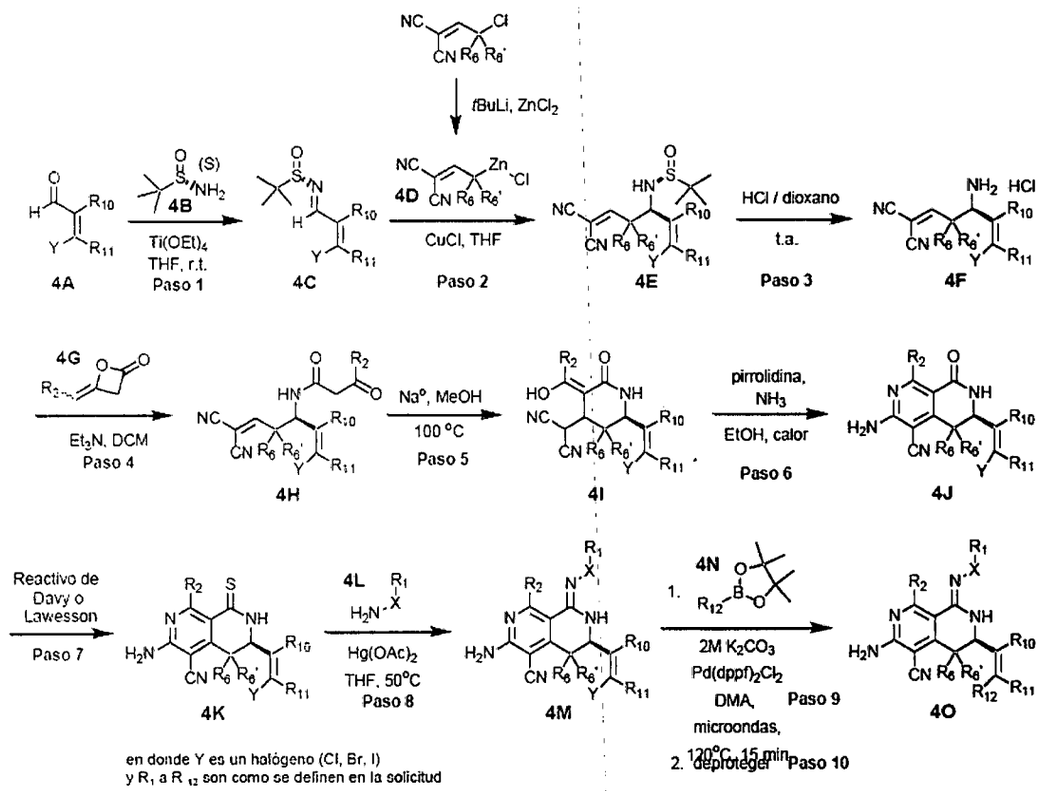
Esquema 3: Preparación de dihidroisoquinolinona oxima éter



[00401] La reacción del aldehído **3A** con el derivado de acetona **3B** da la enona **3C** (Paso 1). El tratamiento de la enona **3C** con el derivado de malonato **3D** seguido de saponificación y descarboxilación da el ácido vinilogo **3E** (Paso 2). La C-acilación con cloruro ácido **3F** da la triona **3G** (Paso 3). La acetilación del ácido vinilogo da **3H** (Paso 4), que se somete a su vez a malononitrilo en condiciones alcalinas para dar **3I** (Paso 5). El tratamiento de bisnitrilo **3I** con amoníaco da la aminopiridina **3J** (Paso 6). El acoplamiento de Suzuki con éster borónico **3K** (Paso 7) da el compuesto **3L**. La reacción con alcoxiamina **3M** en piridina a reflujo (Paso 8), y, si es necesario, desprotección (Paso 9), da el éster de oxima **3N**. La separación quiral a través de SFC da ambos enantiómeros, **3O** y **3P**.

[00402] Además, **3L** puede manipularse con la siguiente serie de transformaciones para acceder a varios restos R_7. La aminopiridina **3L** se protege como su derivado acetilo **3Q** (Paso 10). El tratamiento de nitrilo **3Q** con HCl da el ácido **3R** (Paso 11). El reordenamiento de Curtius inducido por difenilfosforil azida (Paso 12) da la anilina **3S**. Finalmente la anilina **3S** puede convertirse en fenol **3T** a través de química de Sandmeyer. Cualquiera de los intermediarios **3Q, 3R, 3S, y 3T** pueden funcionalizarse como en los Pasos 8 y 9 para dar los correspondientes ésteres de oxima, seguido de separación quiral a través de SFC.

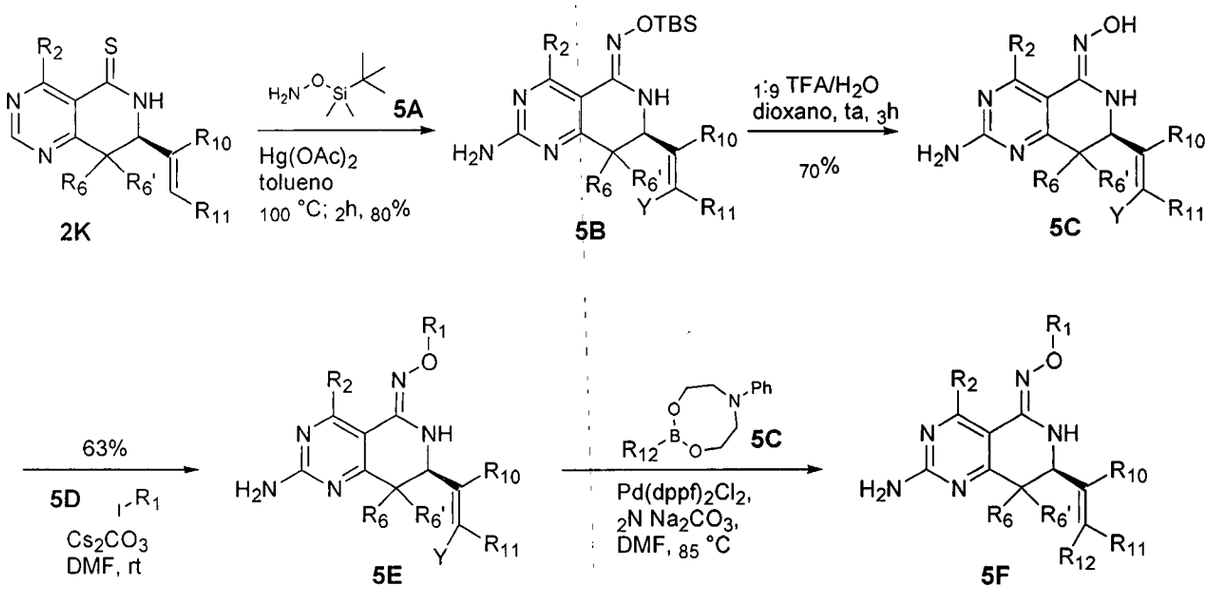
Esquema 4: Preparación de dihidro-naftiridinona oxima éter



[00403] La reacción del aldehído **4A** con sulfonamida quiral **4B** en presencia de tetraetóxido de titanio da la imina **4C** (Paso 1). El tratamiento de la sulfonamida con el reactivo de Reformatsky **4D** exclusivamente da la sulfonamida enantiopura **4E** (Paso 2) a la cual le sigue desprotección catalizada con ácido para dar beta-aminoácido **4F** (Paso 3). La reacción de la amina con diceteno funcionalizado **4G** da la amida **4H** (Paso 4) a lo cual le sigue el tratamiento con metóxido para dar el producto de condensación de Dieckmann **4I** (Paso 5). Luego de la oxidación, la reacción del bisnitrilo **4I** con amoníaco da el producto de condensación **4J** (Paso 6). La conversión de la lactama **4J** en la tiolactama **4K** se efectúa con un reactivo de tiolación tales como reactivo

de Davy o de Lawesson (Paso 7). La conversión de la tiolactama **4K** en la amidina **4M** se logra por el tratamiento con alcoxiamina sustituida **4L** (Paso 8). Por último, el acoplamiento de Suzuki con éster borónico **4N** (Paso 9) y, si es necesario, desprotección (Paso 10), da el producto final **4O**.

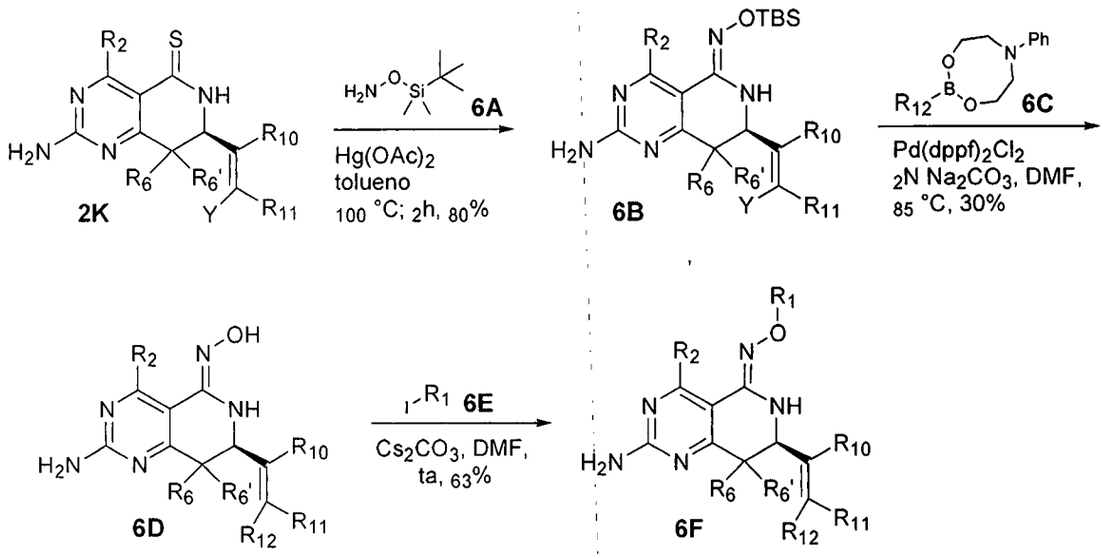
Esquema 5: Preparación de dihidropiridopirimidinona oxima éter



donde Y es un halógeno (Cl, Br, or I), y
R_1 hasta R_{12} son como se definen en la solicitud

[00404] La reacción de la tiolactama **2K** con hidroxilamina protegida **5A** (por ej., TBS protegido) en presencia de acetato de mercurio produce la amidina **5B**, a lo que le sigue desprotección catalizada con ácido para dar el derivado hidroxilo **5C**. La alquilación con el haloalquilo apropiado **5D** en base, por ej., Cs_2CO_3, produce el éter de oxima **5E**, seguido de una reacción de acoplamiento tales como acoplamiento de Suzuki con ácido borónico **5C**, y si es necesario la desprotección da el producto **5F**.

Esquema 6: Preparación de dihidro-naftiridinona oxima éter



donde Y es halógeno (Cl, Br, o I), y
R_1 hasta R_{12} son como se definió en la solicitud

[00405] La reacción de la tiolactama **2K** con hidroxilamina protegida **6A** (por ej., TBS protegido) en presencia de un tiofilo fuerte (por ej., acetato de mercurio) produce la amidina **6B**. La reacción de arilación (por ej., acoplamiento de Suzuki) con éster borónico **6C** y desprotección para dar el derivado hidroxilo **6D**. La alquilación con el haloalquilo apropiado **6E** en base, por ej., Cs_2CO_3, da el producto **6F**.

[00406] En cada uno de los procedimientos de reacción anteriores o esquemas, los diferentes sustituyentes pueden seleccionarse de entre los varios sustituyentes, salvo que aquí se indique de otro modo.

Procedimientos Generales

[00407] Se reconocerá ampliamente que ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención tienen átomos con ligaduras que confieren una estereoquímica particular al compuesto (*por ej.*, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden producir la creación de mezclas de estereoisómeros diferente (*es decir*, enantiómeros y diastereómeros). Salvo que se especifique una estereoquímica particular, la mención de un compuesto pretende abarcar todos los estereoisómeros diferentes posibles.

[00408] Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diasteroméricos, separando los diasterómeros y recuperando el enantiómero ópticamente puro. Mientras que la resolución de enantiómeros puede llevarse a cabo usando derivados diasteroméricos covalentes de los compuestos, se prefieren los compuestos disociables (*por ej.*, sales diasteroméricas cristalinas).

[00409] Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden prepararse como una sal de adición con ácido aceptable desde el punto de vista

farmacéutico haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico. En forma alternativa, una sal de adición con base aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto puede prepararse haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los ácidos y las bases orgánicas e inorgánicas apropiados para la preparación de las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos se indican en la sección de definiciones de esta Solicitud. En forma alternativa, las formas de sal de los compuestos puede prepararse usando sales de los materiales de Partida o intermediarios.

[00410] Las formas de ácido libre o fase libre de los compuestos pueden prepararse a partir de la correspondiente sal de adición con base o forma de sal de adición con ácido. Por ejemplo, un compuesto en una forma de sal de adición con ácido puede convertirse en la correspondiente base libre por tratamiento con una base apropiada (*por ej.*, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto en una forma de sal de adición con base puede convertirse en el correspondiente ácido libre por tratamiento con un ácido apropiado (*por ej.*, ácido clorhídrico, *etc*).

[00411] Los *N*-óxidos de los compuestos de acuerdo con la presente invención puede prepararse por métodos conocidos por aquellos expertos en el arte. Por ejemplo, los *N*-óxidos puede prepararse por tratamiento de una forma no oxidada del compuesto con un agente de oxidación (*por ej.*, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, peracético ácido, ácido

meta-cloroperoxibenzoico, o similares) en un solvente orgánico inerte apropiado (*por ej.*, un hidrocarburo halogenado tales como diclorometano) a aproximadamente 0 °C. En forma alternativa, los *N*-óxidos de los compuestos puede prepararse a partir del *N*-óxido de un material de partida apropiado.

[00412] Los compuestos en una forma no oxidada pueden prepararse a partir de los *N*-óxidos de los compuestos por tratamiento con un agente reductor (*por ej.*, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte apropiado (*por ej.*, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) a 0 hasta 80 °C.

[00413] Los derivados pro farmacológicos de los compuestos puede prepararse por métodos conocidos por aquellos expertos en el arte (*por ej.*, para mayores detalles, ver Saulnier *et al.* (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, los profármacos apropiados pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto no derivado con un agente de carbamilación apropiado (*por ej.*, 1,1-aciloxialquilocarbonocloridato, para-nitrofenil carbonato, o similares).

[00414] Los derivados protegidos de los compuestos pueden realizarse por métodos conocidos por aquellos expertos en el arte. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de los grupos protectores y su eliminación puede encontrarse en P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "*Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis*", 4th edition, John Wiley & Sons, Inc. 2007.

[00415] Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse en forma conveniente, o

formarse durante el proceso de la invención, como solvatos (*por ej.*, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse en forma conveniente por recristalización a partir de una mezcla de solvente acuoso / orgánico, usando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

[00416] La presente invención se refiere, además, a (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropyrido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima benzoato Forma A. La formación de (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima benzoato Forma A en general se lleva a cabo por cristalización a partir de un solvente. En la práctica, los solventes apropiados incluyen cloroformo, tolueno, acetonitrilo, y acetona. Los anti-solventes, es decir, un solvente o solventes en los cuales el compuesto es menos soluble que en el solvente seleccionado, también pueden utilizarse. El volumen de solvente no es crítico aunque puede mantenerse hasta una cantidad mínima como una cuestión de conveniencia. En forma opcional, la cristalización puede sembrarse con la Forma A. Dicho proceso en general requiere 2 horas hasta siete días. Se entiende que los términos "cristalizar," "cristalizando," y "cristalización" para completar la disolución seguida de procesos de precipitación y emulsión que no implican la disolución completa.

[00417] El (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima benzoato Forma A puede caracterizarse por difracción por rayos X. Un Difractograma de polvo por rayos X de la Forma A obtenida

por la técnica de difracción estándar del polvo por rayos X se proporciona en la Figura 2. Los difractómetros estándar del polvo generalmente están equipados con una fuente de cobre, monocromador de haz primario, y detector sensible de posición. El haz incidente se colima normalmente usando una escisión de divergencia hasta alrededor de 1°. La fuente generalmente se opera a 40 kV y 30 mA. Los datos de difracción del polvo por rayos X pueden recolectarse desde 3 grados hasta 120 grados dos theta usando un ancho de paso de 0,02 hasta 0,04 grados dos theta. El difractómetro puede calibrarse con un estándar de silicona y otros materiales estándar apropiados. Muchos difractómetros modernos también están equipados con un goniómetro que puede motorizarse para permitir el centrifugado de la muestra durante la adquisición de datos. Se reconoce que la intensidad relativa de los picos de difracción por rayos X pueden ser dependientes de la orientación preferida y otros factores. Por lo tanto, una muestra de la Forma A puede requerir procesamiento para mitigar dichos factores, tales como moler la muestra en un mortero de ágata u otras medidas. Se entiende que las diferencias en la intensidad relativa de los picos de difracción no evitan que el patrón adquirido sea consistente con (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil benzoato Forma A. Además, se entiende que sólo un subgrupo de picos que se muestra en la Figura 2, en ciertos casos tan solo un pico, se requieren para identificar (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil benzoato Forma A.

[00418] La Forma A también puede caracterizarse por análisis térmico, normalmente calorimetría de barrido diferencial (DSC) y terogravimetría. La Figura 3 muestra los termogramas de DSC y terogravimetría de la Forma A. El termograma de DSC muestra un evento endotérmico único a 128 °C que fue consistente con una fusión.

[00419] Como se usa aquí los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con aquellos usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry. Generalmente se usan abreviaturas de una o de tres letras para designar los residuos de aminoácidos, que se supone que están en la configuración L salvo que se indique de otro modo. Salvo que se indique de otro modo, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva:

µL (microlitros)	Ac (acetilo)
atm (atmósfera)	ATP (Adenosina trifosfatasa)
BOC (ter-butiloxicarbonilo)	BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico)
BSA (Albúmina de Suero de Bovino)	CBZ (benciloxicarbonilo)
CDI (1,1-carbonildiimidazol)	DCC (diciclohexilcarbodiimida)
DCE (dicloroetano)	DCM (diclorometano)
DMAP (4-dimetilaminopiridina)	DME (1,2-dimetoxietano)

DMF (N,N-dimetilformamida)	DMPU (N,N'-dimetilpropilenurea)
DMSO (dimetilsulfóxido)	EDCI (clorhidrato de etilcarbodiimida)
EDTA (ácido Etilenodiaminatetraacético)	Et (etilo)
Et_2O (dietil éter)	EtOAc (acetato de etilo)
FMOC (9-fluorenilmetoxicarbonilo)	g (gramos)
h (horas)	HOAc o AcOH (acético ácido)
HOBT (1-hidroxibenzotriazol)	HOSu (N-hidroxisuccinimida)
HPLC (cromatografía líquida de alta presión)	Hz (Hertz)
i.v. (intravenoso)	IBCF (cloroformiato de isobutilo)
i-PrOH (isopropanol)	L (litros)
M (molar)	mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico)
Me (metilo)	MeOH (metanol)
mg (miligramos)	MHz (megahertz)
min (minutos)	ml (mililitros)
mM (milimolar)	mmol (milimoles)
mol (moles)	MOPS (ácido Morfolinapropansulfónico)
mp (punto de fusión)	NaOAc (acetato de sodio)
OMe (metoxi)	psi (libras por pulgadas cuadrada)
RP (fase inversa)	t.a. (temperatura ambiente)
SPA (Ensayo de Proximidad por Centelleo)	TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio)
TBS (t-butildimetilsililo)	tBu (ter-butilo)
TEA (trietilamina)	TFA (ácido

	trifluoroacético)
TFAA (anhídrido trifluoroacético)	THF (tetrahidrofurano)
TIPS (triisopropilsililo)	TLC (Cromatografía de fase delgada)
TMS (trimetilsililo)	TMSE (2-(trimetilsilil)etilo)
Tr (tiempo de retención)	Brij35 (dodecil éter de polioxietilenoglicol)

[00420] Todas las referencias a éter o Et_2O son a dietil éter; y salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. Salvo que se indique de otro modo, todas las temperaturas se expresan en °C (grados Centígrados). Todas las reacciones se conducen bajo una atmósfera inerte a TA salvo que se indique de otro modo.

[00421] Los espectros de ^1H RNM se registraron en una Bruker Avance 400. Las derivaciones químicas se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento son en unidades de Hertz (Hz). Los patrones de separación describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singulete), d (duplete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (amplio).

[00422] Los espectros de masa de baja resolución (MS) y datos de pureza del compuesto se adquirieron en un sistema Waters ZQ LC/MS de cuadrupolo simple con fuente de ionización por electroaspersión (ESI), detector de UV (220 y 254 nm), y detector de difracción de luz por evaporación (ELSD). La cromatografía de fase delgada se realizó en placas de gel de sílice de 0,25 mm de E. Merck (60F-254), se visualizó con luz UV, ácido etanólico de fosfomolibdico al 5%, solución de Ninhidrina o *p*-

anisaldehído. La cromatografía flash en columna se realizó en gel de sílice (malla 230-400, Merck).

[00423] Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos se encuentran disponibles de proveedores comerciales tales como the Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), o pueden prepararse por métodos conocidos por una persona de experiencia usual en el arte, siguiendo procedimientos descritos en dichas referencias estándar como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1-23, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 y supps., Elsevier Science Publishers, 1998; Organic Reactions, vols. 1-68, John Wiley and Sons, New York, NY, 2007; March J.: Advanced Organic Chemistry, 5th ed., 2001, John Wiley and Sons, New York, NY; y Larock: Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition, John Wiley and Sons, New York, 1999. Las descripciones completas de todos los documentos citados en toda esta solicitud se incorporan aquí a modo de referencia.

[00424] Varios métodos para separar las mezclas de diferentes estereoisómeros se conocen en el arte. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede hacerse reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diasteroméricos. Los diastereómeros pueden entonces separarse para recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Los compuestos disociables también pueden usarse para resolver los enantiómeros (*por ej.*, sales diasteroméricas cristalinas). Los diastereómeros normalmente tienen propiedades físicas lo suficientemente distintas (*por ej.*, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, *etc.*) y pueden

separarse ampliamente tomando ventaja de estas faltas de similitud. Por ejemplo, los diastereómeros pueden separarse normalmente por cromatografía o por técnicas de separación / resolución basadas en las diferencias en la solubilidad. Una descripción más detallada de las técnicas que pueden usarse para resolver los estereoisómeros de los compuestos de sus mezclas racémicas pueden encontrarse en Jean Jacques, Andre Collet, and Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

[00425] Los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (*por ej.*, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, *etc.*) y pueden separarse ampliamente tomando ventaja de estas diferencias. Los diastereómeros pueden separarse por cromatografía o, con preferencia, por técnicas de separación / resolución basado en las diferencias en la solubilidad. Luego se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que podría producir racemización. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica pueden encontrarse en Jean Jacques, Andre Collet, y Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

[00426] Los componentes quirales pueden separarse y purificarse usando cualquiera de una variedad de técnicas conocidas por los expertos en el arte. Por ejemplo, los componentes quirales pueden purificarse usando cromatografía fluida supercrítica (SFC). En una variación particular, los análisis de SFC/MS analíticos quirales se conducen usando un sistema analítico de SFC Berger (AutoChem, Newark, DE) que consiste en un módulo

de control de líquidos con bomba dual Berger SFC con una bomba de líquidos súper crítica Berger FCM 1100/1200 y bomba modificadora de fluidos FCM 1200, un horno Berger TCM 2000, y un autosampler Alcott 718. El sistema integrado puede controlarse por el software BI-SFC Chemstation versión 3,4. La detección puede lograrse con un detector Waters ZQ 2000 que opera en modo positivo con una interfaz ESI y un rango de barrido de 200-800 Da con 0,5 segundos por barrido. Las separaciones cromatográficas pueden realizarse en una columna ChiralPak AD-H, ChiralPak AS-H, ChiralCel OD-H, o ChiralCel OJ-H (5µ 4,6 x 250 mm; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA) con 10 a 40% metanol como modificador con o sin acetato de amonio (10 mM). Puede usarse cualquiera de una variedad de velocidades de flujo incluyendo, por ejemplo, 1,5 o 3,5 ml/min con una presión de entrada determinada en 100 bar. En forma adicional, puede usarse una variedad de condiciones de inyección de muestras incluyendo, por ejemplo, las inyecciones de muestra de cualquiera de 5 o 10 µl en metanol a 0,1 mg/ml de concentración.

[00427] En otra variación, las separaciones quirales preparativas se realizan usando un sistema de purificación Berger MultiGram II SFC. Por ejemplo, las muestras pueden cargarse en una columna ChiralPak AD (21 x 250 mm, 10µ). En variaciones particulares, el caudal de flujo para separaciones puede ser de 70 ml/min, el volumen de inyección de hasta 2 ml, y la presión de entrada se determina en 130 bar. Pueden aplicarse inyecciones apiladas para aumentar la eficiencia.

[00428] Las descripciones de las síntesis de compuestos particulares de acuerdo con la presente invención basados

en los esquemas de reacción anteriores y sus variaciones se indican en la sección de Ejemplos.

Análisis de la Actividad Biológica de los compuestos de la invención

[00429] El efecto inhibidor del compuesto de la invención sobre HSP90 puede evaluarse por una variedad de ensayos de unión y análisis funcionales. Se sabe bien que la unión al dominio de unión de ATP *N*-terminal de HSP90 inhibe la unión de ATP y las actividades de chaperones dependientes de ATP, Roe *et al. J. Med. Chem.* **1999** *42*, 260-266. Una variedad de ensayos de unión *in vitro* e *in vivo* se encuentran disponibles en la bibliografía para evaluar la afinidad de los compuestos de la invención sobre HSP90; por ej., Chiosis *et al. Chemistry & Biology* **2001** *8*: 289-299, Carreras *et al. Anal Biochem* **2003** *317*(1): 40-6; Kim *et al. J Biomol Screen* **2004** *9*(5): 375-81; y Zhou *et al. Anal Biochem* **2004** *331*(2): 349-57.

[00430] El Ejemplo A-1 que sigue provee un ensayo de polarización de fluorescencia por competición *in vitro* en el cual un compuesto experimental compite con una sonda fluorescente para unirse al dominio de unión de HSP90 recombinante humano. La reacción puede seguirse cinéticamente usando fluorescencia (excitación λ 485 nm; emisión = λ 538 nm). La afinidad de unión del compuesto experimental a HSP90 se determina por los cambios en la fluorescencia polarizada; la intensidad de la fluorescencia polarizada es proporcional a la fracción de la sonda unida. Una novedosa sonda de fluorescencia de molécula pequeña, ácido (*S,E*)-5-(2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)etilcarbamoil)-2-

(6-hidroxi-3-oxo-3*H*-xanten-9-il)benzoico (sonda TSD-FP) se desarrolló específicamente para el ensayo. Las constantes de inhibición (IC_{50}) pueden calcularse por la adaptación de la curva no lineal de las concentraciones de compuesto y las intensidades de fluorescencia para la ecuación estándar de IC_{50}. Como referencia, los valores de IC_{50} por este ensayo para los dos Inhibidores de HSP90 conocidos geldanamicina (GM) y 17-alilamino,17-demetoxigeldanamicina (17-AAG) luego de una hora de incubación con la enzima y la sonda TSD-FP fueron de 90 nM y 400 nM, respectivamente. Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo A-1, algunos de los compuestos ejemplificados demostraron tener afinidad de unión a HSP90 a un IC_{50} de menos de 10 µM, algunos otros menos de alrededor de 1 µM, y la mayoría de los otros compuestos tienen un valor de IC_{50} de menos de alrededor de 0,1 µM. Los valores de IC_{50} de los compuestos ejemplificados de la presente invención se dan en la Tabla 1.

[00431] El efecto inhibidor de los compuestos de la invención contra HSP90 en células vivas puede evaluarse midiendo la viabilidad celular. El Ejemplo A-2 describe un ensayo de viabilidad celular donde las células de tumores que crecen en forma exponencial se expusieron a un rango de concentraciones de fármacos. Luego del tratamiento farmacológico, la viabilidad de las células se midió por conversión de las sales de tetrazolio MTS (3-[4,5,dimetiltiazol-2-il]-5-[3-carboximatoxi-fenil]-2-[4- sulfofenil]-2H-tetrazolio, sal interna), (Promega, Madison, WI) por células metabólicamente activas. Además, el panel de células cancerosas seleccionadas incluye células BT-474, HT-29, K-562, y MKN-45 cada uno de los cuales representa un tipo de cáncer diferente y una vía bien entendida de transformación oncogénica.

[00432] Los efectos descendentes de inhibición de HSP90 pueden evaluarse en base a la inducción de HSP70 y sobre la función y estabilidad de varios receptores de esteroides y proteínas de señalización incluyendo, *por ej.*, HER2/ERBB2. La inducción de HSP70 es un hito de la inhibición de HSP90. HSP70 como proteína de shock térmico misma dependiente de ATP se regulará en forma ascendente por transcripción en respuesta a las proteínas mal plegadas, desnaturalizadas o agregadas. A medida que la función de HSP90 se torna comprometida, HSP70 se induce en respuesta a cambios de proteínas cliente de HSP90 dentro de la célula. Guo *et al. Cancer Res* **2005** *65*(22) 10536. El Ejemplo A-3 provee un método para cuantificar la inducción de HSP70 por monitoreo de luminiscencia sin infra rojo de β-galactosidasa, y determina los valores de EC_{50} de los compuestos experimentales para inducción de HSP70β/β-galactosidasa.

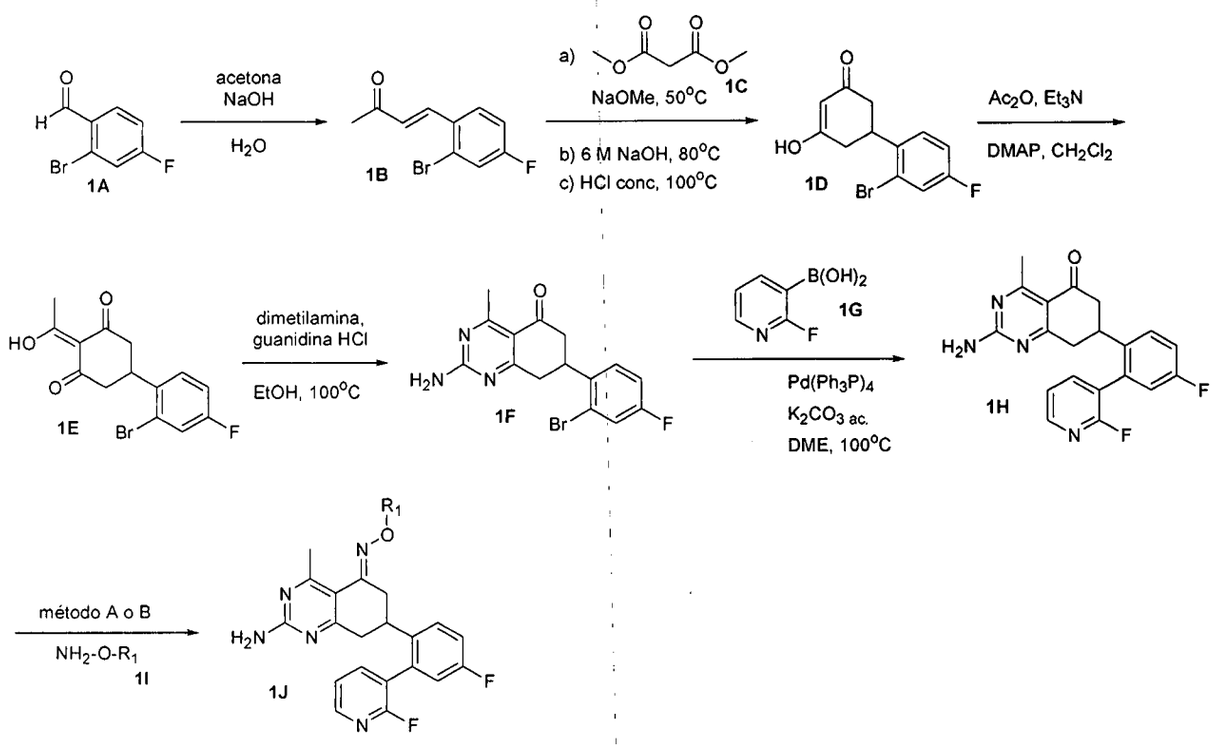
[00433] La desprovisión de la oncoproteína HER-2/ERBB2 también es un hito de inhibición de HSP90. Sain *et al. Mol Cancer Ther* **2006** *5*(5) 1197; Sharp *et al. Mol Cancer Ther* **2007** *6*(4) 1198. HER-2 usa HSP90 para maduración; las perturbaciones en la función de HSP90 conducen a proteínas mal plegadas que finalmente se enviarán para degradación por proteasoma y ubiquitinación. Los compuestos de la presente invención inducen la degradación de estas moléculas, la cual puede medirse usando técnicas de anticuerpos conocidas tales como inmunotransferencia, radioimmunoensayos, Transferencia Western, immunoprecipitación, ensayos inmunoabsorbentes relacionados con enzimas (ELISA), y técnicas derivadas que hacen uso de los anticuerpos orientados contra HER2. El Ejemplo A-4 provee un procedimiento de Transferencia

Western para la determinación del valor de EC_{50} de los compuestos de prueba para la desprovisión de HER2/ERBB2.

[00434] Resultará obvio para aquellos con experiencia en el arte que varias modificaciones y variaciones pueden realizarse en los compuestos, composiciones, kits, y métodos de la presente invención sin alejarse del espíritu o el alcance de la invención. De este modo, se pretende que la presente invención cubra las modificaciones y variaciones de esta invención siempre que entren dentro del alcance de las reivindicaciones anexas y sus equivalentes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Procedimiento General para la Preparación de de Éteres de oxima y Análogos



A. (*E*)-4-(2-Bromo-4-fluorofenil)but-3-en-2-ona (1B):

[00435] A un matraz de recuperación de 500 ml se agregó 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (**1A**, 10,0 g, 49,3 mmol, 1,0 eq.) y acetona (22,9 g, 394 mmol, 8,0 eq.). La mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se agregó H_2O (200 ml) y la mezcla se tornó una suspensión espesa. Se agregó NaOH sólido (2,16 g, 54,2 mmol, 1,1 eq.) y la reacción se entibió gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente. La reacción se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo oscuro que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional (11,9 g, 99%). ESI-MS: m/z 243,2 $(M+H)^+$.

B. 5-(2-Bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxiciclohex-2-enona (1D)

[00436] A un matraz de recuperación de 500 ml se agregó (*E*)-4-(2-bromo-4-fluorofenil)but-3-en-2-ona (**1B**, 11,9 g, 49,0 mmol, 1,0 eq.) y MeOH (200 ml). Se agregó malonato de dimetilo (**1C**, 6,47 g, 49,0 mmol, 1,0 eq.), seguido de NaOMe (30% en peso en MeOH, 9,6 ml, 51,4 mmol, 1,05 eq.). La mezcla de reacción se reflujó hasta la mañana siguiente luego de lo cual se concentró para obtener un sólido rojo amarronado. El residuo se absorbió en NaOH 1N (150 ml) y se reflujó durante 1 h, durante la cual el color de la reacción procedió de marrón turbio, a marrón claro, a una solución transparente con precipitado marrón. Se agregó HCl concentrado con cuidado hasta que la mezcla resultó ácida por papel de pH. La mezcla de

reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con NaCl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1x 75 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido naranja espumoso que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional (14,3 g, 100%). ESI-MS: m/z 285,2 $(M+H)^+$.

C. 5-(2-Bromo-4-fluorofenil)-2-(1-hidroxietilideno)ciclohexano-1,3-diona (1E)

[00437] A un matraz de recuperación de 500 ml se agregó 5-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-hidroxiciclohex-2-enona (**1D**) (14,3 g, 50,1 mmol, 1,0 eq.), CH_2Cl_2 (200 ml), anhídrido acético (6,65 g, 65,2 mmol, 1,3 eq.), Et_3N (15,22 g, 150 mmol, 3,0 eq.), y DMAP (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. El monitoreo por LC/MS indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna (gradiente 70% CH_2Cl_2/Hex a 100% CH_2Cl_2) para generar el producto como espuma amarillo claro que se convirtió más tarde en un aceite (3,55 g, 22%). El material en bruto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. ESI-MS: m/z 327,2 $(M+H)^+$.

D. 2-Amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (1F)

[00438] A un recipiente de presión de 150 ml se agregó 5-(2-bromo-4-fluorofenil)-2-(1-hidroxietilideno)ciclohexano-1,3-diona (**1E**, 1,12 g, 3,42 mmol, 1,0 eq.), EtOH (30 ml), clorhidrato de guanidina (818 mg, 8,56 mmol, 2,5 eq.), y dimetilamina (2,0 M in

THF, 10 ml, 20,5 mmol, 6,0 eq.). El recipiente se selló y se calentó hasta 72 horas a 100 °C. La LC/MS determinó que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió y se concentró para dar un sólido gris pastoso. Se agregó EtOH (~10 ml) al residuo y se sonicó para dar una suspensión. El sólido se recolectó por filtración y se enjuagó con EtOH frío para dar un sólido amarillo claro (288 mg, 24%). ESI-MS: m/z 350,2 $(M+H)^+$.

E. 2-Amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (1H)

[00439] A un matraz de recuperación de 10 ml se agregó 2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (33 mg, 0,0942 mmol, 1,0 eq.), ácido 2-fluoropiridin-3-borónico (27 mg, 0,188 mmol, 2,0 eq.), DME (2 ml), carbonato de potasio (2,0M ac., 94 µl, 0,188 mmol, 2,0 eq.), y tetrakis trifenilfosfin paladio (5 mg, 0,00471 mmol, 0,05 eq.). La reacción se reflujó hasta la mañana siguiente luego de lo cual el análisis por LC/MS decretó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa para dar el producto como sólido blanco (30 mg, 96%). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,67 (dd, J = 3,54, 1,77 Hz, 1 H) 2,89 (br. s., 1 H) 3,06 (t, J = 12,51 Hz, 2 H) 3,18 (br. s., 1 H) 7,18 (dd, J = 9,60, 2,78 Hz, 1 H) 7,31 - 7,53 (m, 4 H) 7,72 (dd, J = 8,84, 5,81 Hz, 1 H) 7,98 (ddd, J = 9,79, 7,52, 1,89 Hz, 1 H) 8,28 (d, J = 4,80 Hz, 1 H).
ESI-MS: m/z 367,3 $(M+H)^+$. ESI-MS: m/z 367,3 $(M+H)^+$.

F. Formación de Éteres de oxima

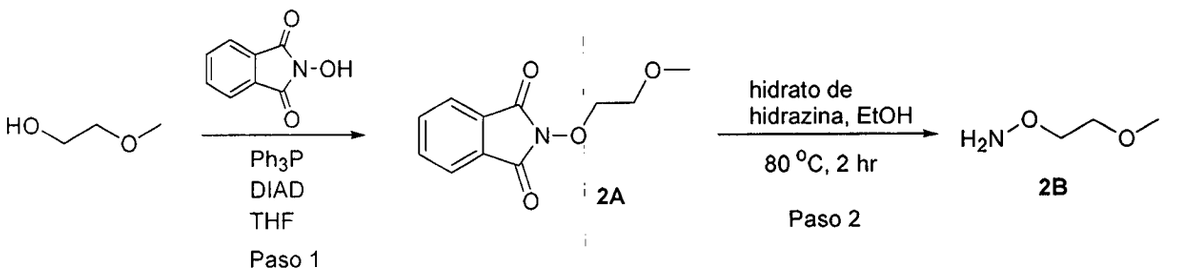
[00440] Los éteres de oxima pueden formarse tanto por el Método A como el Método B que sigue.

[00441] Método A, condiciones alcalinas: Una solución de 2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (**1H**, 0,27 mmol, 1,0 eq.) y la correspondiente hidroxilamina **1I** (0,54 mmol, 2,0 eq.) en piridina anhidra (2 ml) se agitaron hasta la mañana siguiente a 75°C. La mezcla se vertió en agua helada y el precipitado resultante se recolectó por filtración. El sólido en bruto se recristalizó en etanol caliente para generar el producto puro **1J** como un sólido blanco en un 90% de rendimiento.

[00442] Método B, condiciones ácidas: Una solución de 2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (**1H**, 0,27 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (3 ml) se agitó bajo nitrógeno. La correspondiente hidroxilamina **1I** (0,35 mmol, 1,3 eq.) y HCl acuoso (5M, 0,48 mmol, 1,8 eq.) se agregaron y la reacción se calentó hasta el reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se recolectó y se recristalizó en etanol caliente para obtener el producto puro **1J** como polvo blanco o blancuzco en alrededor de 90% de rendimiento.

Ejemplo 2. Preparación de Reactivos de Hidroxilamina

A. Síntesis de *O*-(2-metoxietil) hidroxilamina (2B)

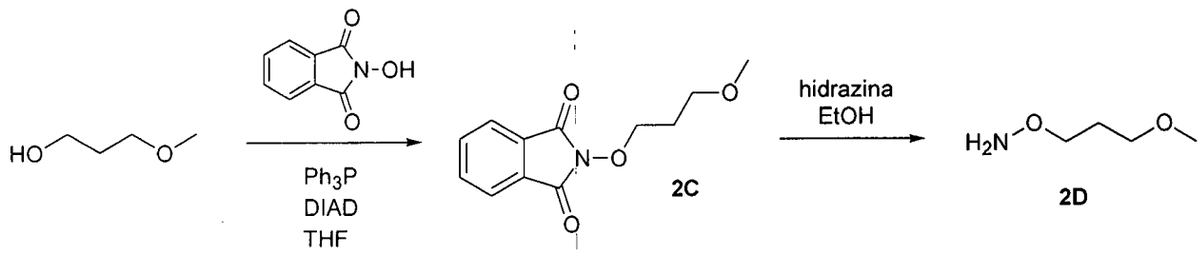


[00443] Paso 1: 2-metoxietanol (2,00 g, 26,3 mmol), *N*-hidroxiftalimida (4,72 g, 28,9 mmol, 1,1 eq., y trifenilfosfina (7,58 g, 28,9 mmol, 1,1 eq.) se disolvieron en 85 ml de THF anhidro y luego se enfrió la mezcla en un baño de hielo. Se disolvió diisopropil azodicarboxilato (6,91 g, 34,2 mmol, 1,3 eq.) en 15 ml de THF anhidro y se agregó lentamente a la mezcla anterior. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 10 minutos y luego se eliminó el baño de hielo. La reacción luego se dejó agitar a temperatura ambiente bajo N_2 hasta la mañana siguiente. La reacción se realizó por LC/MS y se concentró para obtener un aceite. Luego se purificó por cromatografía flash en columna usando hexano/acetato de etilo 70/30 para dar 2-(2-metoxietoxi)isoindolina-1,3-diona (**2A**, 5,19 g, 89,2 % de rendimiento). ESI-MS: m/z 222,3 $(M+H)^+$.

[00444] Paso 2: se disolvió 2-(2-metoxietoxi) isoindolina-1,3-diona (5,18 g, 23,4 mmol) en 50 ml de etanol e hidrato de hidrazina (22,7 ml, 468 mmol). La solución se calentó durante 2 horas en un baño de aceite a 80°C. La reacción luego se enfrió hasta la temperatura ambiente y se precipitó un sólido. Este sólido luego se filtró y el filtrado se concentró y se purificó sobre cromatografía flash en columna usando cloroformo/metanol 98/2 para dar

O-(2-metoxietil) hidroxilamina (**2B**, 0,866 g, 36,2 % de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,36 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 2 H) 3,73 - 3,85 (m, 2 H).

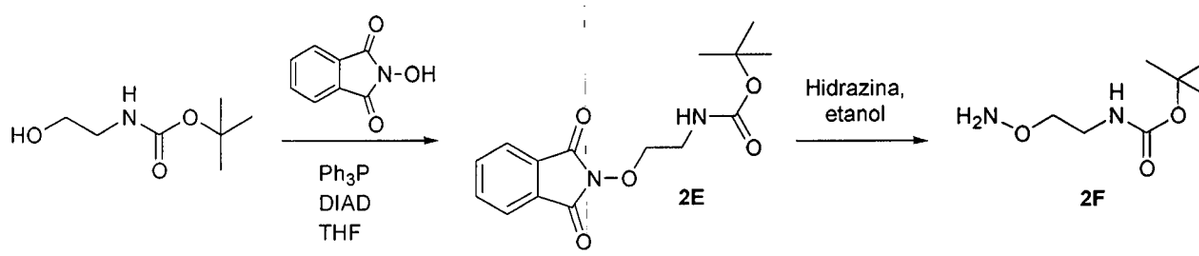
B. Síntesis de *O*-(3-metoxipropil)hidroxilamina (2D)



[00445] Se preparó 2-(3-Metoxipropoxi)isoindolina-1,3-diona (**2C**) a partir de 3-metoxipropan-1-ol y *N*-hidroxiftalimida por un procedimiento análogo al del Ejemplo 2-A, Paso 1 (3,71 g, 94,9 % de rendimiento). ESI-MS: m/z 236,3 $(M+H)^+$.

[00446] **2C** se desprotegió como se describe en el Ejemplo 2-A, Paso 2 para generar *O*-(3-metoxipropil)hidroxilamina (**2D**, 0,633 g, 38,1 % de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,81 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 3,45 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H) 3,70 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H). ESI-MS: m/z 106,4 $(M+H)^+$.

C. Síntesis de *ter*-butil 2-(aminooxi)etilcarbamato (2F)

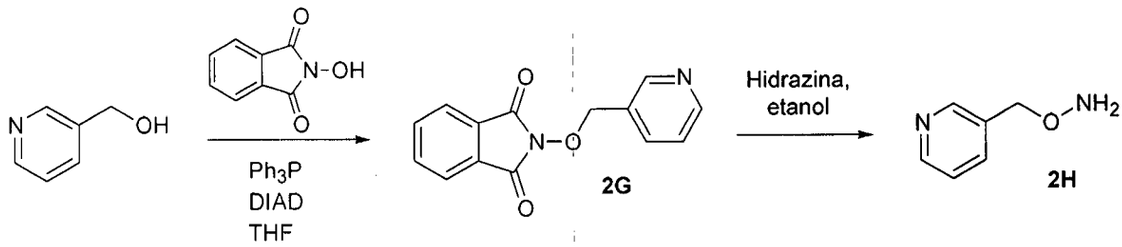


[00447] *ter*-Butil 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)etilcarbamato de *ter*-butilo **2E** se preparó con

rendimiento cuantitativo a partir de 2-hidroxietilcarbamato y *N*-hidroxiftalimida por un procedimiento análogo al del Ejemplo 2-A, Paso 1. ESI-MS: m/z 329,3 $(M+Na)^+$.

[00448] **2E** se desprotegió como se describió previamente en 2A, Paso 2 para dar *ter*-butil 2-(aminooxi)etilcarbamato (**2F**, 1,26 g, 58 % de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 3,37 (q, *J* = 5,31 Hz, 2 H) 3,62 - 3,85 (m, 2 H) 4,90 (br. s., 1 H) 5,47 (br. s., 2 H).

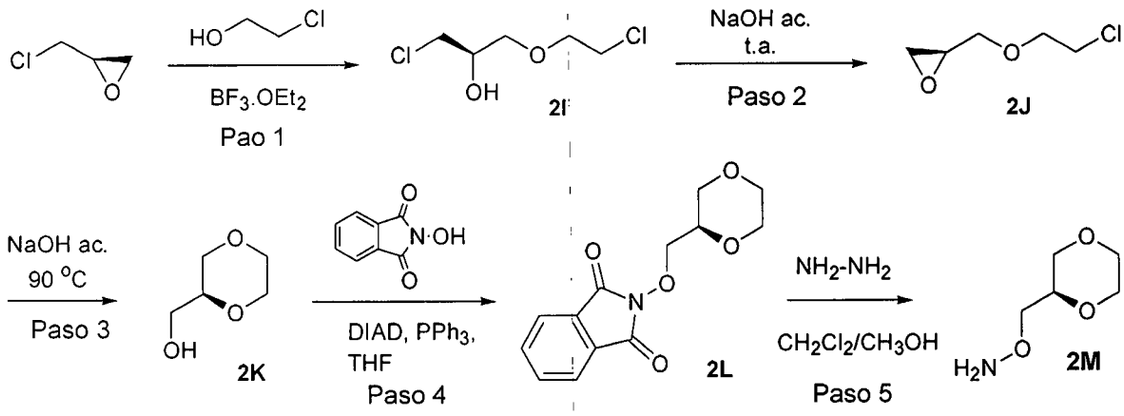
D. Síntesis de *O*-(piridin-3-ilmetil) hidroxilamina (2H)



[00449] El intermediario protegido con ftalimida **2G** se preparó a partir de piridin-3-ilmetanol y *N*-hidroxiftalimida por un procedimiento análogo al del Ejemplo 2-A, Paso 1 (3,22 g, 81,3 % de rendimiento). ESI-MS: m/z 255,2 $(M+H)^+$.

[00450] **2G** se desprotegió como se describió previamente en Ejemplo 2-A, Paso 2 para dar *O*-(piridin-3-ilmetil) hidroxilamina (**2H**, 0,734 g, 69,2 % de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,71 (s, 2 H) 7,44 (dd, *J* = 7,83, 5,05 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 8,47 (dd, *J* = 5,05, 1,26 Hz, 1 H) 8,53 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 125,3 $(M+H)^+$.

2E. Síntesis de (*R*)-*O*-((1,4-dioxan-2-il)metil)hidroxilamina (2M)



[00451] Paso 1: 2-cloroetanol (34,8g, 43,2 mmol) y trifluoruro de boro dietil eterato (0,136 ml, 1,08 mmol) se disolvieron en 20 ml of THF y se enfriaron en un baño de hielo. Se agregó (*R*)-(-)-epiclorohidrina (10,0 g, 10,8 mmol) en10 ml de THF lentamente a través de una jeringa. Luego de la incorporación, se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 45°C durante 90 min momento en el cual la reacción estuvo completa. La reacción se concentró *al vacío* para dar un producto oleoso en bruto (*R*)-1-cloro-3-(2-cloroetoxi)propan-2-ol (**2I**, 16,2 g, 86,6 % de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,56 - 3,71 (m, 6 H) 3,85 - 3,92 (m, 3 H).

[00452] Paso 2: **2I** (16,2 g, 93,6 mmol) se disolvió en 45 ml de THF y se enfrió en un baño de hielo. Hidróxido de sodio (9,36 g, 234 mmol) en 20 ml de agua se agregó gota a gota y la reacción se agitó en el baño de hielo durante 15 min, y a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución saturada de cloruro de sodio. El producto se extrajo en

la fase de acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas luego se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró hasta obtener un producto oleoso en bruto, (*S*)-2-((2-cloroetoxi)metil)oxirano (**2J**, 11,1 g, 86,7 % de rendimiento. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,57 - 2,72 (m, 2 H) 2,76 - 2,89 (m, 2 H) 3,08 - 3,25 (m, 2 H) 3,45 (dd, *J* = 12,25, 5,68 Hz, 1 H) 3,51 - 3,70 (m, 2 H).

[00453] Paso 3: **2J** (11,1 g, 81,3 mmol) se disolvió en 50 ml de THF. Se agregó Hidróxido de sodio (16,3 g, 406 mmol) en 50 ml de agua y la reacción se calentó en un baño de aceite a 90°C durante un día. A pesar que la TLC mostró que la reacción solo estaba completa hasta la mitad el producto se extrajo a partir de la fase acuosa con acetato de etilo/THF, diclorometano, *n*-butanol. Las primeras dos extracciones contenían el producto y el material de partida, que luego se purificó por columna flash (acetato de etilo/hexano 30/70). Las últimas extracciones contenían (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol puro (**2K**, 1,98 g, 20,8 % de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,47 (t, *J* = 9,98 Hz, 1 H) 3,51 - 3,67 (m, 3 H) 3,67 - 3,87 (m, 5 H).

[00454] Paso 4: **2K** (1,33 g, 11,2 mmol), *N*-hidroxiftalimida (2,02 g, 12,4 mmol), trifenilfosfina (3,25 g, 12,4 mmol) se disolvieron en 30 ml de THF anhidro y la mezcla y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó diisopropil azodicarboxilato (2,51 g, 12,4 mmol) en 5 ml de THF a la mezcla anterior gota a gota. Luego de que la incorporación estuvo completa, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Al día siguiente, la reacción estaba hecha. Se concentró *al vacío* para obtener un aceite y

luego se purificó sobre cromatografía flash en columna usando acetato de etilo/hexano 20/80 para dar (*R*)-2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)isoindolina-1,3-diona (**2L**). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,56 (t, *J* = 10,74 Hz, 1 H) 3,60 - 3,85 (m, 4 H) 3,92 (dd, *J* = 11,77, 2,40 Hz, 1 H) 4,05 (ddd, *J* = 9,98, 3,03, 2,91 Hz, 1 H) 4,11 - 4,19 (m, 1 H) 4,20 - 4,29 (m, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 7,81 - 7,91 (m, 2 H).

[00455] Paso 5: **2L** (4,30g, 12,4 mmol) se disolvió en 90 ml de metanol/diclorometano relación 1/9. Hidrato de hidrazina (1,67 ml, 22,4 mmol) se agregó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h luego de cuyo tiempo la desprotección estaba hecha. El sub-producto precipitado se filtró, y el filtrado se redujo por filtración para obtener un aceite y luego se purificó por cromatografía flash en columna, usando cloroformo/metanol relación 99/1 para generar (*R*)-*O*-((1,4-dioxan-2-il)metil)hidroxilamina (**2M**, 0,915 g, 61,4 % de rendimiento en 2 pasos). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,41 (t, *J* = 10,86 Hz, 1 H) 3,57 - 3,71 (m, 4 H) 3,71 - 3,82 (m, 3 H) 3,83 - 3,92 (m, 1 H) 5,55 (br. s., 2 H).

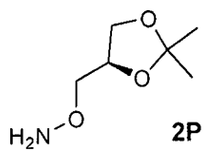
F. Síntesis de (S)-2-(2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il)etanamina (2O)



2N **2O**

[00456] Se preparó (*S*)-2-(2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il)etanamina (**2O**) a partir de (*S*)-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (**2N**) usando un procedimiento de la literatura (*Tetrahedron Lett*, **2005**, *46*, 5475-5478).

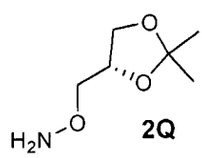
G. Síntesis de (*R*)-*O*-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (2P)



2P

[00457] El compuesto del título se preparó de acuerdo con Bailey *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 51-65.

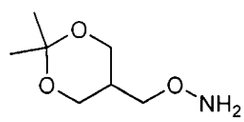
2H. Síntesis de (*S*)-*O*-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (2Q)



2Q

[00458] El compuesto del título se preparó de acuerdo con Bailey et al., *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 51-65.

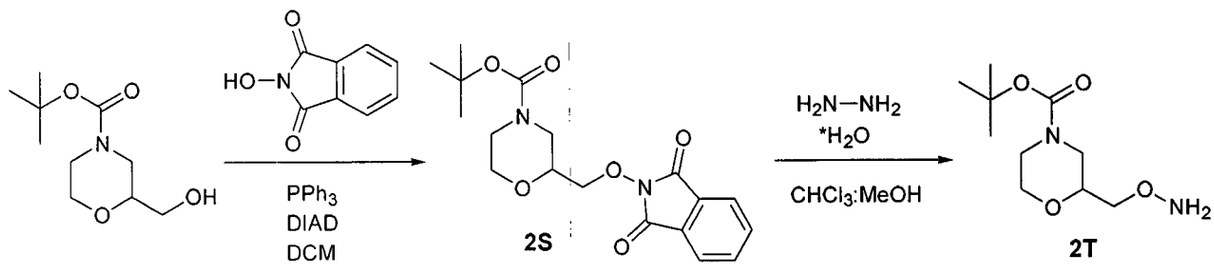
2I. Síntesis de *O*-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)hidroxilamina (2R)



2R

[00459] El compuesto del título se preparó de acuerdo con Harnden *et al*, *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 187-196.

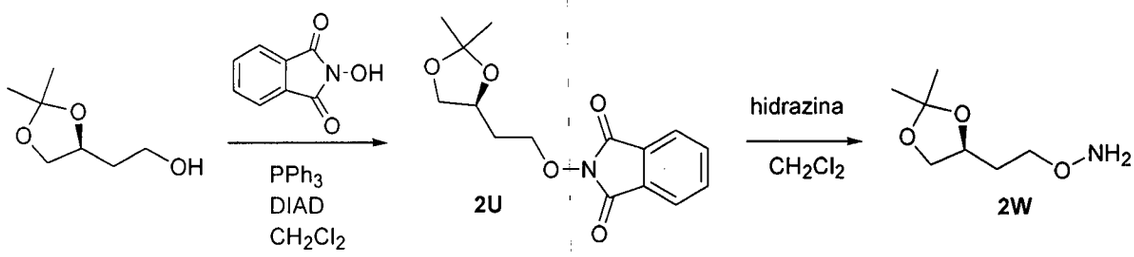
J. Síntesis de *ter*-butil 2-(aminooximatil)morfolin-4-carboxilato (2T)



[00460] A una solución de *ter*-butil 2-(hidroximatil)morfolin-4-carboxilato (5 g, 23 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) se agregó 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (5,6 g, 34,5 mmol) y trifenilfosfina (15 g, 57,5 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y diisopropil azodicarboxilato (11,1 ml, 57,5 mmol) se agregó lentamente gota a gota con un embudo de incorporación bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción se agregó H_2O (300 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera. Se secaron sobre $MgSO_4$anhidro, se filtraron y se concentraron para proveer un aceite claro, que se purificó por cromatografía flash (50% EtOAc-Hexano). El compuesto oleoso translúcido resultante **2S** se disolvió en $CHCl_3$:CH_3OH (50 ml). Se agregó Hidrato de hidrazina (25 ml, 0,25 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El sólido resultante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proveer un aceite claro, que se purificó por cromatografía flash (10% CH_3OH-CH_2Cl_2) para generar 3 g (56%, en dos pasos) de *ter*-butil 2-(aminooximatil)morfolin-4-carboxilato (**2T**) como un aceite claro. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 3,46 - 3,62 (m, 2 H) 3,61 - 3,79 (m, 4 H) 3,79 - 4,04 (m, 3 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{10}H_{20}N_2O_4$, 233; experimental, 233.

271

K. Síntesis de (*S*)-*O*-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina (2W)

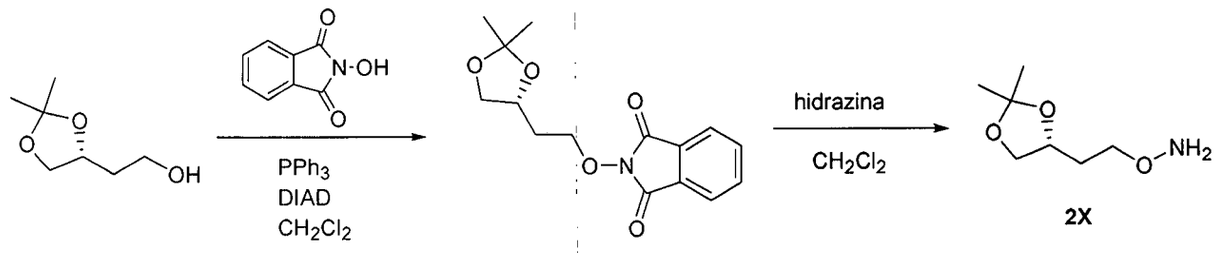


[00461] A una solución de (*S*)-2-(2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il) etanol (14,2 ml, 0,1 mol) en CH_2Cl_2 (250 ml) se agregó 2-hidroxiisoindolin-1, 3-diona (16,3 g, 0,1 mol) y trifenilfosfina (39,3 g, 0,15 mol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se agregó diisopropilazodicarboxilato (29,5 ml, 0,15 mol) lentamente gota a gota con un embudo de incorporación bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción, H_2O (300 ml) se agregó y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera. Se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron para proveer un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía flash (50% EtOAc-hexano) para generar **2U** como un aceite amarillo claro.

[00462] **2U** se disolvió en CH_2Cl_2 (250 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó Hidrato de hidrazina (25 ml, 0,25 mol) gota a gota a través de un embudo de incorporación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El sólido resultante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proveer un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía flash (70% EtOAc-hexano) para

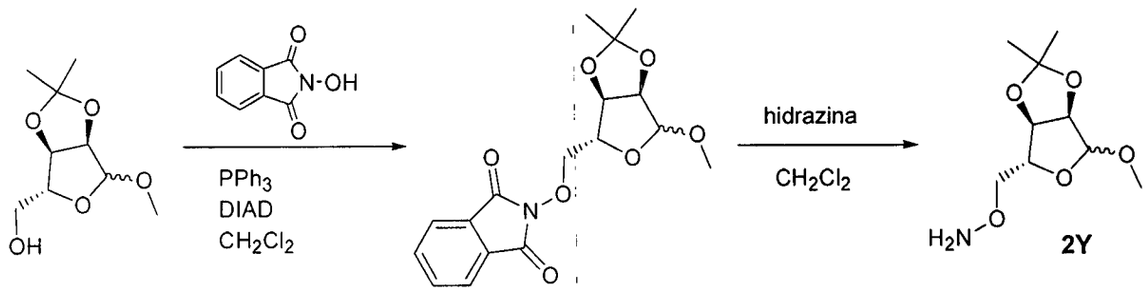
generar 7,2 g (45%, en dos pasos) of (*S*)-*O*-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina (**2W**) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,53 - 1,71 (m, 2 H), 3,53 (q, *J* = 6,48 Hz, 2 H), 3,79 - 3,89 (m, 1 H), 3,89 - 4,01 (m, 1 H), 4,63 - 4,81 (m, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_7H_{16}NO_3$, 162,11; experimental 162,0.

2L. Síntesis de (*R*)-*O*-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina (2X)



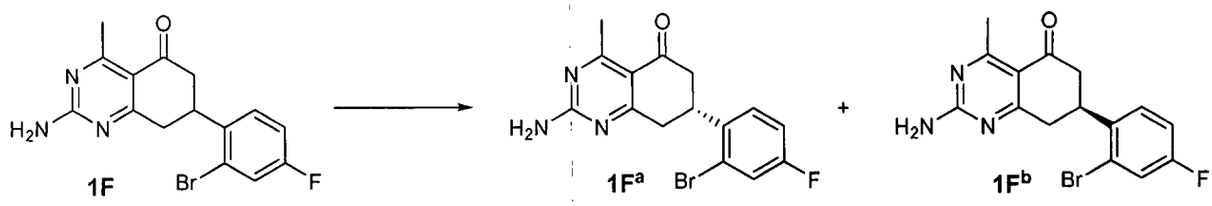
[00463] El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 2-K usando (*R*)-2-(2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il) etanol (4,28 ml, 30 mmol), CH_2Cl_2 (100 ml), 2-hidroxiisoindolin-1, 3-diona (4,9 g, 30 mmol), trifenilfosfina (11,8 g, 45 mmol), diisopropilazodicarboxilato (8,8 ml, 45 mmol) e hidrato de hidrazina (6,0 ml, 60 mmol) para generar 2,1 g (43%, en dos pasos) de (*R*)-*O*-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina (**2X**) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,13 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 1,53 - 1,71 (m, 2 H), 3,53 (m, 2 H), 3,79 - 3,89 (m, 1 H), 3,89 - 4,01 (m, 1 H), 4,63 - 4,81 (m, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_7H_{16}NO_3$, 162,11; experimental 162,0.

2M. Síntesis de *O*-(((3a*R*,4*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)hidroxilamina (2Y)



[00464] El compuesto del título se preparó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo, 2-K usando ((3a*R*,4*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol (2,04 g, 10 mmol), CH_2Cl_2 (25 ml), 2-hidroxiisoindolin-1, 3-diona (2,0 g, 12 mmol), trifenilfosfina (4,0 g, 15 mmol), diisopropilazodicarboxilato (3,0 ml, 15 mmol) y hidrato de hidrazina (2,0 ml, 20 mmol) para generar 1,12 g de *O*-(((3a*R*,4*R*,6a*R*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil)hidroxilamina (**2Y**) (50%, en dos pasos) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,24 (s, 3 H) 1,26 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 3,59 - 3,75 (m, 2 H) 4,44 (t, *J* = 7,20 Hz, 1 H) 4,56 (d, *J* = 5,81 Hz, 1 H) 4,67 (d, *J* = 6,06 Hz, 1 H) 4,92 - 5,00 (m, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_9H_{18}NO_5$, 220,11; experimental 220,10.

Ejemplo 3. Separación quiral de la Mezcla Racémica de 2-Amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (1F^a y 1F^b)

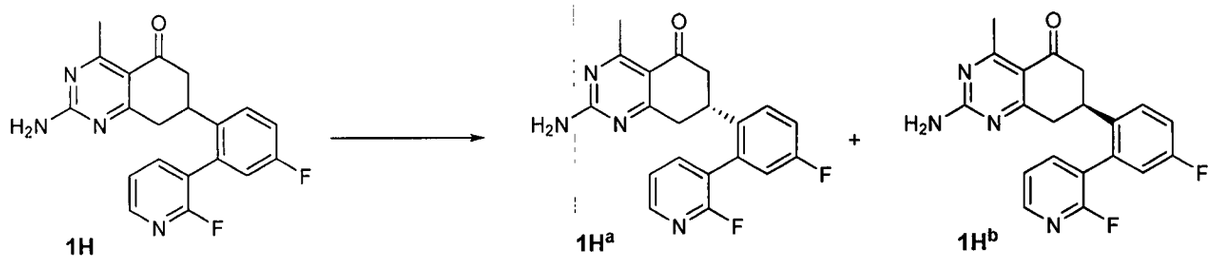


[00465] La dihidroquinazolinona **1F** (Ejemplo 1) se separó en sus enantiómeros por cromatografía de líquidos súper crítica (SFC) en las siguientes condiciones:

- Columna: ChiralPak IA, 250 x 10 mm, 5 µm
- Fase Móvil:
  - A: CO_2 (l)
  - B: MeOH
- Condición de Gradiente: 20% MeOH
- Tiempo de Corrida: 12 min
- Caudal de Flujo: 20 ml/min
- Volumen de Inyección: 800 µL

[00466] El rendimiento total para los dos enantiómeros fue de 82% de la cantidad original de la mezcla racémica. El rendimiento para (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (**1F**^{a}) fue de 45%. El rendimiento para (S)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (**1F**^{b}) fue de 37%.

Ejemplo 4. Separación quiral de 2-Amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (1H^a y 1H^b)

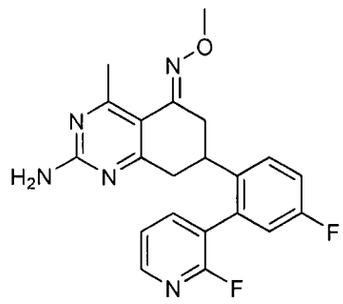


[00467] La dihidroquinazolinona **1H** (Ejemplo 1) se separó en sus enantiómeros, **1H^a** y **1H^b**, por cromatografía de líquidos súper crítica (SFC) en las siguientes condiciones:

- Columna: ChiralPak AD-H, 250 x 2 mm, 5 µm
- Fase Móvil:
  - A: CO_2 (l)
  - B: MeOH
- Condición de Gradiente: 30% MeOH
- Tiempo de Corrida: 10 min
- Caudal de Flujo: 50 ml/min
- Volumen de Inyección: 1000 µL

[00468] El rendimiento total para los dos enantiómeros fue de 68% de la cantidad original de la mezcla racémica. El rendimiento para *R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (**1H^a**) fue de 36%. El rendimiento para (*S*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (**1H^b**) fue de 32%.

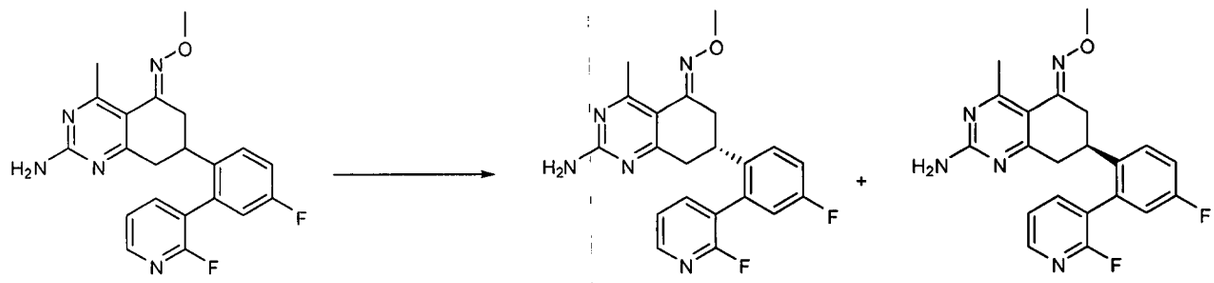
Ejemplo 5. Preparación de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona O-metil oxima (Compuesto 1)



1

[00469] El compuesto **1** se preparó como polvo blanco o blancuzco (90%) de acuerdo con el procedimiento análogo al del Ejemplo 1 usando *O*-metilhidroxilamina. ^{1}H RNM (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,58-2,68 (m, 5H), 2,78-2,88 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 6,92 (dd, 1H), 7,17 (td, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,67 (t, 1H), 8,25 (d, 1H). ESI-MS: m/z 396,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6. Separación quiral de Enantiómeros *R* y *S* de (*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-metil oxima (Compuesto 2 y Compuesto 3)



1 **2** **3**

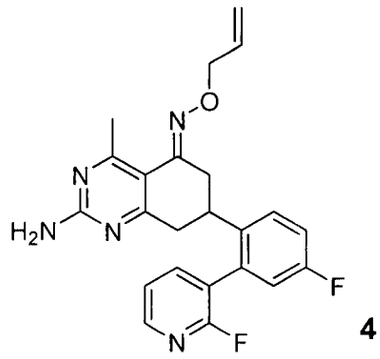
277

[00470] La mezcla racémica del Compuesto **1** se separó en sus enantiómeros *R* y *S*, Compuesto **2** y Compuesto **3**, por SFC en las siguientes condiciones:

- Columna: ChiralPak IA, 250 x 21 mm, 5 µm
- Fase Móvil:
  - A: CO_2 (l)
  - B: EtOH
- Condición de Gradiente: 40% EtOH
- Tiempo de Corrida: 8 min
- Caudal de Flujo: 50 ml/min
- Volumen de Inyección: 1000 µL

[00471] El rendimiento total para los dos enantiómeros fue de 45%. El rendimiento para (*R,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona *O*-metil oxima (**1**) fue de 23%. El rendimiento para (*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (**2**) fue de 22%.

Ejemplo 7. Preparación de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-alil oxima (Compuesto 4)

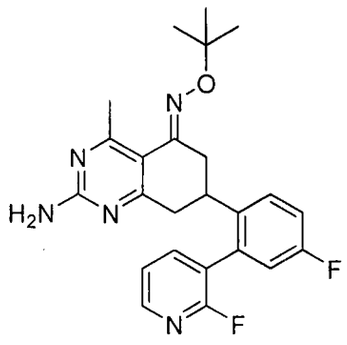


4

[00472] El compuesto **4** se preparó como polvo blanco o blancuzco (90%) de acuerdo con el procedimiento descrito

en el Ejemplo 1 usando *O*-alilhidroxilamina. Los enantiómeros *R* y *S* del Compuesto **4** pueden obtenerse por SFC usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 6. ^{1}H RNM (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,58 (m, 5H), 2,82 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 5,19-5,23 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,17 (td, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 8,23 (s, 1H). ESI-MS: m/z 422,1 $(M+H)^+$.

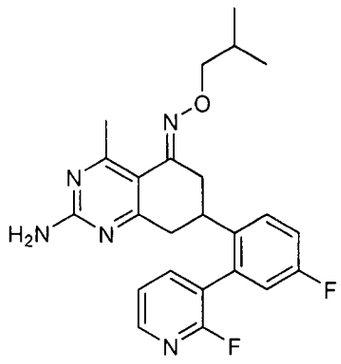
Ejemplo 8. Preparación de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-ter-butil oxima (Compuesto 5)



5

[00473] El compuesto **5** se preparó como polvo blanco o blancuzco (90%) de acuerdo con un procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando *O-ter*-butilhidroxilamina. Los enantiómeros *R* y *S* del Compuesto **5** pueden obtenerse por SFC usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 6. ^{1}H RNM (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,29 (s, 9H), 2,61 (m, 4H), 2,82 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,94 (dd, 1H), 7,18 (td, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,25 (s, 1H). ESI-MS: m/z 438,2 $(M+H)^+$.

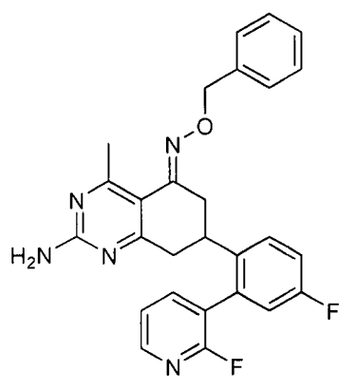
Ejemplo 9. Preparación de (*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-isobutil oxima (Compuesto 6)



6

[00474] El compuesto **6** se preparó como polvo blanco o blancuzco (90%) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando *O*-isobutilhidroxilamina. Los enantiómeros *R* y *S* del Compuesto **6** pueden obtenerse por SFC usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 6. ^{1}H RNM (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,88 (m, 6H), 1,67 (m, 1H), 2,29 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 5,03 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,24 (s, 1H). ESI-MS: m/z 438,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10. Preparación de (*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-bencil oxima (Compuesto 7)

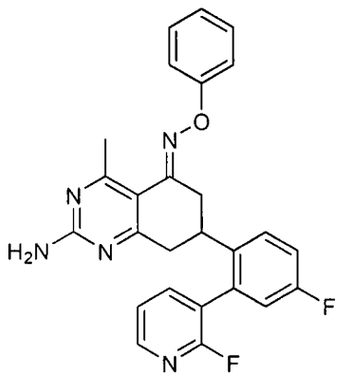


7

[00475] El compuesto **7** se preparó como polvo blanco o blancuzco (90%) de acuerdo con el procedimiento descrito

en el Ejemplo 1 usando *O*-bencilhidroxilamina. Los enantiómeros *R* y *S* del Compuesto **7** pueden obtenerse por SFC usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 6. ^{1}H RNM (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,51 (s, 3H), 2,60-2,81 (m, 4H), 4,97 (m, 2H), 5,12 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 7,16 (td, 1H), 7,26-7,39 (m, 7H), 7,65 (m, 1H), 8,25 (m, 1H). ESI-MS: m/z 472,1 $(M+H)^+$.

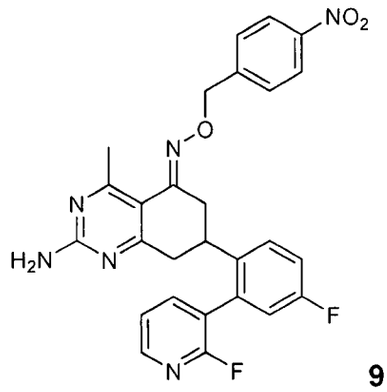
Ejemplo 11. Preparación de (*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-fenil oxima (Compuesto 8)



8

[00476] El compuesto **8** se preparó como polvo blanco o blancuzco (90%) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando *O*-fenilhidroxilamina. Los enantiómeros *R* y *S* del Compuesto **8** pueden obtenerse por SFC usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 6. ^{1}H RNM (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,65-3,07 (m, 7H), 6,04 (m, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,11-7,25 (m, 3H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,44 (dd, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,25 (m, 1H). ESI-MS: m/z 458,1 $(M+H)^+$.

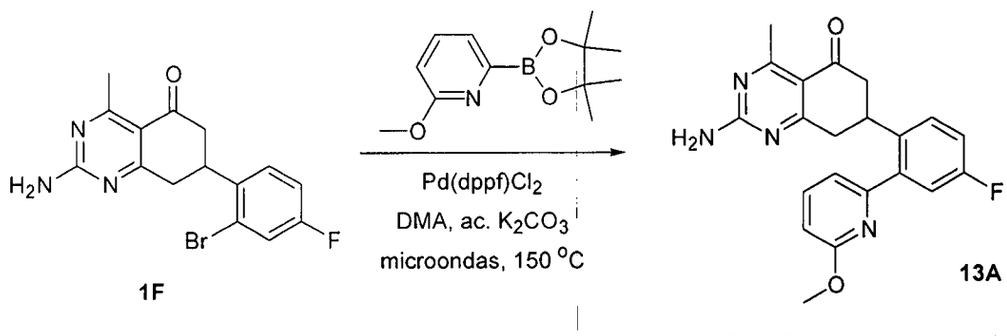
Ejemplo 12. Preparación de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-4-nitrobencil oxima (Compuesto 9)



9

[00477] El Compuesto **9** se preparó como polvo blanco o blancuzco (90%) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando *O*-4-nitrobencilhidroxilamina. Los enantiómeros *R* y *S* del Compuesto **9** pueden obtenerse por SFC usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 6. ^{1}H RNM (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,44 (s, 3H), 2,64-6,80 (m, 3H), 3,20 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,38 (td, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,25 (m, 3H). ESI-MS: m/z 517,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13. Preparación de 2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(*6H*)-ona (13A)



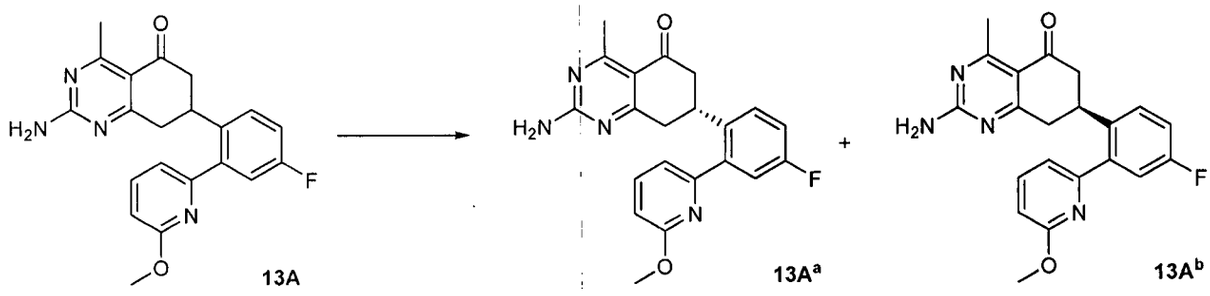
1F

13A

[00478] A un vial para microondas de 5 ml se agregó 2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (**1F** (Ejemplo 1), 56 mg, 0,163 mmol, 1,0 eq.), 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)piridina (77 mg, 0,325 mmol, 2,0 eq.), Pd(dppf)Cl_2 (11 mg, 0,013 mmol, 0,08 eq.), K_2CO_3 2,0 M acuoso (162 µl, 0,325 mmol, 2,0 eq.), y dimetilacetamida (2 ml). El vial se selló y se calentó en un microondas a 150 °C durante 10 min. El análisis por LC/MS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se purificó a través de HPLC preparativa para dar el producto **13A** como un sólido blanco (33 mg, 55%). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 (s, 3 H) 2,62 (ddd, *J* = 15,73, 3,03, 2,72 Hz, 1 H) 2,84 - 3,04 (m, 2 H) 3,15 - 3,31 (m, 1 H) 3,60 - 3,73 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 6,81 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,22 (dd, *J* = 9,60, 2,78 Hz, 1 H) 7,33 (td, *J* = 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,55 (br. s., 2 H) 7,71 (dd, *J* = 8,84, 5,81 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 379,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14. Separación quiral de enantiómeros *R* y *S* de 2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (13A^a y 13A^b)



[00479] La mezcla racémica del Compuesto **13A** se separó en sus enantiómeros *R* y *S*, Compuesto **13A^a** y Compuesto **13A^b**, por SFC en las siguientes condiciones:

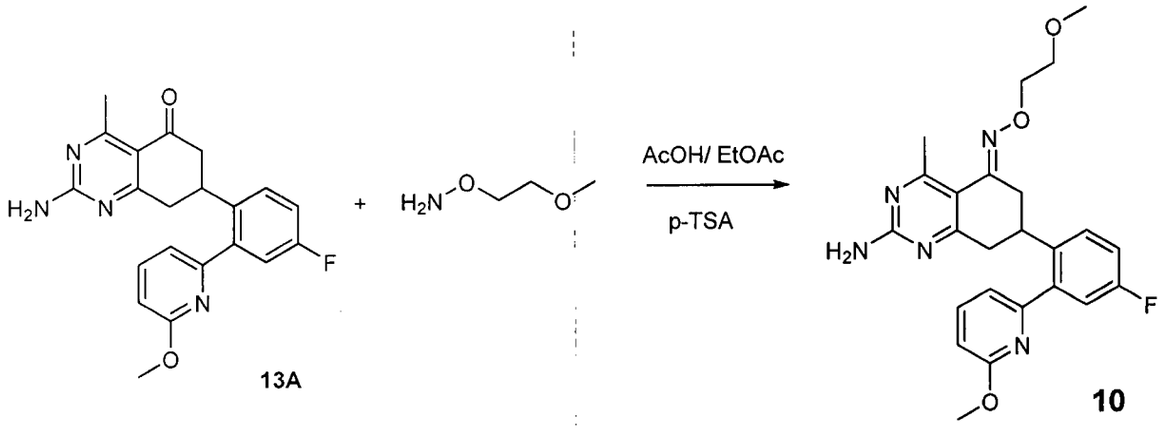
- Columna: ChiralPak AD-H, 150 x 2,1 mm, 5 µm
- Fase Móvil:

- A: CO_2 (l)
- B: MeOH

- Condición de Gradiente: 30% MeOH
- Tiempo de Corrida: 10 min
- Caudal de Flujo: 50 ml/min
- Volumen de Inyección: 1000 µL

[00480] El rendimiento total para los dos enantiómeros fue de 20%. El rendimiento para (*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (**13A**[a]) fue de 10%. El rendimiento para (*S*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona (**13A**[b]) fue de 10%.

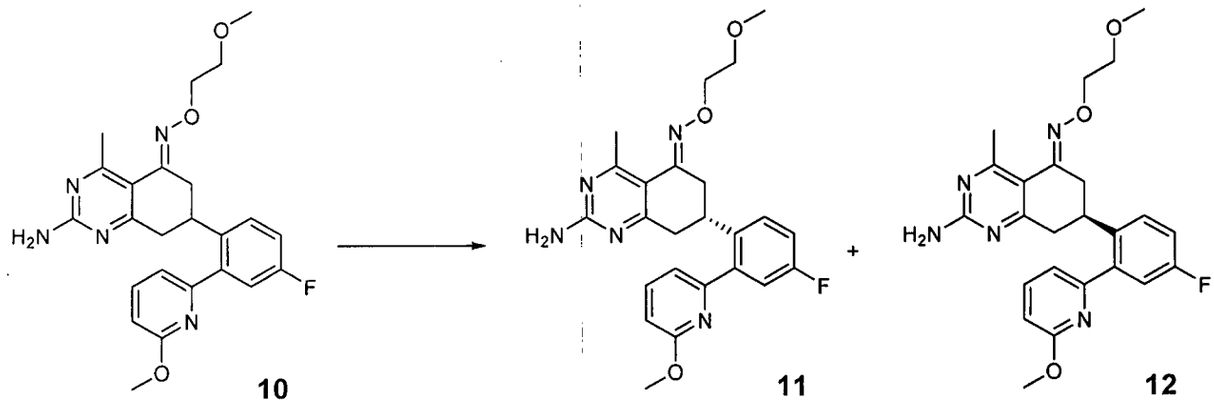
Ejemplo 15. Preparación de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-metoxietil oxima (Compuesto 10)



[00481] 2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (**13A** (Ejemplo 13), 0,126 g, 0,33 mmol) y *O*-(2-metoxietil) hidroxilamina (0,121 g, 1,33 mmol) se disolvieron en 2,2 ml de acético ácido/acetato de etilo en relación 20/80

mol/mol con una pequeña cantidad de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (0,0127 g, 0,0666 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 80-85 °C hasta la mañana siguiente. El producto se purificó por LC/MS preparativa (35-50% CH_3CN in H_2O para dar (*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-metoxietil oxima (**10**) como una sal de TFA (0,067 g, 45 % de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 2,60 - 2,69 (m, 1 H) 2,73 - 2,83 (m, 1 H) 3,17 - 3,22 (m, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,36 (dd, *J* = 13,89, 2,02 Hz, 2 H) 3,55 (t, *J* = 4,67 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,17 (q, *J* = 4,29 Hz, 2 H) 6,79 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,22 (dd, *J* = 9,73, 2,65 Hz, 1 H) 7,32 (td, *J* = 8,53, 2,65 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J* = 8,59, 5,81 Hz, 1 H) 7,78 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 452,2 $(M+H)^+$.

<u>Ejemplo 16.</u> Separación quiral de enantiómeros *R* y *S* de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-metoxietil oxima (Compuesto 11 y Compuesto 12)



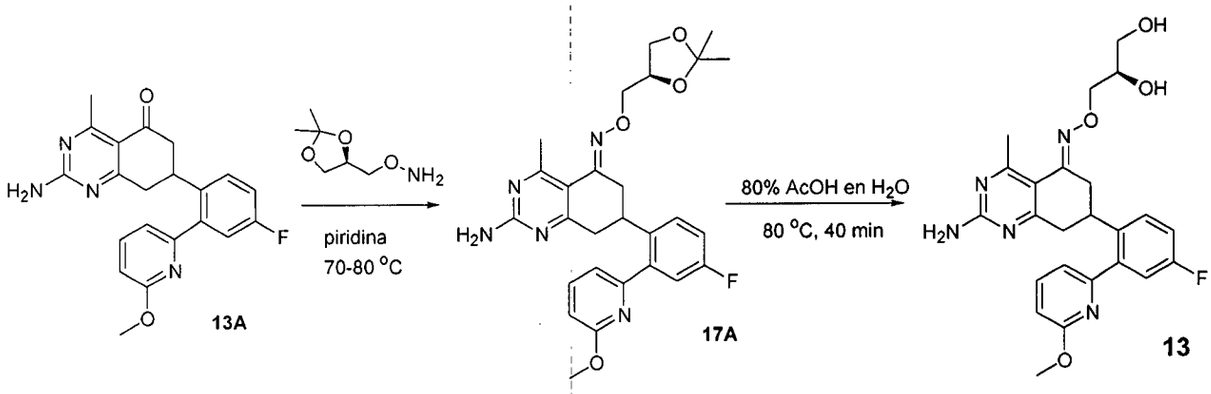
285

[00482] La mezcla racémica del Compuesto **10** se separó en sus enantiómeros *R* y *S*, Compuesto **11** y Compuesto **12**, por SFC en las siguientes condiciones:

- Columna: ChiralPak AD-H, 250 x 21,2 mm, 5 µm
- Fase Móvil:
  - A: CO_2 (l)
  - B: EtOH
- Condición de Gradiente: 30% B
- Tiempo de Corrida: 15 min
- Caudal de Flujo: 50 ml/min
- Volumen de Inyección: 1000 µL

[00483] El rendimiento total para los dos enantiómeros fue de 68,1%. El rendimiento para (*R,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-metoxietil oxima (**11**) fue de 33,6%. El rendimiento para (*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-metoxietil oxima (**12**) fue de 34,5%.

Ejemplo 17. Preparación de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima (Compuesto 13)

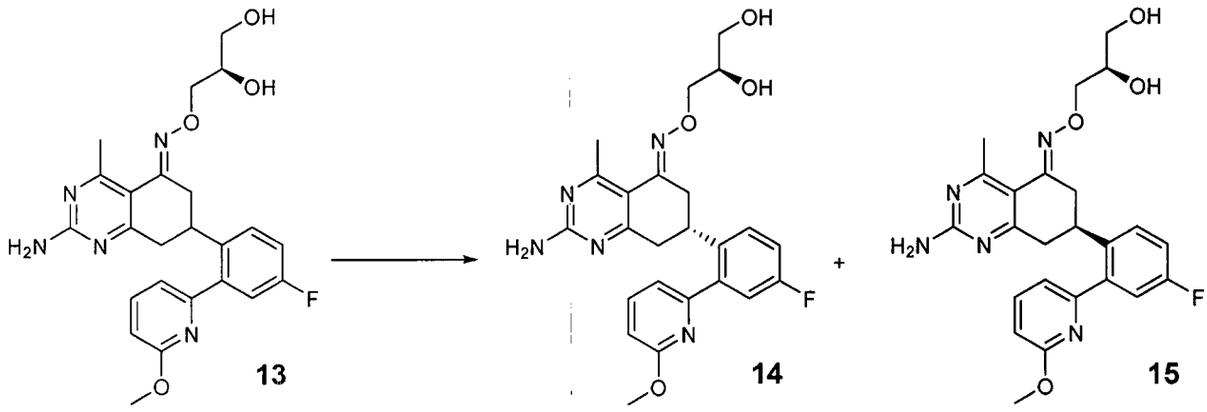


[00484] 2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (**13A** (Ejemplo 13), 0,097 g, 0,256 mmol) y *R*-*O*-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metil)-hidroxilamina (0,113 g, 0,769 mmol) se disolvieron en 2,0 ml de piridina anhidra. La reacción se calentó en un baño de aceite a 70-80 °C hasta la mañana siguiente. La reacción se vertió en un vaso de precipitados con agua enfriada con hielo y el producto se precipitó. Luego se filtró y se enjuagó con H_2O para generar (*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil oxima (**17A**) que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. ESI-MS:m/z 508,4 $(M+H)^+$.

[00485] **17A** se desprotegió con 80% ácido acético en agua durante 40 min, y el producto luego se purificó por LC/MS preparativa (30-45% CH_3CN en H_2O para dar (*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima (**13**) como una sal de TFA (0,108 g, 89,7 % de

rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,69 - 2,81 (m, 4 H) 3,07 (br. s., 1 H) 3,15-3,25 (m, 2H) 3,36 - 3,63 (m, 3 H) 3,81 - 3,86 (s, 3 H) 3,87 - 3,97 (m, 1 H) 4,21 (m, 2 H) 4,38 (m, 1 H) 4,42 - 4,54 (m, 1 H) 6,75 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,06 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 1 H) 7,57 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 7,73 (t, *J* = 7,96 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 468,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18. Separación quiral de enantiómeros *R* y *S* de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima (Compuesto 14 y Compuesto 15)



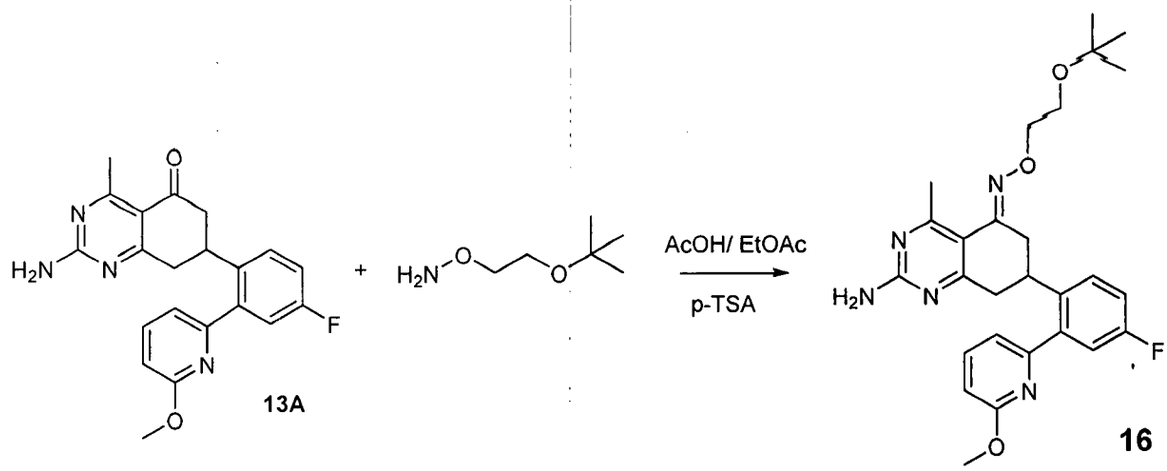
[00486] La mezcla racémica del Compuesto **13** se separó en sus enantiómeros *R* y *S*, Compuesto **14** y Compuesto **15** por SFC en las siguientes condiciones:

- Columna: ChiralPak AD-H, 250 x 21,2 mm, 5 µm
- Fase Móvil:
  - A: CO_2 (l)
  - B: EtOH
- Condición de Gradiente: 20% B
- Tiempo de Corrida: 25 min
- Caudal de Flujo: 20 ml/min

- Volumen de Inyección: 1000 µL

[00487] El rendimiento total para los dos enantiómeros fue de 16,2%. El rendimiento para (*R,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima (**14**) fue de 9,0%. El rendimiento para (*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima (**15**) fue de 7,2%.

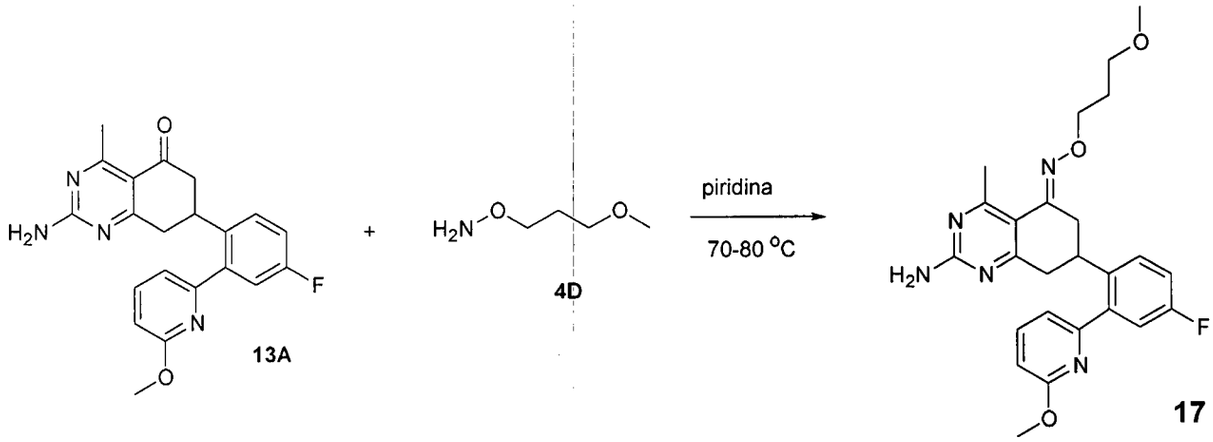
Ejemplo 19. Preparación de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-ter-butoxietil oxima (Compuesto 16)



[00488] El compuesto **16** se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 15 usando *O*-(2-*ter*-butoxietil)hidroxilamina. El producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (45-55% CH_3CN en H_2O) para dar el compuesto **16** como una sal de TFA (0,0417 g, 51 % de rendimiento). Los enantiómeros *R* y *S* del Compuesto **16** pueden obtenerse por SFC usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16. ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (s, 9 H) 2,58 (s, 3 H) 2,60 -

2,69 (m, 1 H) 2,73 - 2,87 (m, 1 H) 3,20 (dd, *J* = 16,04, 12,25 Hz, 1 H) 3,28 - 3,44 (m, 2 H) 3,52 (t, *J* = 5,31 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,02 - 4,17 (m, 2 H) 6,79 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,22 (dd, *J* = 9,73, 2,91 Hz, 1 H) 7,32 (td, *J* = 8,53, 2,91 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J* = 8,59, 5,81 Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H). ESI-MS:m/z 494,3 $(M+H)^+$.

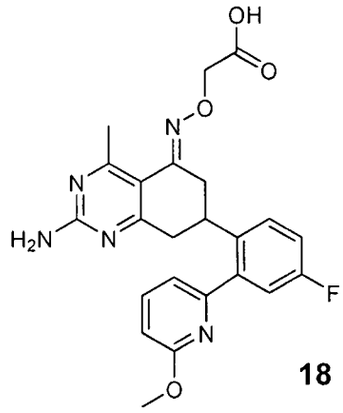
Ejemplo 20. Preparación de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-metoxipropil oxima (Compuesto 17)



[00489] El compuesto **17** se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 15 excepto que se usó *O*-(3-metoxi-propil)hidroxilamina. El producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (50-65% CH_3CN en H_2O para dar el compuesto **17** como una sal de TFA (0,0428 g, 55,4 % de rendimiento). Los enantiómeros *R* y *S* del Compuesto **17** pueden obtenerse por SFC usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16. ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,83 (t, *J* = 6,57 Hz, 2 H) 2,51 (s, 3 H) 2,55 - 2,66 (m, 1 H) 2,67 - 2,79 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 1 H) 3,20 (s, 3 H) 3,25 - 3,32 (m, 2 H) 3,35 (t, *J* =

6,32 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,08 (td, *J* = 6,44, 1,77 Hz, 2 H) 6,79 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J* = 9,60, 2,78 Hz, 1 H) 7,31 (td, *J* = 8,65, 2,91 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J* = 8,84, 5,81 Hz, 1 H) 7,74 - 7,84 (m, 1 H). ESI-MS: m/z 466,4 $(M+H)^+$.

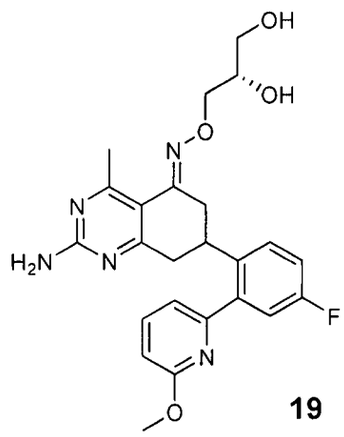
Ejemplo 21. Preparación de ácido (*E*)-2-(2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)acético (Compuesto 18)



18

[00490] El compuesto **18** se preparó usando un procedimiento análogo descrito para el Ejemplo 15 excepto que se usó ácido 2 -(aminooxi)acético. El producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (40-60% CH_3CN en H_2O para dar el compuesto **18** como una sal de TFA (0,0413 g, 70 % de rendimiento). Los enantiómeros *R* y *S* del Compuesto **18** pueden obtenerse por SFC usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16. ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 2,66-2,79 (m, 3 H) 3,08-3,12 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,56 (d, *J* = 1,77 Hz, 2 H) 6,79 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J* = 9,73, 2,91 Hz, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H). ESI-MS: m/z 452,3 $(M+H)^+$.

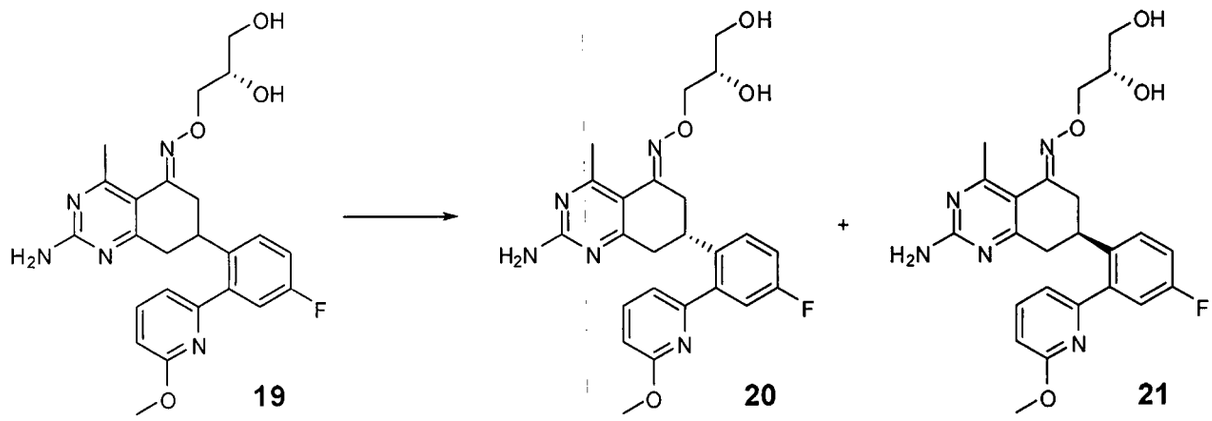
Ejemplo 22. Preparación de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona *O*-(*S*)-2,3-dihidroxipropil oxima (Compuesto 19)



19

[00491] El compuesto **19** se preparó usando un procedimiento análogo descrito para el Ejemplo 17 excepto que se usó *S*-*O*-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-metil)-hidroxilamina. El producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (30-40% CH_3CN en H_2O para dar el compuesto **19** como una sal de TFA (0,0818 g, 70,5% de rendimiento). ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,52 (s, 3 H) 2,62 (dd, *J* = 17,94, 14,15 Hz, 1 H) 2,75 (d, *J* = 1,01 Hz, 1 H) 3,07 - 3,19 (m, 1 H) 3,27 - 3,38 (m, 5 H) 3,68 - 3,73 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,89 - 3,99 (m, 1 H) 4,06 (ddd, *J* = 10,86, 4,67, 3,16 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J* = 9,60, 2,78 Hz, 1 H) 7,32 (td, *J* = 8,59, 2,78 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J* = 8,72, 5,94 Hz, 1 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H). ESI-MS: m/z 468,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23. Separación quiral de enantiómeros *R* y *S* de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima (Compuesto 20 y Compuesto 21)



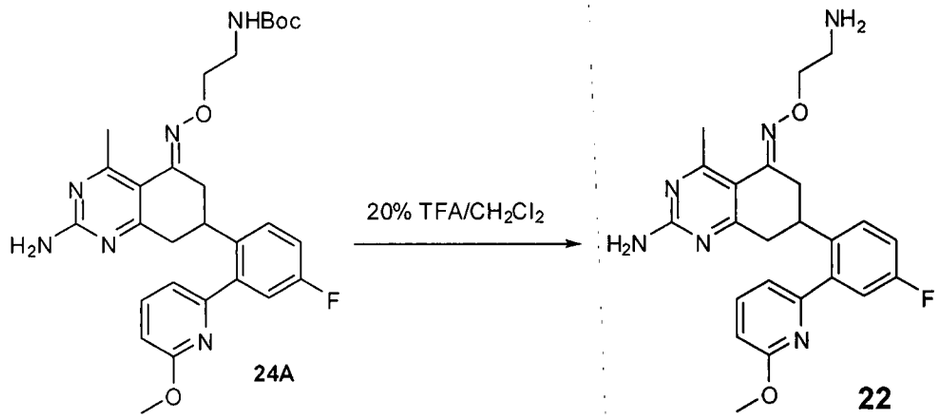
[00492] La mezcla racémica del Compuesto **19** se separó en sus enantiómeros *R* y *S*, Compuesto **20** y Compuesto **21** por SFC en las siguientes condiciones:

- Columna: ChiralPak AD-H, 250 x 10 mm, 5 µm
- Fase Móvil:
  - A: CO_2 (l)
  - B: MeOH
- Condición de Gradiente: 25% B
- Tiempo de Corrida: 15 min
- Caudal de Flujo: 20 ml/min
- Volumen de Inyección: 1000 µL

[00493] El rendimiento total para los dos enantiómeros fue de 34,7%. El rendimiento para (*R,E*)-(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima (**20**) fue de 14,1%. El rendimiento para (*S,E*)-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-

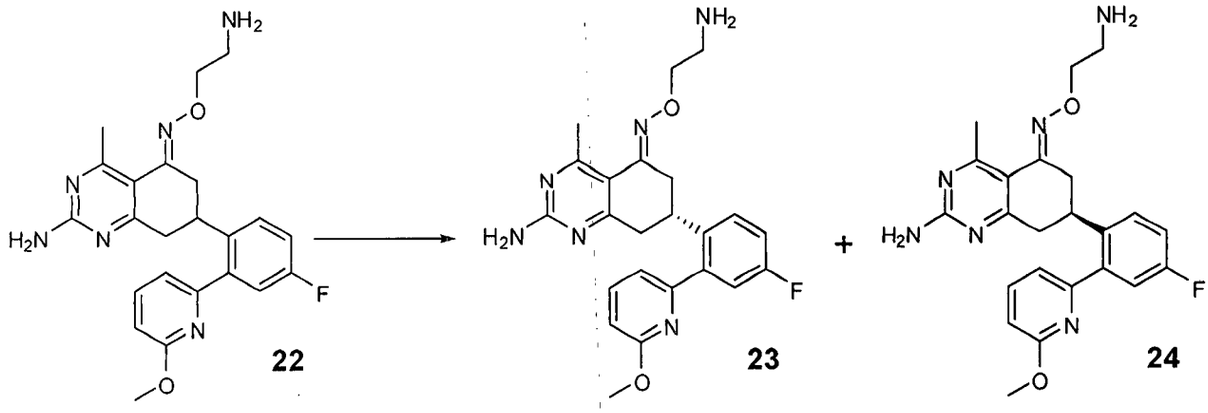
7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima (**21**) fue de 20,6%.

Ejemplo 24. Preparación de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-aminoetil oxima (Compuesto 22)



[00494] El compuesto **22** se preparó usando un procedimiento análogo descrito para el Ejemplo 15 excepto que se usó *ter*-butil 2-(aminooxi)etilcarbamato. La desprotección de Boc final se efectuó por el tratamiento de **24A** (0,180 g, 0,019 mmol) con 20 % TFA/CH_2Cl_2 durante 10 min. Se juzgó por LC/MS que la reacción estaba completa. La reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por LC/MS preparativa (25-35% CH_3CN en H_2O) para dar el producto **22** como una sal de TFA (0,0625 g, 77,3% de rendimiento). ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,52 (s, 3 H) 2,62 - 2,74 (m, 1 H) 2,76 - 2,90 (m, 1 H) 2,99 - 3,18 (m, 3 H) 3,32 (d, *J* = 12,38 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,20 (t, *J* = 5,05 Hz, 2 H) 6,80 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J* = 9,73, 2,91 Hz, 1 H) 7,33 (td, *J* = 8,53, 2,91 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J* = 8,84, 5,81 Hz, 1 H) 7,74 - 7,86 (m, 1 H). ESI-MS: m/z 437,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25. Separación quiral de enantiómeros *R* y *S* de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-aminoetil oxima (Compuesto 23 y Compuesto 24)



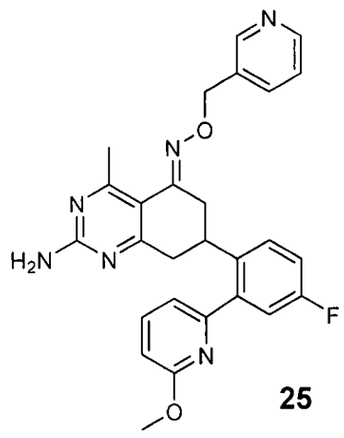
[00495] La mezcla racémica del Compuesto **22** se separó en sus enantiómeros *R* y *S*, Compuesto **23** y Compuesto **24**, por SFC en las siguientes condiciones:

- Columna: ChiralPak AD-H, 250 x 10 mm, 5 µm
- Fase Móvil:
  - A: CO_2 (l)
  - B: MeOH + 10 mM NH_4OAc
- Condición de Gradiente: 30% B
- Tiempo de Corrida: 8 min
- Caudal de Flujo: 20 ml/min
- Volumen de Inyección: 75 µL

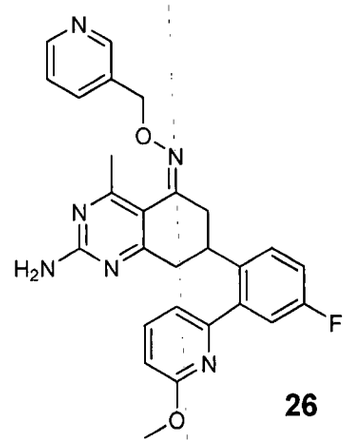
[00496] El rendimiento total para los dos enantiómeros fue de 23%. El rendimiento para (*R,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-aminoetil oxima (**23**) fue de 9,2%. El rendimiento para (*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-

dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-aminoetil oxima (**24**) fue de 13,9%.

Ejemplo 26. Preparación de (*E*) y (*Z*) Isómeros de 2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-piridin-3-ilmetil oxima (Compuesto 25 y Compuesto 26)



25



26

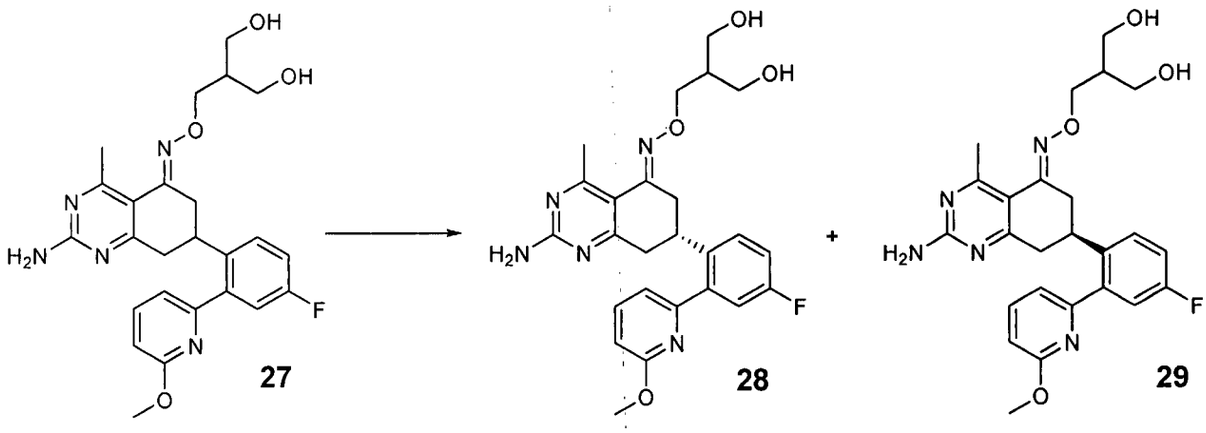
[00497] La mezcla racémica que contenía los Compuestos **25** y **26** se preparó por un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 15 excepto que se usó *O*-(piridin-3-ilmetil)hidroxilamina. El producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (25-40% CH_3CN en H_2O para dar los productos como sal de TFA. The *E* y *Z* isómeros se separaron por LC/MS preparativa (25%-40% CH_3CN en H_2O) con un rendimiento total de 71,6%.

[00498] El rendimiento para (*E*) 2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona *O*-piridin-3-ilmetil oxima (**25**) fue de 0,0398 g, 50,2%. ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 2,58 - 2,83 (m, 2 H) 3,12 (dd, *J* = 16,04, 12,25 Hz, 1 H) 3,32 (dd, *J* = 13,26, 3,92 Hz, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 5,20 (d, *J* = 3,03 Hz, 2 H) 6,78 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,14 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J* = 9,60, 2,78 Hz, 1 H) 7,31 (td,

J = 8,53, 2,91 Hz, 1 H) 7,63 - 7,73 (m, 2 H) 7,78 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 8,68 (br. s., 1 H) 8,74 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 485,4 $(M+H)^+$.

[00499] El rendimiento para (*Z*) 2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona *O*-piridin-3-ilmetil oxima (**26**) fue de 0,017g, 21,4%. ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 2,63 - 2,71 (m, 1 H) 2,72 - 3,00 (m, 4 H) 3,80 (s, 3 H) 5,11 (s, 2 H) 6,83 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,18 (dd, *J* = 9,73, 2,91 Hz, 1 H) 7,26 (td, *J* = 8,53, 2,91 Hz, 1 H) 7,57 (ddd, *J* = 13,71, 8,40, 5,43 Hz, 2 H) 7,73 - 7,88 (m, 1 H) 7,96 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,79 (br. s., 1 H). ESI-MS: m/z 485,4 $(M+H)^+$.

<u>Ejemplo 27.</u> Preparación de (*E*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximatil)propil oxima (Compuesto 27) y Separación quiral de Enantiómeros



[00500] El compuesto **27** se preparó por un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 17 excepto que se usó *O*-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)hidroxilamina. El producto en bruto se purificó

por LC/MS preparativa (35-40% CH_3CN en H_2O para dar el compuesto 17 como una sal de TFA (0,109 g, 42,9% de rendimiento). ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ..ppm 1,89 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,54 (m, 1 H) 2,67 (br. s., 2 H) 3,07 (d, *J* = 15,66 Hz, 1 H) 3,25 (m, 1H) 3,41 (q, *J* = 5,31 Hz, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 4,03 (d, J = 8,00 Hz, 2 H) 4,39 (q, *J* = 4,97 Hz, 2 H) 6,79 (d, J = 8,34 Hz, 1H) 7,13 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,20 (dd, *J* = 9,60, 2,53 Hz, 1 H) 7,25 - 7,35 (m, 1 H) 7,68 (dd, *J* = 8,59, 5,81 Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H). ESI-MS: m/z 482,4 $(M+H)^+$.

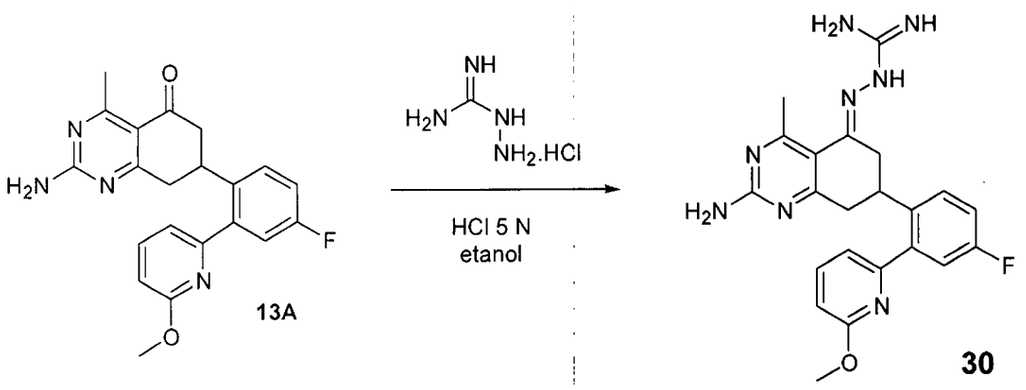
[00501] Los enantiómeros *R* y *S* del Compuesto **27** se separó por SFC en las siguientes condiciones:

- Columna: ChiralPak AD, 250 x 10 mm, 5 µm
- Fase Móvil:
  - A: CO_2 (l)
  - B: IPOH
- Condición de Gradiente: 40% B
- Tiempo de Corrida: 12 min
- Caudal de Flujo: 15 ml/min
- Volumen de Inyección: 500 µL

[00502] El rendimiento total para los dos enantiómeros fue de 50,3%. El rendimiento para (*R,E*)- 2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximatil)propil oxima (**28**) fue de 27,9%. El rendimiento para (*S,E*)- 2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximatil)propil oxima (**29**) fue de 22,4%.

Ejemplo 28. Preparación de (*E*)-2-(2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-

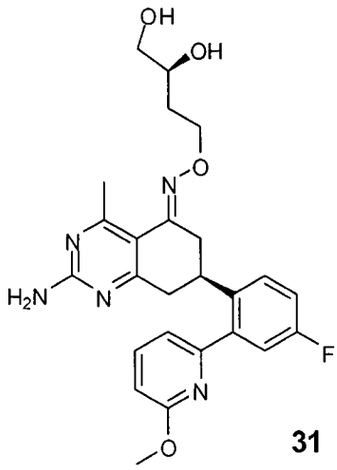
dihidroquinazolin-5(6*H*)-iliden)hidrazinacarboximidamida (Compuesto 30)



[00503] La cetona **13A** ((Ejemplo 13) 0,100g), clorhidrato de aminoguanidina (0,0876 g, 3 eq.) y HCl 5N (5 eq.) se disolvieron en etanol y se calentó en un baño de aceite a 90°C durante 2 horas. El producto en bruto luego se purificó por LC/MS preparativa (40-45% CH_3CN en H_2O para dar (*E*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-iliden)hidrazinacarboximidamida **(30)** como una sal de TFA (0,0617 g, 53,6% de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 2,70 - 2,82 (m, 2 H) 3,15 - 3,33 (m, 2 H) 3,48 (br. s., 1 H) 3,73 (s, 3 H) 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,17 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,25 (dd, *J* = 9,73, 2,65 Hz, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 1 H) 7,74 - 7,86 (m, 2 H) 10,74 (s, 1 H). ESI-MS: m/z 435,4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29. Preparación de (*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima

(Compuesto 31)

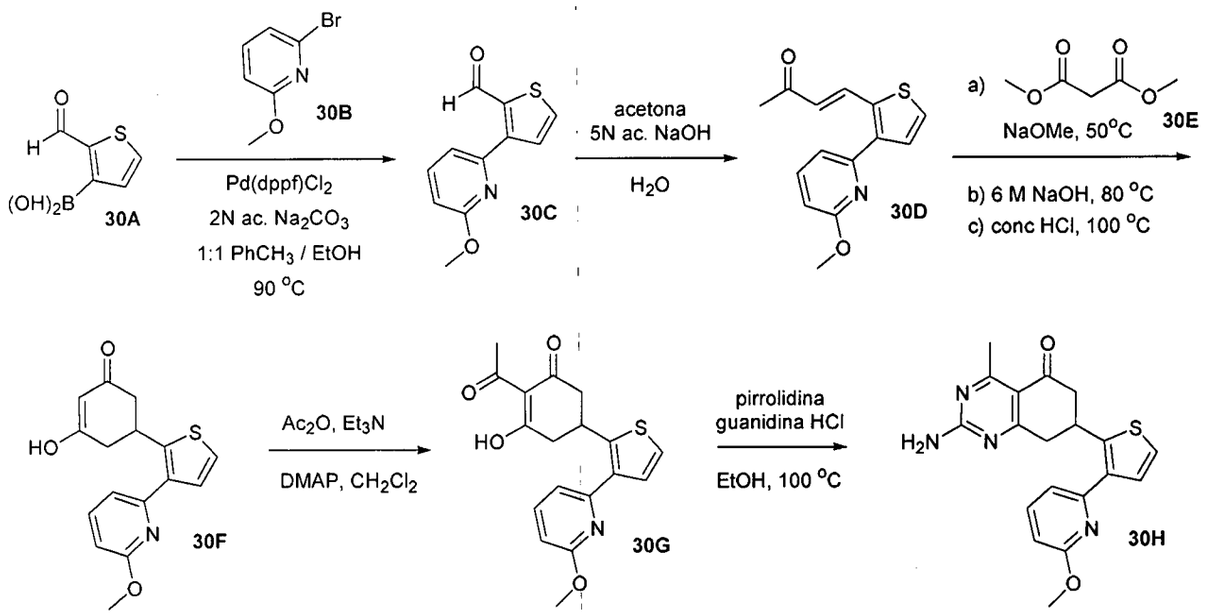


31

[00504] El compuesto **31** se preparó usando un procedimiento análogo descrito para el Ejemplo 17 excepto que se usó *(S)*-*O*-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina. El producto en bruto se purificó por LC/MS preparativa (CH_3CN en H_2O para dar (*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima como una sal de TFA (**31**, 4,5 mg, 7,1% de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,17 - 1,37 (m, 1 H) 2,46 - 2,64 (m, 4 H) 2,81 - 2,99 (m, 2 H) 3,25 - 3,53 (m, 3 H) 3,58 - 3,66 (m, 1 H) 3,77 - 3,96 (m, 4 H) 4,16 - 4,38 (m, 3 H) 5,18 (br. s., 2 H) 6,66 - 6,78 (m, 1 H) 6,95 (dd, *J* = 7,33, 4,29 Hz, 1 H) 7,02 - 7,22 (m, 2 H) 7,31 - 7,44 (m, 1 H) 7,55 - 7,68 (m, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{28}FN_5O_4$, 482; experimental, 482.

300

Ejemplo 30. Preparación de 2-Amino-7-(3-(6-metoxipiridin-2-il)tiofen-2-il)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (30H)



A. Síntesis de 3-(6-metoxipiridin-2-il)tiofeno-2-carbaldehído (30C)

[00505] A un matraz de 500 ml se agregó ácido 2-formiltiofeno-3- borónico (**30A**, 5,00 g, 32,1 mmol, 1,0 eq.), 2-bromo-6-metoxipiridina (**30B**, 6,03 g, 32,1 mmol, 1,0 eq.), tolueno (100 ml), EtOH (100 ml), carbonato de sodio acuoso (2N, 32 ml, 64 mmol, 2,0 eq.), y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,17 g, 1,6 mmol, 0,05 eq.). La reacción se agitó hasta la mañana siguiente a 90 °C. La reacción y se enfrió y NaCl acuoso saturado (100 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas resultantes se combinaron y se pasaron a través de un taco de Celite

para eliminar el Pd residual. Las fases orgánicas se lavaron con una sucesión de H_2O (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml) y luego se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido marrón con burbujas que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (6,2 g, 88%). ESI-MS: m/z 220,2 $(M+H)^+$.

B. Síntesis de (*E*)-4-(3-(6-metoxipiridin-2-il)tiofen-2-il)but-3-en-2-ona (30D)

[00506] A un matraz de recuperación de 500 ml se agregó 3-(6-metoxipiridin-2-il)tiofeno-2-carbaldehído (**30C**, 6,2 g, 28,3 mmol, 1,0 eq.), acetona (16,6 ml, 226 mmol, 8,0 eq.), y H_2O (130 ml). Luego de enfriar hasta 0 °C en un baño de hielo, se agregó NaOH acuoso (5N, 6,2 ml, 31,1 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente mientras se entibiaba hasta la temperatura ambiente. El monitoreo por LC/MS mostró que la reacción estaba ~60% completa, de modo que se agregó NaOH acuoso adicional (5N, 1 ml, 5,0 mmol, 0,18 eq.). Luego de agitar durante un adicional de 6 h la reacción se completó por LC/MS. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 3N acuoso hasta un pH ~8. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido negro. El residuo se purificó a través de cromatografía flash (60% CH_2Cl_2/Hex a 100% CH_2Cl_2) para dar un sólido amarillo (4,8 g, 67%). ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 6,59

(d, J = 15,92 Hz, 1 H) 6,84 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 7,75 - 7,88 (m, 2 H) 8,71 (d, J = 15,92 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 260,3 $(M+H)^+$.

C. Síntesis de 3-hidroxi-5-(3-(6-metoxipiridin-2-il)tiofen-2-il)ciclohex-2-enona (30F)

[00507] A un matraz de recuperación de 200 ml se agregó (*E*)-4-(3-(6-metoxipiridin-2-il)tiofen-2-il)but-3-en-2-ona (**30D**, 4,81 g, 18,6 mmol, 1,0 eq.), MeOH (100 ml), y dimetilmalonato (**30E**, 2,13 ml, 18,6 mmol, 1,0 eq.). se agregó NaOMe (30% en peso en MeOH, 3,66 ml, 19,5 mmol, 1,05 eq.) y la mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a reflujo. El análisis por LC/MS mostró el intermediario deseado y la mezcla se concentró y luego se absorbió en NaOH 1N acuoso (100 ml) y se reflujó durante 1 h. La reacción luego se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y se acidificó con HCl 1N hasta que resultó ácida. La mezcla de reacción luego se agitó a 80 °C durante 1h. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, se agregó EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido marrón espumoso que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. (4,9 g, 88%). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,67 (m, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 4,54 - 4,70 (m, 1 H) 5,30 (s, 1 H) 6,73 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,39 - 7,54 (m, 2 H) 7,76 (t, J = 7,83 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 302,3 $(M+H)^+$.

D. Síntesis de 2-acetil-3-hidroxi-5-(3-(6-metoxipiridin-2-il)tiofen-2-il)ciclohex-2-enona (30G)

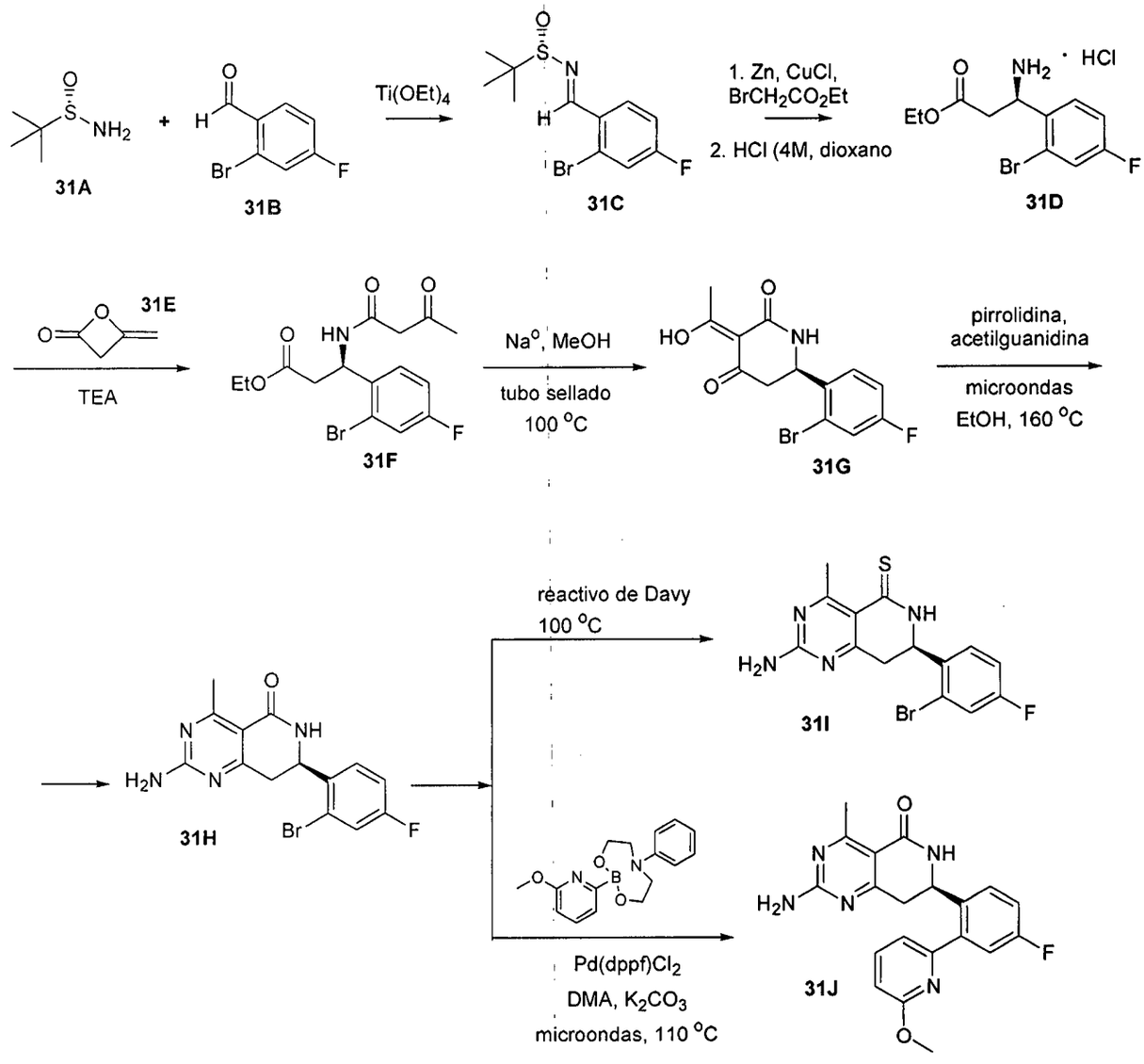
[00508] A un matraz de recuperación de 200 ml se agregó 3-hidroxi-5-(3-(6-metoxipiridin-2-il)tiofen-2-il)ciclohex-2-enona (**30F**, 4,9 g, 16,3 mmol, 1,0 eq.), CH_2Cl_2 (100 ml), anhídrido acético (2,15 g, 21,1 mmol, 1,3 eq.), Et_3N (6,8 ml, 48,8 mmol, 3,0 eq.), y DMAP (catalítico). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente donde la LC/MS mostró dos señales correspondientes a M+H = 344. Se agregó anhídrido acético adicional (0,5 ml, 5,3 mmol, 0,32 eq.) y la mezcla de reacción se calentó durante 6 h a 40 °C. El análisis por LC/MS mostró la reacción estaba completa luego de lo cual la mezcla se concentró para obtener un sólido y se purificó a través de cromatografía flash (70% CH_2Cl_2/Hex a 100% CH_2Cl_2) para generar un sólido naranja oscuro **30G** (1,72 g, 31%). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,52 - 2,57 (m, 3 H) 2,83 (m, 2 H) 3,09 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,68 (m, 1 H) 6,74 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,51 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 7,76 (t, J = 7,96 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 344,3 $(M+H)^+$.

E. Síntesis de 2-amino-7-(3-(6-metoxipiridin-2-il)tiofen-2-il)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona (30H)

[00509] A un recipiente de presión de 150 ml se agregó 2-acetil-3-hidroxi-5-(3-(6-metoxipiridin-2-il)tiofen-2-il)ciclohex-2-enona (**30G**, 1,72 g, 5,01 mmol, 1,0 eq.), EtOH (50 ml), pirrolidina (2,13 g, 30,1 mmol, 6,0 eq.),

clorhidrato de guanidina (1,44 g, 15 mmol, 3,0 eq.). El recipiente se selló y se calentó hasta la mañana siguiente a 100 °C. El análisis por LC/MS mostró la reacción estaba completa luego de lo cual la mezcla de reacción se concentró y el residuo se absorbió en 20% EtOAc/CH_2Cl_2. Un sólido insoluble que demostró no ser producto se eliminó por filtración. El filtrado restante se purificó a través de cromatografía en columna (20% EtOAc/CH_2Cl_2 a 70% EtOAc/CH_2Cl_2) para generar el producto **30H** como un sólido gris claro (270 mg, 15%). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,55 (s, 3 H) 2,76 - 2,95 (m, 2 H) 3,02 - 3,22 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 4,62 - 4,77 (m, 1 H) 6,72 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 4 H) 7,75 (t, J = 7,83 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 367,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31. **Preparación de (*R*)-2-Amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-tione (31I) y (*R*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona (31J)**



A. **Síntesis de 1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-metil-(*E*)-ilidenamida del ácido (*S*)-2-metil-propan-2-sulfínico (31C)**

[00510] (S)-*ter*-Butansulfinimida (**31A**, 9,9 g, 81,6 mmol), 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído (**31B**, 15,5 g, 76 mmol), y tetraetóxido de titanio (34 ml) se cargaron en un balón de 500 ml que contenía THF (anhidro, 50 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h que se consideró completa por LCMS. Se agregó EtOAc (200 ml), salmuera (150 ml), y celite y se agitó durante 1 h. La mezcla heterogénea se filtró a través de un taco de celite, y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (Na_2SO_4), luego se concentró *al vacío* para generar el producto **31C** como un aceite viscoso (23,3 g, 99% de rendimiento). **31C** se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

B. Síntesis de etil éster del ácido (*R*)-3-amino-3-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-propiónico (31D).

[00511] Un matraz de 3 bocas de 500 ml provisto de un agitador superior, un embudo de incorporación de 150 ml y un condensador de reflujo, se cargó con THF (anhidro, 150 ml), Zn (74,5 g, 1,14 mol, 10 µm de tamaño de partículas) y CuCl (11,3 g, 114 mmol) bajo N_2. La mezcla heterogénea se reflujó durante 1 h mientras se agitaba vigorosamente. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, se agregó bromoacetato de etilo (12,61 ml, 114 mmol) y la reacción se mantuvo a 50 °C durante 1 h luego se enfrió hasta 0 °C. **31C** (23,3 g, 76 mmol) en THF (anhidro, 80 ml) se agregó a través del embudo de incorporación durante 10 min. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 4 h luego se entibió hasta la temp. ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla heterogénea se filtró a través de un taco de celite y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico (1M), $NaHCO_3$,

salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *al vacío* para dar 24,3 g de sólido amarillo claro. El sólido se absorbió luego en dietil éter (200 ml), EtOH (5 ml), y HCl (38 ml, 4M en dioxano). Luego de 30 min el producto **31D** se precipitó y se filtró, el sólido se lavó con exceso de dietil éster, se secó bajo alto vacío para generar la sal de HCl del β-amino éster en un buen rendimiento (15,6 g, 47,7 mmol, 63%). La solución madre contenía un adicional de 1,9 g (6,5 mmol, 8,5%) de base libre luego de la neutralización y cromatografía en columna (1-5%, MeOH in DCM). ESI-MS: m/z 290,01 (MH+).

C. Síntesis de etil éster del ácido (*R*)-3-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(3-oxo-butirilamino)-propiónico (31F)

[00512] A un balón de 500 ml cargado con **31D** (13,3 g, 41 mmol) en 200 ml de DCM y TEA (22,8 ml, 3 equiv.) se agregó diceteno (**31E**, 8,81 ml, 50% in DCM). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta su compleción (2 h, determinada por LCMS). La mezcla de reacción se lavó con $NaHSO_4$1 N, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *al vacío* para generar Compuesto **31F** como un sólido amarillo (15,3 g, 99%). ESI-MS: m/z 374,0 (MH^+).

D. Síntesis de (*R,E*)-6-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-(1-hidroxietilideno)piperidin-2,4-diona (31G)

[00513] A un matraz que contiene 30 ml MeOH anhidro se agregó metal de sodio (1,00 g, 43,5 mmol, 3,4 eq.). La mezcla se agitó vigorosamente hasta que el sodio se disolvió. A un recipiente de presión que contiene **31F** (4,81 g, 12,9 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (50 ml) se agregó la solución de NaOMe recién preparado. El recipiente de

presión se selló y se calentó a 100 °C hasta la mañana siguiente. El análisis por LC/MS mostró el producto como señal mayor. La mezcla de reacción se concentró y luego se diluyó con metileno cloruro (500 ml) y NH_4Cl 1 N acuoso (100 ml). La fase orgánica se lavó en forma adicional con acuoso NH_4Cl 1 N (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con cloruro de metileno (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo oscuro **31G** que se consideró lo suficientemente pura para llevar a la siguiente reacción sin purificación adicional (2,05 g, 49%). ESI-MS: m/z 328,2 $(M+H)^+$

E. Síntesis de (*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona (31H)

[00514] Un vial para microondas cargado con acetilguanidina (800 mg, 7,9 mmol) se agregó pirrolidina (3,25 ml, 39 mmol), 5 ml de EtOH y **31G** (1,3 g, 3,9 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 160 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con $NaHSO_4$ 1M (40 ml x 2), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró *al vacío*. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna (2-5% MeOH en gradiente de DCM) para dar el producto **31H** como un sólido cristalino amarillo claro (989 mg, 72%). ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 2,83 (dd, *J* = 16,29, 5,94 Hz, 1 H) 3,22 (dd, *J* = 16,42, 6,06 Hz, 1 H) 4,84 - 5,06 (m, 1 H) 7,11 (br. s., 2 H) 7,19 - 7,40 (m, 2 H) 7,61 (dd, *J* = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J* = 3,28 Hz, 4 H). ESI-MS: m/z 351,0 (MH^+).

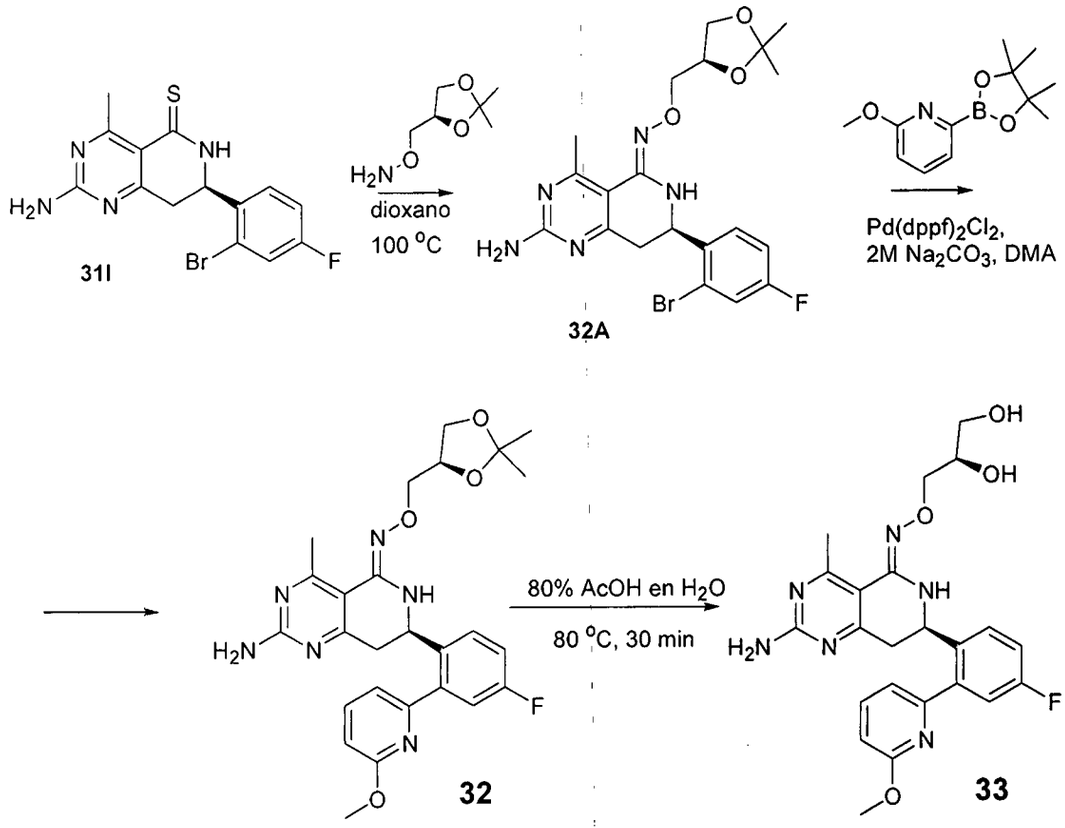
F. Síntesis de (*R*)-2-Amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-tiona (31I)

[00515] Un vial de 4 ml cargado con **31H** y 2 ml de DME se agregó reactivo de Davy (205 mg, 0,71 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 20 min. La mezcla en bruto se cargó directamente en una columna de sílice de 12 g y se eluyó (2-4% MeOH en DCM) para dar la tiolactama **31I** en un rendimiento modesto (134 mg, 52%). ESI-MS: m/z 367,0 (MH^+).

G. Síntesis de (*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona (31J)

[00516] A un vial para microondas de 5 ml se agregó **31H** (700 mg, 1,99 mmol, 1,0 eq.), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (1,43 g, 4,78 mmol, 2,4 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (73 mg, 0,0997 mmol, 0,05 eq.), K_2CO_3 (826 mg, 5,98 mmol, 3,0 eq.), y dimetilacetamida (10 ml). El vial se selló y se calentó en un microondas a 110 °C durante 30 min. El análisis por LC/MS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, se filtró, y se purificó a través de HPLC preparativa para dar el producto **31J** como un sólido blanco (618 mg, 81,7% de rendimiento). ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,58 (s, 3 H) 2,80 - 2,95 (m, 1 H) 3,08 - 3,22 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 5,15 (br. s., 1 H) 6,86 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 7,55 (dd, *J* = 8,59, 5,81 Hz, 1 H) 7,84 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 2 H). ESI-MS: m/z 380,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32. Preparación de (*R*,*Z*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil oxima (Compuesto 32) y (*R*,*Z*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima (Compuesto 33)



[00517] Un vial de 4 ml cargado con (*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-metil-7,8-dihidro-6H-pirido[4,3-d]pirimidin-5-tiona (**31I** (Ejemplo 31), 107 mg, 0,28 mmol), (*R*)-*O*-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina (247 mg, 1,68 mmol), y dioxano (2 ml) se calentó hasta 100 °C durante 12 h. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (10-70% H_2O-AcCN, 0,035 % TFA) para generar el producto (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-

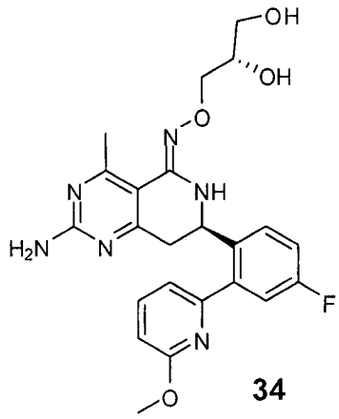
dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil oxima (**32A**) en rendimiento modesto (40 mg, 30% de rendimiento). ESI-MS: m/z 480,1 $(M+H)^+$.

[00518] A un vial que contiene **32A** (40 mg, 0,083 mmol), 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (58 mg, 0,25 mmol), Na_2CO_3 (0,5 ml, 1,0 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (3,4 mg, 0,004 mmol) y DMA (0,5 ml) se calentó hasta 130 °C durante 20 min en un microondas. La mezcla en bruto resultante se diluyó con EtOAc, y se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró *al vacío* para generar (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil oxima (**32**) luego de HPLC preparativa de fase inversa (16 mg, 39% de rendimiento, 10-70% H_2O-AcCN, 0,035 % TFA). ^1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,35 (s, 3 H) 1,41 (s, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,15 (dd, *J* = 17,05, 10,48 Hz, 1 H) 3,46 (dd, *J* = 17,18, 3,79 Hz, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,99 - 4,17 (m, 3 H) 4,36 - 4,49 (m, 1 H) 4,90 (dd, *J* = 10,36, 3,54 Hz, 1 H) 4,30-5,10 (br, 2H) 5,80 (br, 1H) 6,76 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,02 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,10 - 7,24 (m, 2 H) 7,60 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H) 7,68 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 509,4 $(M+H)^+$.

[00519] El compuesto **32** se absorbió en AcOH-H_2O (1 ml, 5:1) y se calentó hasta 80 °C durante 30 min; el exceso de AcOH se eliminó al vacío. El producto en bruto luego se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para generar (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima (**33**, 12 mg, 20-75% H_2O-AcCN, 10 mM $(NH_4)_2CO_2$). ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6)

δ ppm 2,48 (s, 3H) 2,81 (dd, *J* = 16,17, 7,83 Hz, 1 H) 3,04 (dd, *J* = 16,17, 4,80 Hz, 1 H) 3,28-3,41 (m, 2H) 3,66 - 3,76 (m, 1 H) 3,78 - 3,84 (m, 1 H) 3,9 (s, 3 H) 3,89 - 3,97 (m, 1 H) 4,51 (t, *J* = 5,68 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 4,80 Hz, 1 H) 4,94 - 5,05 (m, 1 H) 6,48 (s, 1 H) 6,79 (s, 2 H) 6,85 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,18 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 2 H) 7,53 (dd, *J* = 8,59, 5,81 Hz, 1 H) 7,84 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 469,2 $(M+H)^+$.

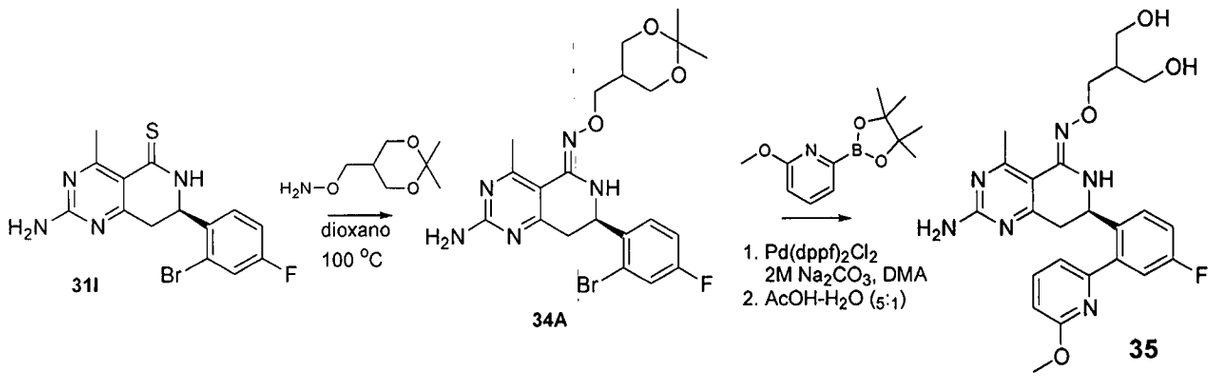
Ejemplo 33. Preparación de (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-2,3-dihidroxipropil oxima (Compuesto 34)



34

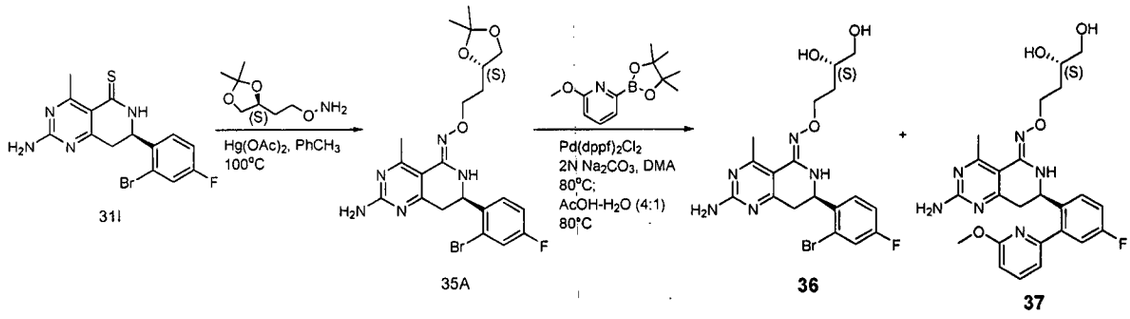
[00520] El compuesto del título se preparó por aplicación del procedimiento del Ejemplo 32 excepto que se usó (*S*)-*O*-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina. ESI-MS: m/z 469,2 $(M+H^+)$.

Ejemplo 34. Síntesis de (*R,Z*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximatil)propil oxima (Compuesto 35)



[00521] El compuesto del título **35** se preparó por un procedimiento análogo al que se revela en el Ejemplo 32 excepto que se usó *O*-((2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil)hidroxilamina. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (5 mg, 20-75% H_2O-AcCN, 10 mM $(NH_4)_2CO_2$) para generar (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximatil)propil oxima (**33**, 5 mg, 2,9% de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,88 - 2,05 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 2,81 (dd, *J* = 16,17, 7,33 Hz, 1 H) 3,03 (dd, *J* = 16,04, 4,93 Hz, 1 H) 3,42 - 3,50 (m, 4 H) 3,86 (s, 3 H) 3,93 (dd, *J* = 6,32, 2,53 Hz, 2 H) 4,29 - 4,39 (m, 2 H) 5,00 - 5,10 (m, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 6,76 (s, 2 H) 6,85 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 7,49 (dd, *J* = 8,59, 5,81 Hz, 1 H) 7,84 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 483,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 35. Síntesis de (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima (Compuesto 36) y (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima (Compuesto 37)



[00522] Una mezcla de (*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-tiona (**31I**, 100 mg, 0,3 mmol), (*S*)-O-(2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil)hidroxilamina (194 mg, 1,2 mmol), $Hg(OAc)_2$ (192 mg, 0,6 mmol) y tolueno anhidro (2 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La LCMS muestra la compleción de la reacción. La mezcla se enfrió, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo oleoso resultante se purificó por LCMS preparativa para producir (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil oxima (**35A**, 87 mg, 65%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, CHLOROFORMO-*d*) δ 1,35 (s, 3 H) 1,40 (s, 3 H) 2,01 (qd, *J*=6,32, 3,03 Hz, 2 H) 2,76 (s, 3 H) 2,95 (dd, *J*=16,42, 8,84 Hz, 1 H) 3,18 (dd, *J*=17,18, 5,05 Hz, 1 H) 3,56 - 3,62 (m, 1 H) 4,09 (dd, *J*=7,96, 5,94 Hz, 1 H) 4,16 - 4,28 (m, 2 H) 4,98 (ddd, *J*=8,78, 4,61, 1,52 Hz, 1 H) 7,07 (td, *J*=8,21, 2,53 Hz, 1 H) 7,34 (dd, *J*=8,08, 2,53 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J*=12,00, 6,95 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{21}H_{26}BrFN_5O_3$, 494,11; experimental 494,00.

[00523] Una mezcla de los compuestos anteriores (83,0 mg, 0,17 mmol), 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (80,0 mg, 0,34 mmol),

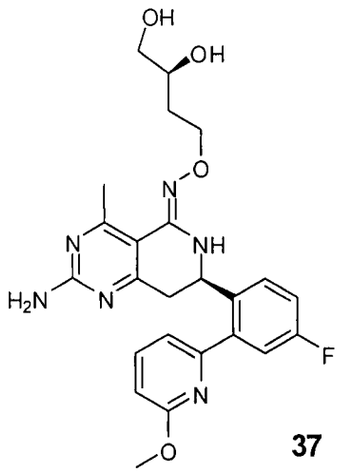
$Pd(dppf)_2Cl_2$ (14 mg, 0,017 mmol), 2N Na_2CO_3 (0,42 ml, 0,85 mmol) en DMA (2 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 80 °C durante 2,5h. La LCMS muestra una mezcla 1:1 de material de partida y producto. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite y se lavó con MeOH-CH_2Cl_2 1:1. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en una mezcla 4:1 de AcOH-H_2O y se calentó a 80 °C durante 30 minutos. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (modo alcalino) para obtener los compuestos **36** y **37**.

[00524] Compuesto **36**: (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(S)-3,4-dihidroxibutil oxima (**36**, 8,0 mg). ^{1}H RNM (400 MHz, METANOL-d_4) d 1,68 - 1,80 (dddd, *J* = 14,31, 8,77, 5,65, 5,65 Hz, 1 H), 2,02 (dddd, *J* = 14,24, 7,74, 6,44, 3,92 Hz, 1 H), 2,85 (s, 3 H), 3,18 (dd, *J* = 16,93, 6,57 Hz, 1 H), 3,37 (dd, *J* = 16,80, 5,43 Hz, 1 H), 3,43 - 3,55 (m, 2 H), 3,72 - 3,82 (m, 1 H), 4,18 - 4,31 (m, 2 H), 5,14 (t, *J* = 5,94 Hz, 1 H), 7,15 (td, *J* = 8,40, 2,65 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,84, 5,81 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 8,34, 2,78 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] Calculado para $C_{18}H_{22}BrFN_5O_3$, 454,29; experimental 454,20).

[00525] Compuesto **37**: (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona O-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima (**37**, 8,0 mg). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 1,53 - 1,58 (m, 1 H) 1,69 - 1,73 (m, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,79 - 2,87 (m, 1 H) 2,93- 2,98 (m, 1 H) 3,22 - 3,28 (m, 1 H) 3,35 - 3,38 (m, 1 H) 3,54 - 3,60 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 3,94 - 4,00 (m, 2 H) 4,69 (ddd, *J*=10,23, 3,03, 2,91 Hz, 1 H) 6,55 (dd, *J*=8,34, 2,53 Hz, 1 H) 6,84 (dd, *J*=7,33, 2,53 Hz, 1 H) 6,94 -7,00 (m, 2 H) 7,43 - 7,52 (m, 2 H). MS

(ES) [M+H] calculado para $C_{24}H_{28}FN_6O_4$, 483,50; experimental 483,30.

Ejemplo 36. Síntesis de (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima (Compuesto 37)

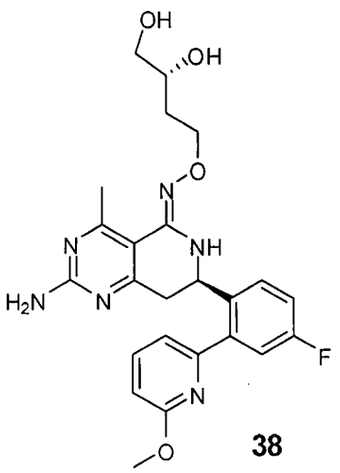


37

[00526] El Compuesto **37** se sintetizó usando un procedimiento análogo descrito para el Ejemplo 39 excepto que se usó (*S*)-*O*-(2-(2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il) etil) hidroxilamina. ^{1}H RNM (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 1,43 - 1,55 (m, 1 H) 1,66 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,11 - 3,44 (m, 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 1 H) 3,27 - 3,33 (m, 1 H) 3,48 - 3,56 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,89 - 4,01 (m, 2 H) 4,68 (ddd, *J*=10,23, 3,03, 2,91 Hz, 1 H) 6,53 (dd, *J*=8,34, 2,53 Hz, 1 H) 6,81 (dd, *J*=7,33, 2,53 Hz, 1 H) 6,90 (dt, *J*=9,28, 2,68 Hz, 1 H) 6,96 (td, *J*=8,40, 2,65 Hz, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 1 H). MS (ES) $[M+H]^+$ calculado para $C_{24}H_{28}FN_6O_4$, 483,21; experimental 483,00.

317

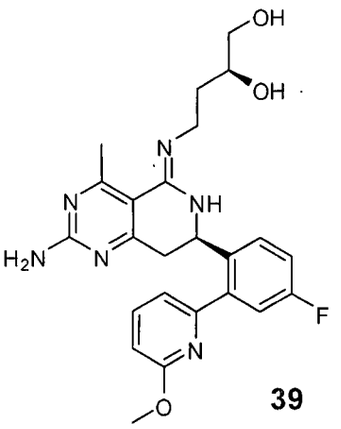
Ejemplo 37. (*R*,*Z*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-3,4-dihidroxibutil oxima (Compuesto 38)



38

[00527] El compuesto **38** se sintetizó usando un procedimiento análogo descrito para el Ejemplo 32 excepto que se usó (*R*)-*O*-(2-(2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il) etil) hidroxilamina. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,74 - 1,93 (m, 1 H) 2,13 - 2,16 (m, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 3,00 - 3,11 (m, 1 H) 3,14 - 3,24 (m, 1 H) 3,32 (d, *J* = 3,03 Hz, 1 H) 3,50 (ddd, *J* = 11,18, 7,01, 4,55 Hz, 1 H) 3,65 (ddd, *J* = 10,74, 6,95, 3,54 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,13 - 4,28 (m, 2 H) 4,88 (dd, *J* = 10,61, 4,04 Hz, 1 H) 5,11 (s, 2 H, OH) 5,72 (s, 1 H, NH) 6,74 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,10 - 7,22 (m, 2 H) 7,61 - 7,70 (m, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{24}H_{28}FN_6O_4$, 483,21; experimental 483,30.

Ejemplo-38. **(*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-iliden)amino)butan-1,2-diol (Compuesto 39)**

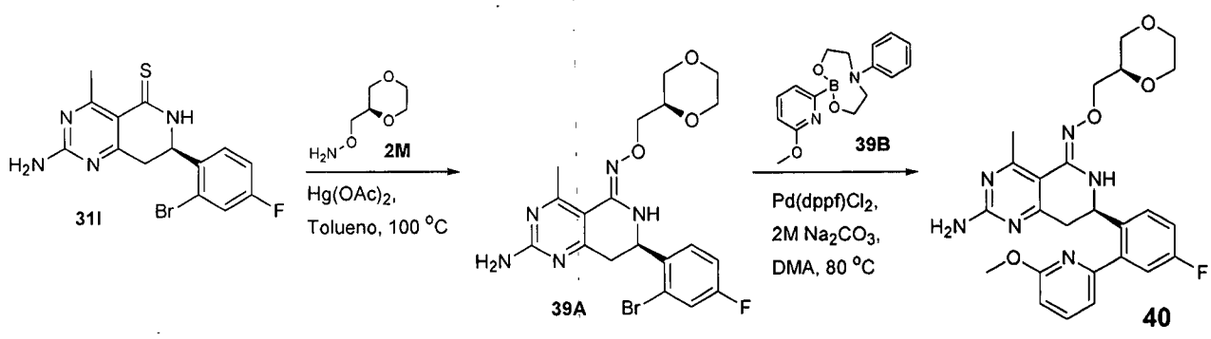


39

[00528] El compuesto **39** se sintetizó usando un procedimiento análogo descrito para el Ejemplo 32 excepto que se usó (*S*)-2-(2, 2-dimetil-1, 3-dioxolan-4-il)etanamina (**20**, Ejemplo 2-F). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,55 - 1,68 (m, 2 H) 2,57 (s, 3 H) 2,66 - 2,78 (m, 2 H) 3,16 (dd, *J* = 16,17, 3,54 Hz, 1H) 3,25 (ddd, *J* = 14,08, 4,29, 4,11 Hz, 1 H) 3,41 - 3,49 (m, 1 H) 3,52 - 3,59 (m, 1 H) 3,65 - 3,78 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,83 (dd, *J* = 12,63, 3,03 Hz, 1 H) 5,30 (br. s., 2 H, OH) 6,70 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,10 (dd, *J* = 9,47, 2,65 Hz, 1 H) 7,17 (td, *J* = 8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,62 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J* = 8,59, 5,81 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{24}H_{28}FN_6O_3$, 467,21; experimental 467,30.

Ejemplo 39. **Síntesis de (*R,Z*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-**

d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metil oxima (Compuesto 40)

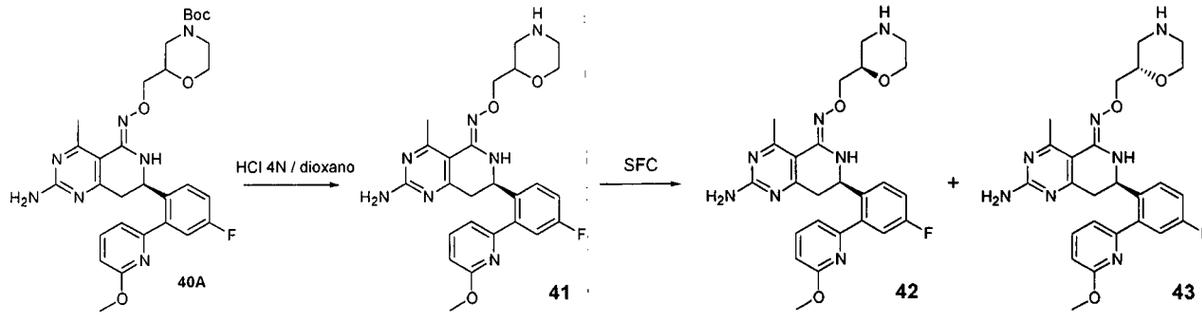


[00529] Se disolvieron tiolactama (**31I** (Ejemplo 31), 0,087 g, 0,0272 mmol), (*R*)-*O*-((1,4-dioxan-2-il)metil)hidroxilamina (**2M** (Ejemplo 2-E), 0,145 g, 1,09 mmol), y acetato de mercurio (II) (0,173 g, 0,045 mmol) en 3,5 ml de tolueno anhidro y se calentó en baño de aceite a 100 °C durante 1 h. La reacción estaba hecha como se juzgó por LC/MS. La mezcla en bruto se filtró a través de Celite, se enjuagó con metanol y luego se concentró y se purificó por LC/MS preparativa (25-55% CH_3CN en H_2O) para generar (*R,Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metil oxima (**39A**, 0,0405 g, 36,7% de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,90 (s, 3 H) 3,04 (dd, *J* = 17,05, 8,97 Hz, 2 H) 3,28 (dd, *J* = 17,56, 4,17 Hz, 1 H) 3,43 (dd, *J* = 11,62, 9,85 Hz, 1 H) 3,58 - 3,68 (m, 1 H) 3,70 - 3,76 (m, 2 H) 3,77 - 3,88 (m, 2 H) 3,93 - 4,00 (m, 1 H) 4,01 - 4,08 (m, 1 H) 4,09 - 4,18 (m, 1 H) 5,01 (d, *J* = 5,05 Hz, 1 H) 5,78 (s, 1 H) 7,11 (td, *J* = 8,21, 2,53 Hz, 1 H) 7,37 (dd, *J* = 7,96, 2,65 Hz, 1 H) 7,41 (dd, *J* = 8,84, 5,81 Hz, 1 H). ESI-MS:m/z 468,1 $(M+H)^+$.

[00530] **39A** se hizo reaccionar con 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (**39B**) de acuerdo con

un procedimiento análogo al del Ejemplo 31, paso de **31H** a **31J**, para generar (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metil oxima (**40**, 37,3 % de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,55 (s, 3 H) 2,85 (dd, *J* = 16,17, 7,07 Hz, 1 H) 3,10 (dd, *J* = 16,29, 5,18 Hz, 1 H) 3,24 - 3,35 (m, 1 H) 3,45 (dd, *J* = 10,99, 2,65 Hz, 1 H) 3,50 - 3,59 (m, 1 H) 3,59 - 3,74 (m, 2 H) 3,76 - 3,84 (m, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 3,89 - 3,96 (m, 1 H) 5,10 (m, 1 H) 6,54 (br. s., 1 H) 6,85 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,45 (dd, *J* = 8,46, 5,94 Hz, 1 H) 7,78 - 7,92 (m, 1 H). ESI-MS:m/z 495,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 40. Preparación de (7*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-morfolin-2-ilmetil oxima y isómeros (Compuestos 41-43)



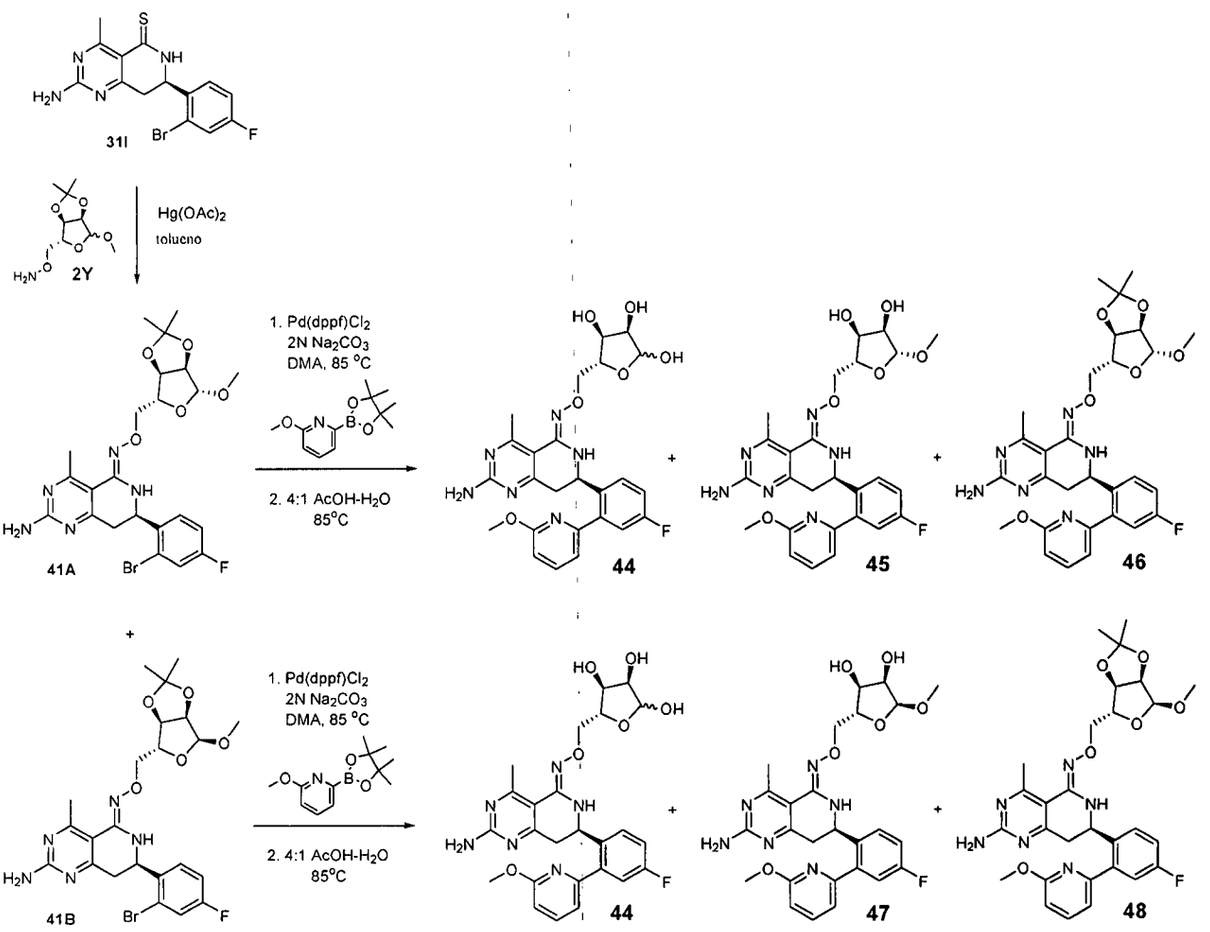
[00531] **40A** se preparó por un procedimiento análogo al que se revela en el Ejemplo 39 excepto que se usó *ter*-butil 2-(aminooximatil)morfolin-4-carboxilato. La desprotección de Boc final se efectuó por el tratamiento de **40A** (6 mg, 0,01 mmol) con HCl 4N en dioxano (0,7 ml). La reacción se secó *al vacío* para generar (7*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-

dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-morfolin-2-ilmetil oxima como aceite tostado (**41**, rendimiento cuantitativo). ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,84 (s, 3 H) 3,00 - 3,10 (m, 1 H) 3,11 - 3,21 (m, 1 H) 3,34 - 3,50 (m, 2 H) 3,53 - 3,77 (m, 2 H) 3,81 - 3,92 (m, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 4,09 - 4,13 (m, 2 H) 4,13 - 4,21 (m, 2 H) 4,95 - 4,99 (m, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 7,67 - 7,76 (m, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 1 H). $[M+H]^+$ cálculo analítico para $C_{25}H_{28}FN_7O_3$, 494; experimental, 494. La separación por SFC de **41** produce los dos enantiómeros.

[00532] (*R,Z*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-morfolin-2-ilmetil oxima (**42**). ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,82 (s, 3 H) 2,95 - 3,28 (m, 4 H) 3,33 - 3,45 (m, 2 H) 3,83 (td, *J* = 12,57, 2,40 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,02 - 4,21 (m, 4 H) 5,07 (dd, *J* = 8,84, 4,29 Hz, 1 H) 6,81 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,17 - 7,29 (m, 2 H) 7,63 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H) 7,78 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{28}FN_7O_3$, 494; experimental, 494.

[00533] (*R,Z*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-morfolin-2-ilmetil oxima (**43**). ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,82 (s, 3 H) 2,95 - 3,28 (m, 4 H) 3,33 - 3,45 (m, 2 H) 3,83 (td, *J* = 12,57, 2,40 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,02 - 4,21 (m, 4 H) 5,07 (dd, *J* = 8,84, 4,29 Hz, 1 H) 6,81 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,17 - 7,29 (m, 2 H) 7,63 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H) 7,78 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{28}FN_7O_3$, 494; experimental, 494.

Ejemplo 41. **Síntesis de (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*2R,3S,4R*)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima (44) y su análogo (Compuesto 44) y estereoisómeros (Compuestos 45, 46, 47, y 48)**



[00534] La reacción de **31I** y *O*-(((*3aR,4R,6aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)hidroxilamina (**2Y**) de acuerdo con un procedimiento análogo al del Ejemplo 32 produjo una mezcla racémica de (*R,Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-

5(6*H*)-ona *O*-((*3aR,4R,6aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil oxima. La separación por LC/MS prep. (40-85% NH_4OAc-H_2O-AcCN) produjo los diastereómeros **41A** y **41B**.

[00535] Los diastereómeros, **41A** y **41B**, se acoplaron cada uno en forma separada a 2-metoxi-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32. La desprotección y separación por LC/ MS prep (40-85% NH_4OAc-H_2O-AcCN) de cada uno de las mezcla de reacción produjo un análogo hidroxilo y dos estereoisómeros.

[00536] (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*2R,3S,4R*)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima (**44**). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 2,67 - 2,72 (m, 1 H) 2,78 - 2,90 (m, 1 H) 3,29 (dt, *J* = 11,94, 2,87 Hz, 1 H) 3,39 - 3,48 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,65 - 3,77 (m, 1 H) 3,82 - 3,90 (m, 1 H) 3,91 - 4,01 (m, 1 H) 4,57 - 4,69 (m, 1 H) 4,83 - 4,97 (m, 1 H) 6,37 - 6,50 (m, 1 H) 6,75 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 6,79 - 6,91 (m, 2 H) 7,32 - 7,44 (m, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{28}FN_6O_6$, 527,20; experimental 527,20.

[00537] (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*2R,3S,4R,5R*)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima (**45**). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 2,72 - 2,84 (m, 1 H) 2,88 - 2,97 (m, 1 H) 3,05 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 3,70 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 3,81 - 3,94 (m, 2 H) 3,95 - 4,03 (m, 2 H) 4,56 (s, 1 H) 4,69 (dd, *J* = 9,98, 3,16 Hz, 1 H) 6,53 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 6,82 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 6,88 - 7,00 (m, 2 H) 7,39 - 7,52 (m, 2 H). MS (ES) [M+H]

cálculo analítico para $C_{26}H_{30}FN_6O_6$, 541,21; experimental 541,20.

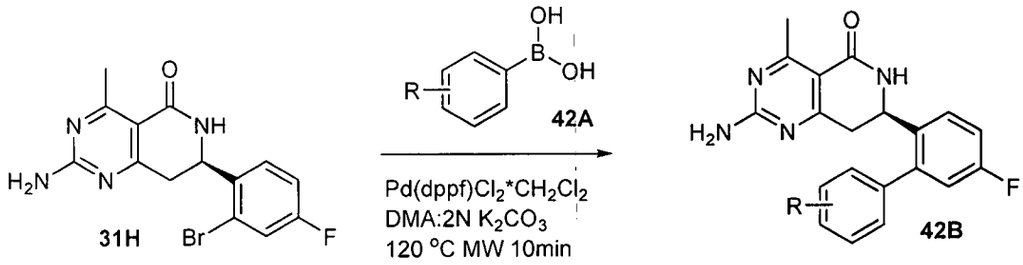
[00538] (*R,Z*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*3aR,4R,6R,6aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil oxima (**46**). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,10 (s, 3 H) 1,27 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 2,79 - 2,88 (m, 1 H) 2,92 - 3,01 (m, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 3,78 - 3,91 (m, 2 H) 4,32 (t, *J* = 6,44 Hz, 1 H) 4,37 (d, *J* = 5,81 Hz, 1 H) 4,57 (d, *J* = 6,06 Hz, 1 H) 4,72 (dd, *J* = 10,74, 3,66 Hz, 1 H) 4,75 (s, 1 H) 6,56 (d, *J* = 9,85 Hz, 1 H) 6,84 (d, *J* = 6,32 Hz, 1 H) 6,90 - 7,04 (m, 2 H) 7,44 - 7,54 (m, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{29}H_{34}FN_6O_6$, 581,24; experimental 581,30.

[00539] (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*2R,3S,4R,5S*)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima (**47**). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,51 (s, 3 H) 2,81 - 2,91 (m, 1 H) 2,96 - 3,04 (m, 1 H) 3,12 (s, 3 H) 3,74 (s, 3 H) 3,77 (d, *J* = 4,80 Hz, 1 H) 3,92 - 4,00 (m, 2 H) 4,01 - 4,07 (m, 2 H) 4,63 (s, 1 H) 4,74 (dd, *J* = 10,36, 4,04 Hz, 1 H) 6,59 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H) 6,88 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 6,94 - 7,07 (m, 2 H) 7,52 (t, *J* = 7,83 Hz, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{30}FN_6O_6$, 541,21; experimental 541,20.

[00540] (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*3aR,4R,6S,6aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil oxima (**48**) ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,72 - 2,81 (m, 1 H) 2,86 -

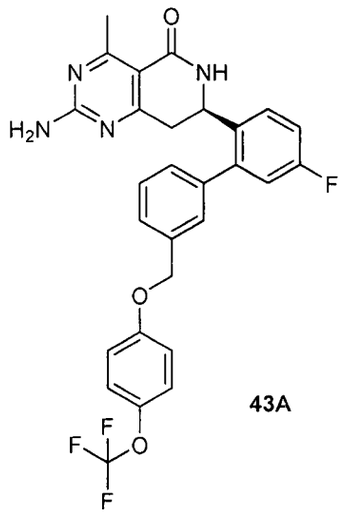
2,94 (m, 1 H) 3,02 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,64 - 3,79 (m, 3 H) 4,26 (t, *J* = 6,69 Hz, 1 H) 4,51 (d, *J* = 4,55 Hz, 1 H) 4,62 - 4,70 (m, 2 H) 6,50 (d, *J* = 8,59 Hz, 1 H) 6,79 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 6,85 - 6,95 (m, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{29}H_{34}FN_6O_6$, 581,24; experimental 581,30.

Ejemplo 42. Procedimiento General para el acoplamiento de Suzuki



[00541] En un vial para microondas de 5 ml se colocó (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona (**31H** (Ejemplo 31), 100 mg, 0,28 mmol, 1 eq), ácido borónico **42A** (4 eq), y Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2 (93 mg, 0,11 mmol, 0,4 eq). Los compuestos se disolvieron en una mezcla de DMA (3 ml) y K_2CO_3 2M (1 ml, 8 eq) y el vial se selló. La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 10 min en un reactor de microondas. Luego de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con H_2O (×3) y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto en bruto. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa para generar la sal de TFA pura del producto **42B** como un sólido blancuzco.

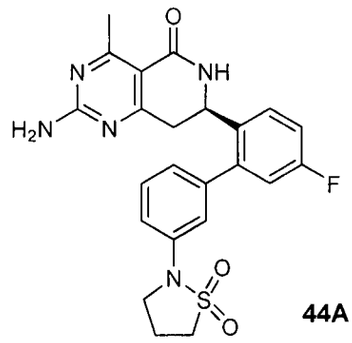
Ejemplo 43. Preparación de (*R*)-2-amino-7-(5-fluoro-3'-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona (43A)



43A

[00542] El compuesto **43A** se preparó por el método definido en el Ejemplo 42 usando ácido 3-((4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)fenil borónico. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,79 (s, 3 H) 2,86 - 2,93 (m, 1 H) 3,08 (dd, *J* = 16,80, 11,75 Hz, 1 H) 4,83 (dd, *J* = 11,49, 4,42 Hz, 1 H) 5,07 (s, 2 H) 6,91 - 6,97 (m, 3 H) 6,98 - 7,05 (m, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,45 - 7,48 (m, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H) 7,66 - 7,75 (m, 1 H). ESI-MS: m/z 539 (MH^+).

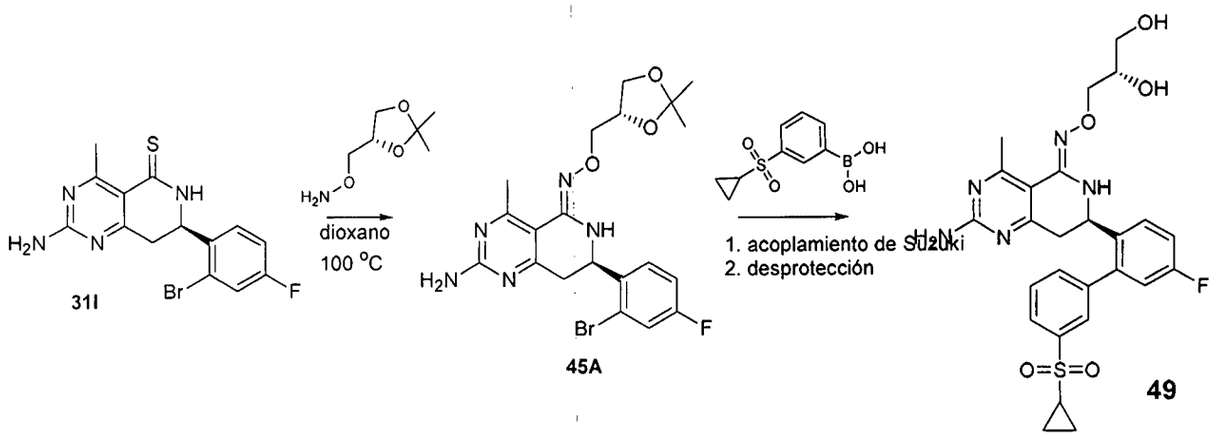
Ejemplo 44. **Preparación de (*R*)-2-amino-7-(5-fluoro-2'-((3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)metil)bifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona (41A)**



44A

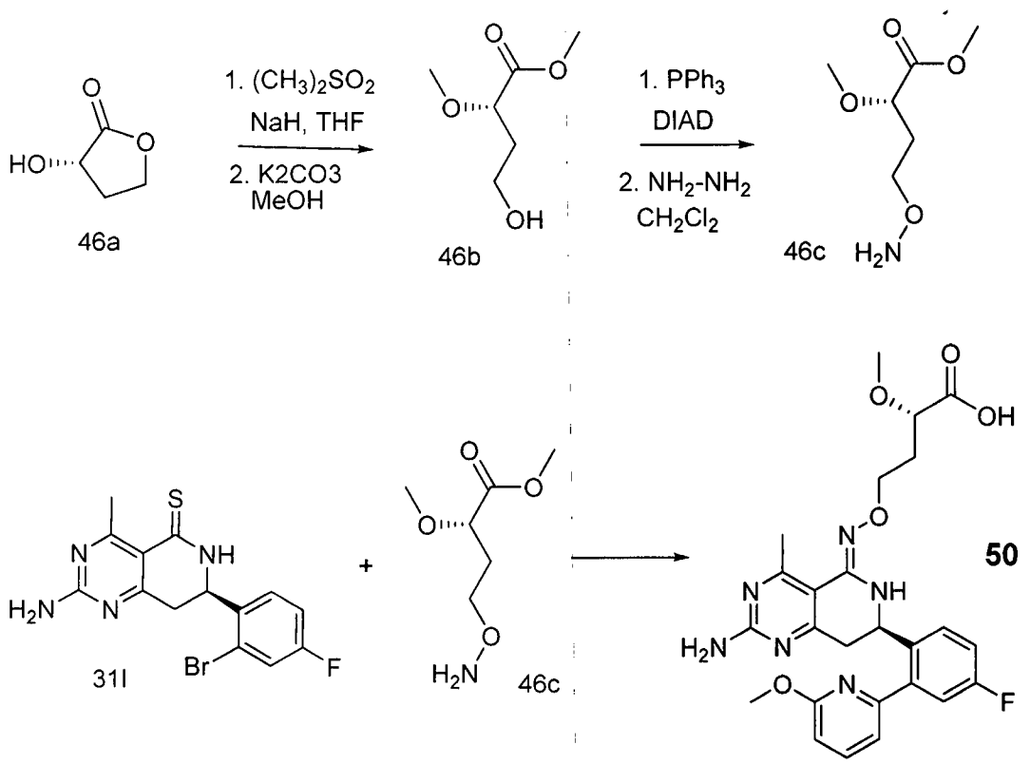
[00543] El compuesto del título **44A** se preparó por el método definido en el Ejemplo 42 usando ácido 3-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil borónico. ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,50 (quin, *J* = 6,88 Hz, 2 H) 2,80 (s, 3 H) 3,00 (dd, *J* = 17,05, 4,17 Hz, 1 H) 3,23 - 3,29 (m, 1 H) 3,43 (t, *J* = 7,45 Hz, 2 H) 3,80 (t, *J* = 6,44 Hz, 2 H) 4,90 - 4,93 (m, 1 H) 7,06 (dd, *J* = 9,22, 2,40 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 3 H) 7,45 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J* = 8,84, 5,56 Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 468 (MH^+).

Ejemplo 45. **(*R*,*Z*)-2-Amino-7-(3'-(ciclopropilsulfonil)-5-fluorobifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-2,3-dihidroxipropil oximaoxima (Compuesto 49)**



[00544] El compuesto **45A** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 usando (*S*)-*O*-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)hidroxilamina. Luego se acopló ácido 3-(ciclopropilsulfonil)fenil borónico a **45A** de acuerdo con la reacción de acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 42 generando el compuesto del título **49**. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,76 - 0,88 (m, 1 H) 0,99 - 1,11 (m, 1 H) 2,29 - 2,38 (m, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,60 (dd, *J* = 16,55, 3,66 Hz, 1 H) 2,81 (dd, *J* = 16,42, 10,86 Hz, 1 H) 3,28 - 3,43 (m, 1 H) 3,70 - 3,76 (m, 1 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 3,85 - 3,92 (m, 1 H) 4,21 (dd, *J* = 10,86, 3,28 Hz, 1 H) 6,78 (dd, *J* = 9,09, 2,53 Hz, 1 H) 6,98 (td, *J* = 8,27, 2,40 Hz, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 3 H) 7,62 (s, 1 H) 7,68 (dt, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{29}FN_5O_5S$, 542,18; experimental 542,20.

Ejemplo 46. ácido (*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-metoxibutanoico (Compuesto 50)



A. Síntesis de (S)-metil 4-(aminooxi)-2-metoxibutanoato

[00545] A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 552 mg, 12,0 mmol) en THF (5 ml) se agregó una solución de (*S*)-3-hidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**46a**, 1,02 g, 10,0 mmol) en THF (5 ml) lentamente gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se agregó dimetilsulfato (1,4 ml, 15,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. hasta la mañana siguiente y la TLC muestra la compleción de la reacción. Se agregó agua fría (25 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetate de etilo. Se lavó la fase organic con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Se concentró para proveer (*S*)-3-hidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**46a**) como aceite amarillo, que se disolvió en MeOH. Se agregó cantidad catalítica de K_2CO_3 (50 mg) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1h. La TLC muestra la compleción de la reacción. Se agregó agua fría (25 ml) a la mezcla de reacción y se

extrajo con acetate de etilo. La fase organic se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. Se concentró para proporcionar (*S*)-metil 4-hidroxi-2-metoxibutanoato (**46b**, 1,5 g, 99%) como aceite amarillo. ^{1}H RNM (400 MHz, CHLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,07 - 2,28 (m, 1 H) 2,36 - 2,58 (m, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,49 (s, 3 H) 3,85 - 4,07 (m, 1 H) 4,29 - 4,42 (m, 2 H).

[00546] A una solución de (*S*)-metil 4-hidroxi-2-metoxibutanoato (**46b**, 1,48 g, 10,0 mmol) en CH_2Cl_2 (25,0 ml) se agregó 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (1,63 g, 10,0 mmol) y trifenilfosfina (3,93 g, 15,0 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se agregó lentamente diisopropilazodicarboxilato (2,95 ml, 15,0 mmol) gota a gota bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperature ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción, se agregó H_2O (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera. Se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proveer un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía flash (50% EtOAc-hexano) para obtener (*S*)-metil 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)-2-metoxibutanoatp (46c, 1,25 g, 42%) como un aceite Amarillo claro. ^{1}H RNM (400 MHz, CHLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,98 - 2,10 (m, 1 H) 2,23 - 2,37 (m, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 4,24 (dd, *J*=9,47, 3,66 Hz, 1 H) 4,31 - 4,40 (m, 2 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H) 7,81 - 7,90 (m, 2 H).

[00547] A una solución de (*S*)-metil 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)-2-metoxibutanoato (1,2 g, 4,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se agregó hidrato de hidrazina (0,98 ml, 10,0 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperature ambiente hasta la mañana siguiente. El sólido resultante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para

proveer un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía flash (70% EtOAc-hexano) para obtener (S)-metil 4-(aminooxi)-2-metoxibutanoato (**46c**, 0,552 g, 84%) como un aceite Amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 1,75 - 2,23 (m, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,46 (s, 3 H) 3,65 - 3,86 (m, 2 H) 4,96 (dt, *J*=12,57, 6,22 Hz, 1 H).

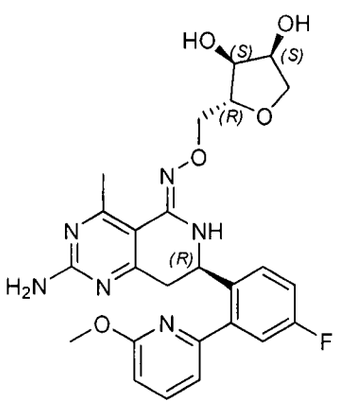
B. Preparación del Compuesto 50

[00548] Una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-tiona (**31I**, 146 mg, 0,4 mmol), (S)-metil 4-(aminooxi)-2-metoxibutanoato (**46c**, 260 mg, 1,6 mmol), $Hg(OAc)_2$ (257 mg, 0,8 mmol) y tolueno (2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. Se enfrió hasta la ta, se filtró a través de celite y se purificó para obtener (*S*)-metil 4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-metoxibutanoato (23 mg, 12%) como un sólido blancuzco. MS (ES) [M+H] calculado para $C_{20}H_{24}BrFN_5O_4$, 496,09; experimental 496,20.

[00549] Una mezcla del compuesto resultante (23 mg, 0,05 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (74,5 mg, 0,25 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (4,0 mg, 0,005 mmol), Na_2CO_3 2N ac. (0,25 ml, 0,5 mmol) y DMA (2 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 85 °C durante 4h. Durante la reacción, el metil éster se saponificó *in situ*. Se enfrió hasta la ta, se filtró a través de celite y se purificó para obtener ácido (*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-metoxibutanoico (4,6 mg, 20%) como un sólido blancuzco. ^{1}H RNM (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm

1,91 - 2,03 (m, 1 H) 2,10 - 2,24 (m, 1 H) 2,74 (s, 3 H) 2,84 - 2,98 (m, 1 H) 3,00 - 3,10 (m, 1 H) 3,31 (br, s,, 3 H) 3,75 - 3,79 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 4,02 - 4,16 (m, 2 H) 4,82 (ddd, *J* = 10,23, 2,91, 2,78 Hz, 1 H) 6,69 (dd, *J* = 8,34, 2,02 Hz, 1 H) 6,95 (dd, *J*=7,20, 1,89 Hz, 1 H) 7,06 (ddd, *J* = 9,16, 2,46, 2,27 Hz, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 1 H) 7,60 (dddd, *J* = 15,73, 8,15, 7,96, 2,27 Hz, 2 H), MS (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{28}FN_6O_5$, 511,20; experimental 511,40.

Ejemplo 47. (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-((2R, 3S, 4S)-3, 4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il) metil oxima (Compuesto 51)

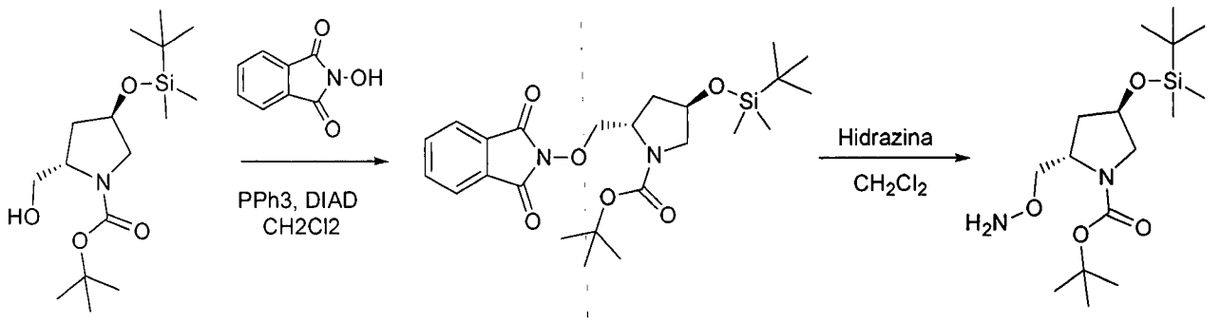


51

[00550] A una solución de (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-((2R,3S,4R)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima (10,52 mg, 0,02 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agregó Et3SiH (16 µL, 0,05 mmol) y $BF_3.Et_2O$ (8,0 µL, 0,05 mmol) a 0 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a ta y se vertió sobre hielo triturado. La emulsión resultante se extrajo con CH_2Cl_2 y se lavó con salmuera. El procesamiento y purificación por LCMS Preparativa

produjo el compuesto del título (3,0 mg, 30%) como sólido marrón claro. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 2,77 (dd, *J* = 16,04, 6,95 Hz, 1 H) 3,00 (dd, *J* = 16,04, 5,18 Hz, 1 H) 3,15 - 3,26 (m, 2 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,85 - 3,94 (m, 2 H) 4,38 - 4,41 (m, 1 H) 4,93 - 5,13 (m, 1 H) 6,82 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H) 7,16 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,21 - 7,30 (m, 2 H) 7,45 (dd, *J* = 8,46, 5,94 Hz, 1 H) 7,86 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{28}FN_6O_5$, 511,51; experimental 511,20.

Ejemplo 48. (2S, 4R)-ter-butil 2-(aminooximatil)-4-(ter-butildimetilsililoxi) pirrolidin-1-carboxilato

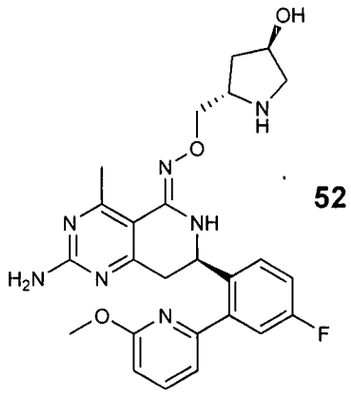


[00551] A una solución de (2S, 4R)-ter-butil 4-(ter-butildimetilsililoxi)-2-(hidroximatil) pirrolidin-1-carboxilato (2,0 g, 6,0 mmol) en CH_2Cl_2 (15,0 ml) se agregó 2-hidroxiisoindolin-1, 3-diona (978 mg, 6,0 mmol) y trifenilfosfina (2,36 g, 9,0 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y diisopropilazodicarboxilato (1,78 ml, 9,0 mmol) se agregó lentamente gota a gota bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción, se agregó H_2O (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para

proveer un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía flash (50% EtOAc-hexano) para generar (2S, 4R)-ter-butil 4-(ter-butildimetilsililoxi)-2-((1, 3-dioxoisoindolin-2-iloxi) metil) pirrolidin-1-carboxilato como un aceite amarillo claro.

[00552] El compuesto oleoso resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (250 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó Hidrato de hidrazina (1,2 ml, 12,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El sólido resultante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proveer un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía flash (70% EtOAc-hexano) para generar 1,2 g (60%, en dos pasos) de (2S, 4R)-ter-butil 2-(aminooximatil)-4-(ter-butildimetilsililoxi) pirrolidin-1-carboxilato como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,24 (s, 3 H) 0,26 (s, 3 H) 0,87 (s, 9 H) 1,26 (s, 9 H) 1,67 - 1,76 (m, 1 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 3,18 (dd, *J* = 12,25, 4,93 Hz, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 1 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,88 - 3,96 (m, 1 H) 3,98 - 4,09 (m, 1 H) 4,12 - 4,21 (m, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{16}H_{35}N_2O_4Si$, 347,23; experimental 347,22.

Ejemplo 49. (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-((2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il) metil oxima (Compuesto 52)



52

[00553] Una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-tiona (183 mg, 0,5 mmol), (2S, 4R)-ter-butil 2-(aminooximatil) -4-(ter-butildimetilsililoxi) pirrolidin-1-carboxilato (692 mg, 2,0 mmol), $Hg(OAc)_2$ (320 mg, 1,0 mmol) y tolueno (2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h.

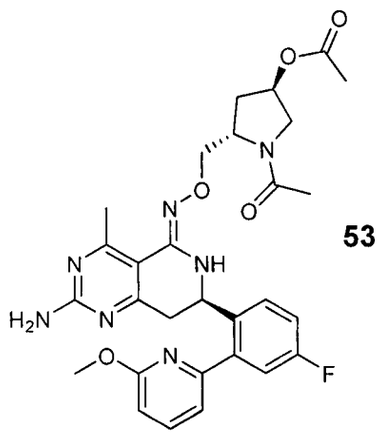
Se enfrió hasta ta, se filtró a través de celite y se purificó para generar (2S,4R)-ter-butil 2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5-(6H)-iliden)aminooxi)metil)-4-(ter-butildimetilsililoxi)pirrolidin-1-carboxilato (200 mg, 50%) como un sólido blancuzco. MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{30}H_{45}BrFN_6O_4Si$, 679,24; experimental 679,20.

[00554] Una mezcla del compuesto resultante (200 mg, 0,3 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1, 3, 6, 2-dioxazaborocano (447 mg, 1,5 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (25 mg,

0,03 mmol), Na_2CO_3 2N ac. (1,5 ml, 3,0 mmol) y DMA (2 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 85 °C durante 4h. Se enfrió hasta ta, se filtró a través de celite y se purificó para generar (2S,4R)-ter-butil 2-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (94 mg, 53%) como un aceite viscoso. MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{30}H_{37}FN_7O_5$, 594,28; experimental 594,30.

El compuesto oleoso resultante se disolvió en dioxano (1,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó HCl 4N en dioxano (0,1 ml, 0,375 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El sólido resultante se eliminó por filtración y se secó para generar la sal de HCl del compuesto del título # (56 mg, 76%) como un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,64 (ddd, *J* = 13,64, 8,08, 5,56 Hz, 1 H) 1,88 (dd, *J* = 13,64, 7,07 Hz, 1 H) 2,65 (s, 3 H) 2,90 (d, *J* = 11,62 Hz, 1 H) 3,00 - 3,09 (m, 2 H) 3,13 - 3,27 (m, 1 H) 3,68 - 3,82 (m, 1 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 3,95 - 4,02 (m, 1 H) 4,40 (t, *J* = 4,67 Hz, 1 H) 4,87 (dd, *J* = 10,48, 3,92 Hz, 1 H) 5,18 (s, 2 H) 5,72 (s, 1 H) 6,73 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,00 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,07 - 7,24 (m, 2 H) 7,57 - 7,77 (m, 2 H)MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{29}FN_7O_3$, 494,22; experimental 494,20.

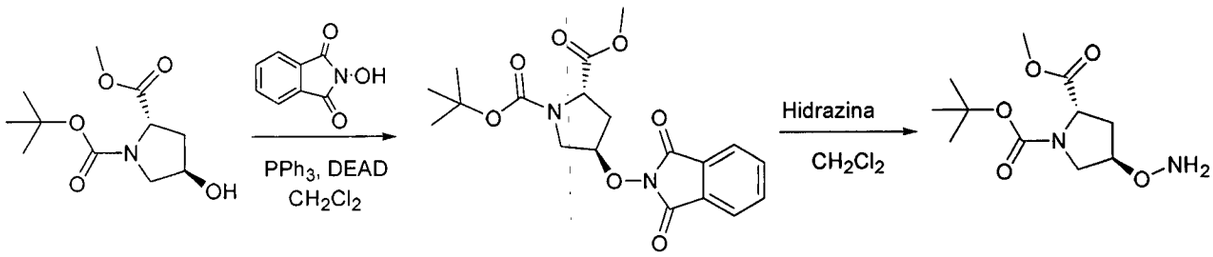
<u>Ejemplo 50.</u> (3R, 5S)-1-acetil-5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-iliden) aminooxi) metil) pirrolidin-3-il acetato (Compuesto 53)



53

[00555] A una solución de (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-((2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il) metil oxima (20 mg, 0,05 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) que contenía cantidad catalítica de DMAP se agregó Et_3N (20,86 µL, 0,15 mmol) y acetil cloruro (10,0 µL, 0,1 mmol) a 0 °C bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2h. Se desactivó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo resultante se purificó por LCMS Preparativa para generar el compuesto del título (5 mg, 25%) como un sólido blanco. ^1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,00 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,09 - 2,23 (m, 1 H) 2,29 - 2,41 (m, 1 H) 2,64 (s, 3 H) 2,95 - 3,11 (m, 1 H) 3,15 - 3,29 (m, 1 H), 3,66 (dd, *J* = 11,37, 5,56 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3H) 4,04 (dd, *J* = 11,87, 5,31 Hz, 1 H) 4,13 - 4,30 (m, 1 H) 4,32 - 4,49 (m, 1 H) 4,77 - 4,95 (m, 1H), 5,06 - 5,16 (m, 1 H) 5,20 - 5,32 (m, 1 H) 6,74 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,10 - 7,22 (m, 2 H) 7,57 - 7,74 (m, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{29}H_{33}FN_7O_5$, 578,60; experimental 578,30.

Ejemplo 51. **(2S, 4R)-1-ter-butil 2-metil 4-(aminooxi) pirrolidin-1, 2-dicarboxilato**

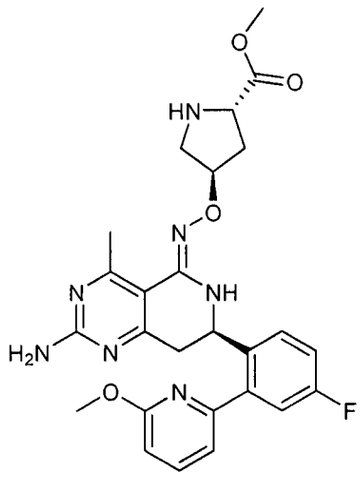


[00556] A una solución de (2S, 4R)-1-ter-butil 2-metil 4-hidroxipirrolidin-1, 2-dicarboxilato (4,9 g, 20,0 mmol) en CH_2Cl_2 (50,0 ml) se agregó 2-hidroxiisoindolin-1, 3-diona (3,26 g, 20,0 mmol) y trifenilfosfina (7,86 g, 30,0 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y diisopropilazodicarboxilato (5,90 ml, 30,0 mmol) se agregó lentamente gota a gota bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El procesamiento y purificación como se describió para el ejemplo anterior produjo (2S,4R)-1-ter-butil 2-metil 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-iloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato como un aceite viscoso.

El compuesto oleoso resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó Hidrato de hidrazina (4,0 ml, 40,0 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El procesamiento y purificación como se describió para el ejemplo anterior dio (2,8 g, 53%, en dos pasos) de (2S, 4R)-1-ter-butil 2-metil 4-(aminooxi) pirrolidin-1, 2-dicarboxilato como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 2,13 - 2,29 (m, 1 H) 2,34 - 2,48 (m, 1 H) 3,48 - 3,68 (m, 2H) 3,72 (s, 3 H) 4,23 - 4,30 (m, 1 H) 4,30 - 4,49

(m, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{11}H_{21}N_2O_5$, 261,14; experimental 261,22.

Ejemplo 52. (2S, 4R)-metil 4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-iliden) aminooxi) pirrolidin-2-carboxilato (Compuesto 54)



54

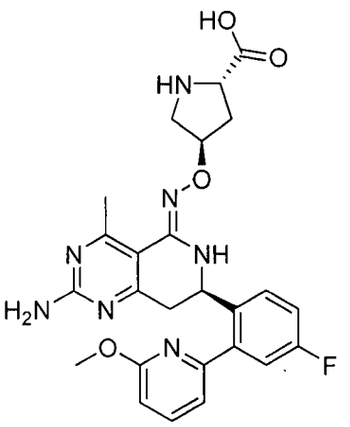
[00557] Una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-tiona (150 mg, 0,4 mmol), (2S,4R)-1-ter-butil 2-metil 4-(aminooxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato (416 mg, 1,6 mmol), $Hg(OAc)_2$ (256 mg, 0,8 mmol) y tolueno (2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. Se enfrió hasta ta, se filtró a través de celite y se purificó para generar (2S,4R)-1-ter-butil 2-metil 4-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden) aminooxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato (172 mg, 570%) como un sólido blancuzco. MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{31}BrFN_6O_5$, 593,14; experimental 593,10.

[00558] Una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d]

pirimidin-5(6H)-tiona (150 mg, 0,4 mmol), (2S,4R)-1-ter-butil 2-metil 4-(aminooxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato (416 mg, 1,6 mmol), $Hg(OAc)_2$ (256 mg, 0,8 mmol) y tolueno (2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. Se enfrió hasta ta, se filtró a través de celite y se purificó para generar (2S,4R)-1-ter-butil 2-metil 4-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden) aminooxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato (172 mg, 570%) como un sólido blancuzco. MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{31}BrFN_6O_5$, 593,14; experimental 593,10.

[00559] El compuesto oleoso resultante se disolvió en dioxano (1,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. 4N HCl en dioxano (62,0 µL, 0,25 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El sólido resultante se eliminó por filtración y se secó para generar la sal de HCl del compuesto del título # (45,0 mg, 82%) como un sólido blanco. ^1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,32 - 2,46 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 2,87 (dd, *J* = 16,80, 10,74 Hz, 2 H) 3,12 (d, *J* = 4,04 Hz, 1 H) 3,30 (dd, *J* = 12,63, 3,54 Hz, 1 H) 3,47 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,38 (dd, *J* = 9,98, 2,65 Hz, 1 H) 4,67 (t, *J* = 3,79 Hz, 1 H) 4,73 (dd, *J* = 10,23, 3,66 Hz, 1 H) 6,60 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 6,87 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 6,97 (dd, *J* = 9,22, 2,65 Hz, 1 H) 7,03 (td, *J* = 8,46, 2,02 Hz, 1 H) 7,46 (dd, *J* = 9,09, 4,80 Hz, 1 H) 7,53 (t, *J* = 7,71 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{29}FN_7O_4$, 522,542; experimental 522,24.

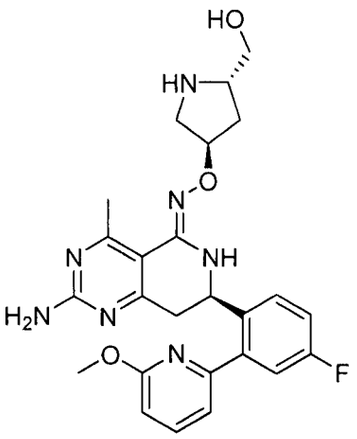
<u>Ejemplo 53.</u> (2S, 4R)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-iliden) aminooxi) pirrolidin-2-carboxílico ácido (Compuesto 55)



55

[00560] El compuesto del título se preparó en forma análoga al procedimiento descrito para el Ejemplo, #. ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,23 - 2,36 (m, 1 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 2,69 (s, 3 H) 3,14 - 3,26 (m, 2 H) 3,43 - 3,54 (m, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 4,53 (dd, *J* = 9,09, 3,79 Hz, 1 H) 4,60 (d, *J* = 2,27 Hz, 1 H) 6,82 - 6,91 (m, 1 H) 6,93 - 7,09 (m, 2 H) 7,20 - 7,32 (m, 1 H) 7,44 (dd, *J* = 8,84, 5,31 Hz, 1 H) 7,68 - 7,90 (m, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{27}FN_7O_4$, 507,51; experimental 508,20.

Ejemplo 54. (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-(3R, 5S)-5-(hidroximatil) pirrolidin-3-il oxima (Compuesto 56)

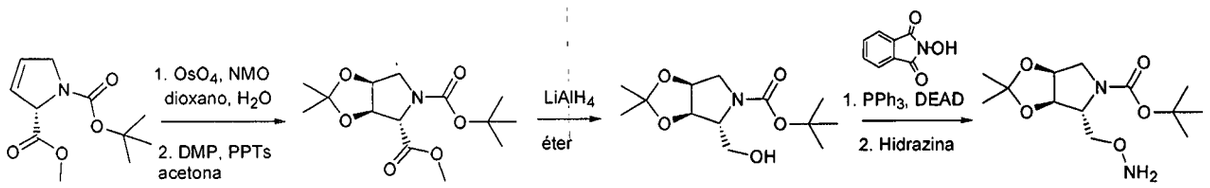


56

[00561] A una solución de (2S, 4R)-metil 4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-iliden) aminooxi) pirrolidin-2-carboxilato (25,0 mg, 0,04 mmol) en éter anhidro (1 ml) se agregó LiAlH4 (0,1 ml, 0,01 mmol, solución 1M en éter) a 0 °C bajo N_2. Se agitó durante 1 h y se desactivó con solución de NaOH 1N (0,1 ml). Se agregó $MgSO_4$ anhidro y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por LCMS Preparativa para generar el compuesto del título (6,0 mg, 32%) como un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,67 - 1,95 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,58 (d, *J* = 3,03 Hz, 1 H) 2,71 (d, *J* = 3,28 Hz, 1 H) 2,94 - 3,00 (m, 2 H) 3,13 - 3,19 (m, 1 H) 3,22 - 3,39 (m, 2 H) 3,43 (dd, *J* = 11,12, 6,32 Hz, 1 H) 3,58 (s, 3 H) 4,65 - 4,73 (m, 1 H) 6,47 (dd, *J* = 8,46, 2,91 Hz, 1 H) 6,76 (dd, *J* = 7,20, 2,65 Hz, 1 H) 6,84 (ddd, *J* = 9,73, 2,78, 2,65 Hz, 1 H) 6,87 - 6,93 (m, 1 H)

7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 (t, J = 7,83 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{29}FN_7O_3$, 494,53; experimental 494,20.

Ejemplo 55. (3aR, 4R, 6aS)-ter-butil 4-(aminooximatil)-2, 2-dimetildihidro-3aH-[1, 3] dioxolo [4, 5-c] pirrol-5(4H)-carboxilato

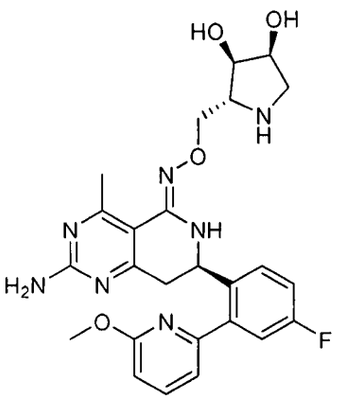


[00562] A una solución de (S)-1-ter-butil 2-metil 1H-pirrol-1, 2(2H, 5H)-dicarboxilato (1,0 g, 4,5 mmol) en dioxano -H_2O (4:1) se agregó NMO (580 mg, 4,95 mmol) y OsO_4 114 mg, 0,45 mmol, 2,5% en peso en H_2O) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a ta. Se desactivó con solución acuosa al 10% de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo resultante se disolvió en acetona (5 ml), se agregó cantidad catalítica of PPTS y dimetoxi propano (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a ta y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en éter (5,0 ml) y LiAlH4 (3,0 ml, 3,0 mmol, solución 1M en éter) se agregó a 0 °C bajo N_2. Se agitó durante 1 h y se desactivó con solución de NaOH 1N (0,1 ml). Se agregó $MgSO_4$ anhidro y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía flash (5% MeOH-CH_2Cl_2) para generar

(3aR, 4R, 6aS)-ter-butil 4-(hidroximatil)-2, 2-dimetildihidro-3aH-[1, 3] dioxolo [4, 5-c] pirrol-5(4H)-carboxilato (550 mg, 45%, en 3 pasos). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 1,47 (s, 9 H) 3,33 - 3,38 (m, 1 H) 3,50 (dd, *J* = 13,14, 6,06 Hz, 2 H) 4,54 (d, *J* = 3,79 Hz, 1 H) 4,59 - 4,61 (m, 1 H) 4,66 - 4,73 (m, 2 H).

[00563] El compuesto oleoso resultante (550 mg, 2,0 mmol) se sometió al acoplamiento de Mitsunobu seguido de desprotección con ftalimida análoga al procedimiento descrito anteriormente produjo (3aR, 4R, 6aS)-ter-butil 4-(aminooximatil)-2, 2-dimetildihidro-3aH-[1, 3] dioxolo [4, 5-c] pirrol-5(4H)-carboxilato (340 mg, 59%) como un aceite viscoso. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,31 (s, 3 H) 1,45 (s, 3 H) 1,47 (s, 9 H) 3,26 - 3,47 (m, 1 H) 3,59 - 3,80 (m, 2 H) 4,07 - 4,38 (m, 1 H) 4,51 - 4,67 (m, 1 H) 5,41 - 5,71 (m, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{13}H_{25}N_2O_5$, 289,17; experimental 289,20.

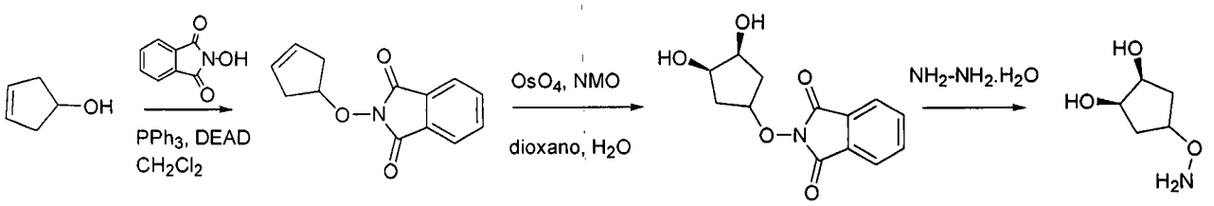
Ejemplo 56. (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-((2R, 3R, 4S)-3, 4-dihidroxipirrolidin-2-il) metil oxima (Compuesto 57)



57

[00564] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo, # usando (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-tiona (150 mg, 0,4 mmol) y (3aR, 4R, 6aS)-ter-butil 4-(aminooximatil)-2, 2-dimetildihidro-3aH-[1, 3] dioxolo [4, 5-c] pirrol-5(4H)-carboxilato (340 mg, 1,2 mmol). El acoplamiento de Suzuki seguido de desprotección produjo el compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 2,85 - 2,99 (m, 1 H) 3,02 - 3,15 (m, 1 H) 3,18 - 3,25 (m, 1 H) 3,26 - 3,31 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,83 - 3,95 (m, 1 H) 3,97 - 4,04 (m, 1 H) 4,10 (brs, 1 H) 4,20 - 4,29 (m, 1 H) 4,37 (d, *J* = 4,80 Hz, 1 H) 4,60 (brs, 1 H) 4,81 (dd, *J* = 9,47, 3,41 Hz, 1 H) 6,68 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 6,95 (d, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 7,01 - 7,14 (m, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 1 H) 7,61 (t, *J* = 7,71 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{29}FN_7O_4$, 510,53; experimental 510,40.

Ejemplo 57. (1R, 2S)-4-(aminooxi) ciclopentano-1, 2-diol



[00565] A una solución de ciclopent-3-enol (840 mg, 10,0 mmol) en CH_2Cl_2 (25,0 ml) se agregó 2-hidroxiisoindolin-1, 3-diona (1,96 g, 12,0 mmol) y trifenilfosfina (3,93 g, 15,0 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y diisopropilazodicarboxilato (2,95 ml, 15,0 mmol) se agregó lentamente gota a gota bajo N_2. La mezcla de

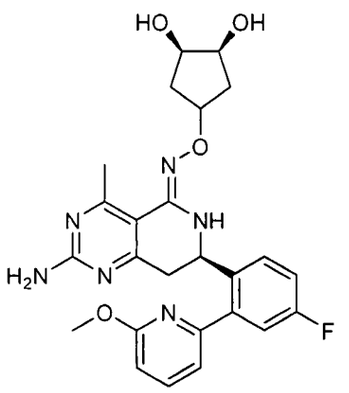
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. A la mezcla de reacción, se agregó H_2O (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proveer aceite amarillo, que se purificó por cromatografía flash (50% EtOAc-hexano) para generar 2-(ciclopent-3-eniloxi)isoindolin-1,3-diona (740 mg, 32%) como un aceite amarillo claro. ^1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 2,57 - 2,87 (m, 4 H) 5,12 (t, *J* = 6,19 Hz, 1 H) 5,75 (s, 2 H) 7,74 (dd, *J* = 5,68, 3,16 Hz, 2 H) 7,79 - 7,87 (m, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{13}H_{12}NO_3$, 230,07; experimental 230,20.

[00566] A una solución de 2-(ciclopent-3-eniloxi)isoindolin-1,3-diona (736 mg, 3,2 mmol) en dioxano -H_2O (5,0 ml, 4:1) se agregó NMO (421 mg, 3,60 mmol) y OsO_4 (1,0 ml mg, 0,32 mmol, 2,5% en peso en H_2O) y la mezcla de reacción se agitó for 24 h a ta. Se desactivó con solución acuosa al 10% de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se filtraron y se concentraron para proveer aceite amarillo, que se purificó por cromatografía flash (80% EtOAc-hexano) para generar 2-((3R, 4S)-3,4-dihidroxiciclopentiloxi)isoindolin-1,3-diona (650 mg, 77%) como un aceite amarillo claro. ^1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,94 - 2,12 (m, 2 H) 2,14 - 2,35 (m, 2 H) 4,22 - 4,88 (m, 2H) 4,75 - 5,11 (m, 1H) 7,67 - 7,78 (m, 2 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{13}H_{14}NO_5$, 264,08; experimental 264,20.

[00567] El compuesto oleoso resultante (650 mg, 2,47 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó Hidrato de hidrazina (0,3 ml, 6,17 mmol)

gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. El sólido resultante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para generar (248 mg, 71%) de (1R, 2S)-4-(aminooxi) ciclopentano-1, 2-diol como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,67 - 1,87 (m, 4 H) 3,86 - 3,96 (m, 2 H) 4,00 - 4,21 (m, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_6H_{12}NO_3$, 134,07; experimental 134,21.

Ejemplo 58. (7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-(3R, 4S)-3, 4-dihidroxiciclopentil oxima (Compuesto 58)



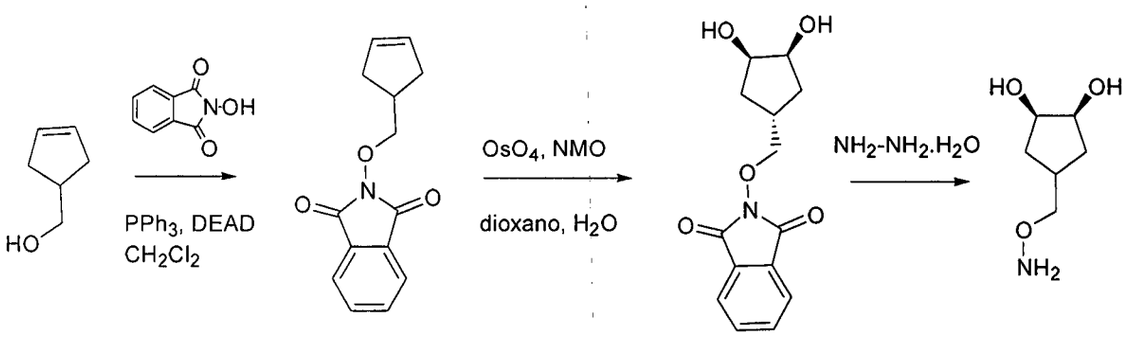
58

[00568] Una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-tiona (146 mg, 0,4 mmol), (1R, 2S)-4-(aminooxi) ciclopentano-1, 2-diol (212 mg, 1,6 mmol), $Hg(OAc)_2$ (256 mg, 0,8 mmol) y tolueno (2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. Se enfrió hasta ta, se filtró a través de celite y se purificó para generar (7R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil oxima (78 mg, 43%) como un sólido

blancuzco. MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{19}H_{22}BrFN_5O_3$, 466,08; experimental 467,30.

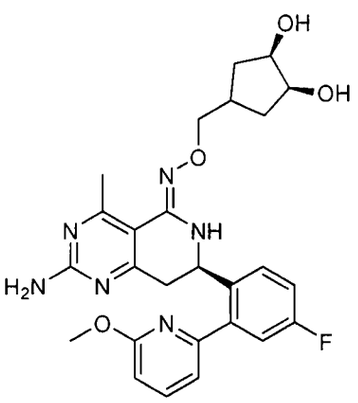
[00569] Una mezcla del compuesto resultante (75 mg, 0,16 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1, 3, 6, 2-dioxazaborocano (238 mg, 0,8 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (13 mg, 0,016 mmol), Na_2CO_3 2 N ac. (0,4 ml, 0,8 mmol) y DMA (2 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 85 °C durante 4h. Se enfrió hasta ta, se filtró a través de celite y se purificó para generar (7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-(3R, 4S)-3, 4-dihidroxiciclopentil oxima (8,4 mg, 12%) como un sólido blanco. MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{28}FN_6O_4$, 495,52; experimental 495,40. ^1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,75 - 2,03 (m, 4 H) 2,51 (s, 3 H) 2,71 - 2,89 (m, 1H) 2,95 - 3,10 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,36 (d, *J* = 3,28Hz, 2 H) 4,49 - 4,63 (m, 1 H) 4,94 (m, 1 H) 6,85 (d, *J* = 7,83 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 2 H) 7,42 - 7,54 (m, 1 H) 7,84 (t, *J* = 7,58 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{28}FN_6O_4$, 495,52; experimental 495,40.

Ejemplo 59. (1R, 2S)-4-(aminooximatil) ciclopentano-1, 2-diol



[00570] El compuesto del título se preparó en forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 57. 1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,21 - 1,38 (m, 2 H) 1,50 - 1,64 (m, 2 H) 1,69 - 1,84 (m, 1 H) 3,86 - 3,96 (m, 2 H) 4,11 (dd, *J* = 7,33, 1,52 Hz, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para C6H14NO3, 148,09; experimental 148,07.

Ejemplo 60. (7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-((3R, 4S)-3, 4-dihidroxiciclopentil) metil oxima (Compuesto 59)

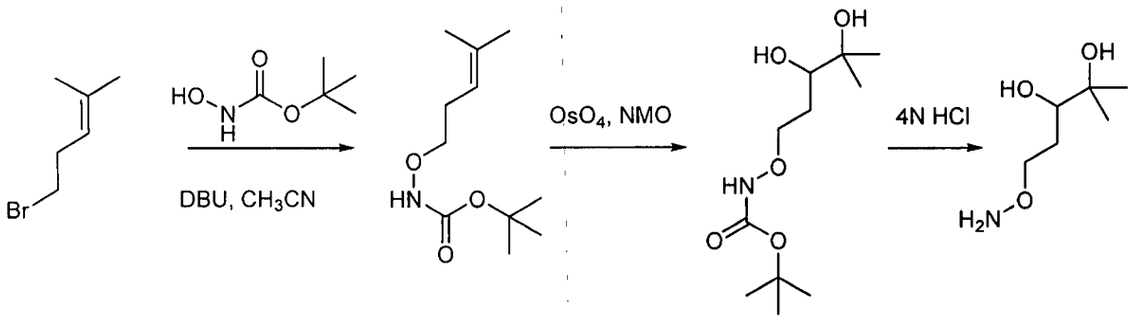


59

[00571] El compuesto del título se preparó en forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 58. ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 1,54 - 1,69 (m, 2 H), 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 2,64 - 2,75 (m, 1 H), 2,90 - 3,03 (m, 1 H), 3,11 (dd, *J* = 16,29, 4,42 Hz, 1 H), 3,80 - 3,88 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,94 - 4,05 (m, 2 H), 5,00 (dd, *J* = 8,46, 4,42 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 2 H), 7,59 (dd, *J* = 8,08, 5,81 Hz, 1 H), 7,76 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{30}FN_6O_4$, 509,22; experimental, 509,20.

Ejemplo 61. 5-(aminooxi)-2-metilpentano-2,3-diol

Vía-A



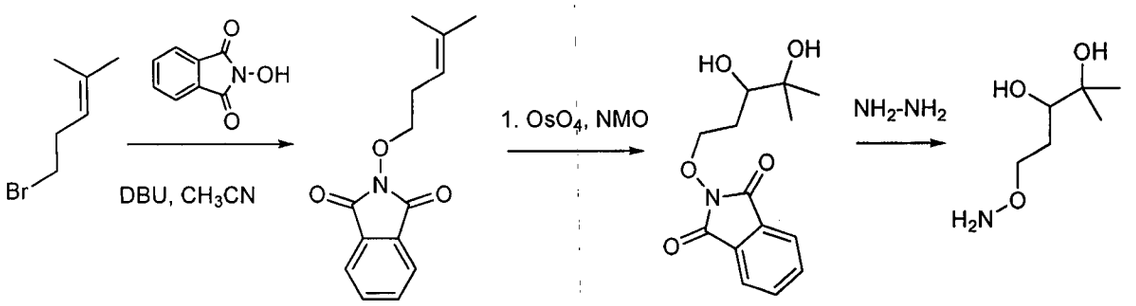
[00572] A una solución de 5-bromo-2-metilpent-2-eno (1,33 ml, 10,0 mmol) en CH_3CN (25 ml) se agregó ter-butil hidroxicarbamato (2,0 g, 15,0 mmol) y DBU (4,5 ml, 30 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante hasta la mañana siguiente. Se desactivó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proveer aceite amarillo, que se purificó por cromatografía flash (50% EtOAc-hexano) para generar ter-butil 4-metilpent-3-eniloxicarbamato (750 mg, 70%) como un aceite viscoso. ^1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 1,54 (s., 3 H) 1,61 (s., 3 H) 2,21 - 2,31 (m, 2 H) 3,70 - 3,78 (m, 2 H) 5,02 - 5,10 (m, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{11}H_{22}NO_3$, 216,15; experimental 216,10.

[00573] El compuesto oleoso resultante (750 mg, 3,5 mmol) se disolvió en 4:1 dioxano-H_2O, NMO (409 mg, 3,85 mmol) y se agregó OsO_4 (0,2 ml, 0,35 mmol, 2,5% en peso en H_2O). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a ta. El procesamiento similar al del procedimiento descrito anteriormente produjo ter-butil 3,4-dihidroxi-4-metilpentiloxicarbamato (510 mg, 58%) como un aceite

viscoso. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,14 (s, 3 H) 1,20 (s, 3 H) 1,46 (s, 9 H) 1,57 - 1,70 (m, 1 H) 1,72 - 1,88 (m, 1 H) 3,62 - 3,76 (m, 1 H) 3,92 - 4,15 (m, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{11}H_{24}NO_5$, 250,15; experimental 250,20.

[00574] El compuesto oleoso resultante (498 mg, 2,0 mmol) se disolvió en dioxano (2,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó HCl 4N en dioxano (1,25 ml, 5,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El sólido resultante se eliminó por filtración y se secó para generar la sal de HCl del compuesto del título (260 mg, 70%) como un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,16 (s, 3 H) 1,19 (s, 3 H) 1,63 - 1,71 (m, 1 H) 1,98 - 2,06 (m, 1 H) 3,45 (d, *J* = 12,88 Hz, 1 H) 4,14 - 4,33 (m, 2 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_6H_{16}NO_3$, 150,11; experimental 150,10.

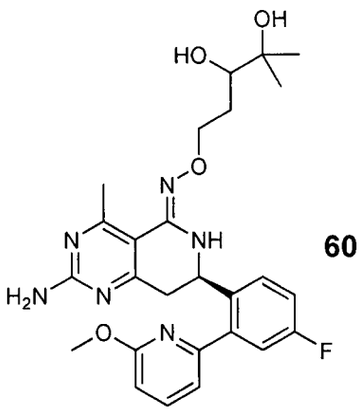
Vía-B



[00575] Una mezcla de 5-bromo-2-metilpent-2-eno (0,66 ml, 5,0 mmol) en CH_3CN (15 ml) se agregó 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (3,33 g, 6,0 mmol) y DBU (4,5 ml, 30 mmol) se calentó a 100 °C durante 4 h. El procesamiento análogo al del procedimiento descrito con anterioridad produjo 2-(4-metilpent-3-eniloxi)isoindolin-1,3-diona (1,14g, 90%) como un aceite viscoso.

[00576] El compuesto resultante se sometió a dihidroxilación seguido de desprotección con ftalimida análoga a los procedimientos descritos con anterioridad (Ejemplo 59) produjo el compuesto del título.

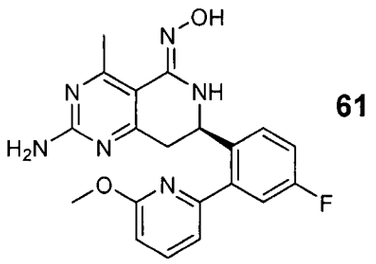
Ejemplo 62. (7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-3, 4-dihidroxi-4-metilpentil oxima (Compuesto 60)



60

[00577] El compuesto del título se preparó en forma análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 60. ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ ppm 0,99 (d, *J* = 5,31 Hz, 3 H) 1,04 (d, *J* = 5,31 Hz, 3 H) 1,34 - 1,51 (m, 1 H) 1,92 - 2,07 (m, 1 H) 2,53 (d, *J* = 1,77 Hz, 3 H) 2,73 - 2,89 (m, 1 H) 3,03 (dd, *J* = 16,17, 5,05 Hz, 1 H) 3,16 - 3,30 (m, 1 H) 3,86 (d, *J* = 3,03 Hz, 3 H) 3,95 - 4,06 (m, 2 H) 4,93 - 5,13 (m, 1 H) 6,86 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 2 H) 7,41 - 7,56 (m, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{32}FN_6O_4$, 511,56; experimental 511,40.

Ejemplo 63. (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima (Compuesto 61)



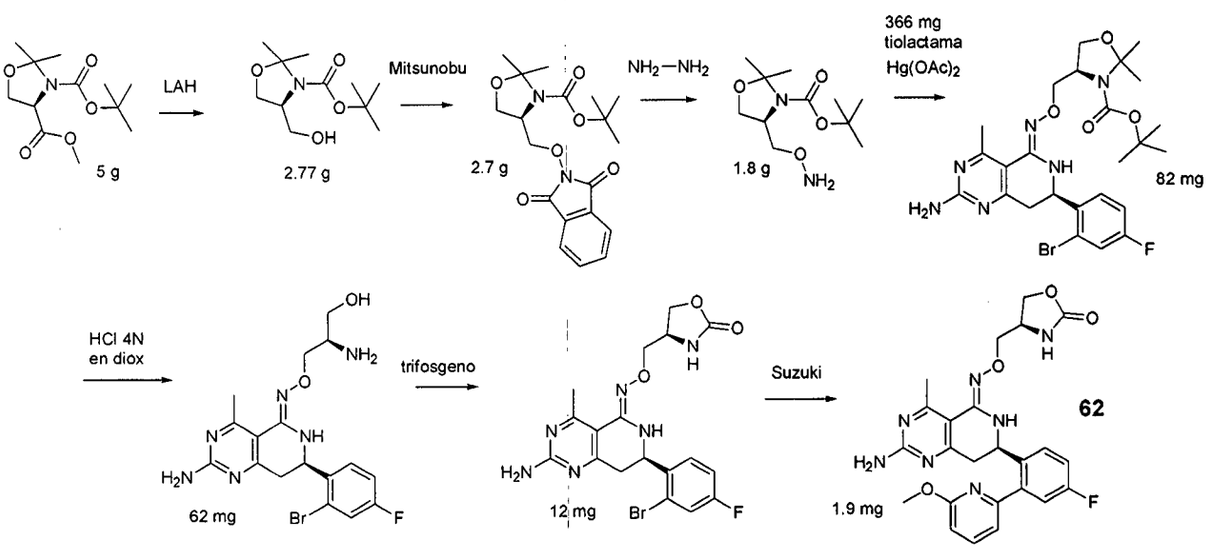
61

[00578] Una mezcla de (R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (366 mg, 1,0 mmol), (S)-4-(2-yodoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (588 mg, 4,0 mmol), $Hg(OAC)_2$ (640 mg, 2,0 mmol) y tolueno (5 ml) se calentó a 100 °C durante 2h. La mezcla se enfrió hasta ta y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo oleoso resultante se trituró con metanol anhidro para generar un sólido amarillo pálido. Se filtró y se secó para generar ((R, Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-ter-butildimetilsililoxima (384 mg, 80%) como un sólido amarillo pálido. ^1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,22 (s, 3 H), 0,23 (s, 3 H) 0,97 (s, 9 H) 2,70 (s, 3 H) 2,91 (dd, *J* = 16,42, 8,08 Hz, 1 H) 3,19 (ddd, *J* = 16,36, 4,86, 1,26 Hz, 1 H) 4,99 (ddd, *J* = 7,77, 5,12, 2,02 Hz, 1 H) 7,05 (td, *J* = 8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J* = 8,08, 2,78 Hz, 1 H) 7,39 (dd, *J* = 8,72, 5,94 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{20}H_{28}BrFN_5OSi$, 480,12.; experimental 480,30.

[00579] Una mezcla del compuesto anterior (47,9 mg, 0,1 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (149 mg, 0,5 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (8,12 mg, 0,01 mmol), Na_2CO_3 2N (0,25 ml, 0,5 mmol) en DMA (3 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 85 °C hasta la mañana siguiente. La LCMS muestra (R,Z)-2-amino-7-(4-

fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-ter-butildimetilsilil oxima ([M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{34}BrFN_6O_2Si$, 509,24; experimental 509,40. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para generar un aceite marrón que se purificó por LCMS Preparativa para generar (R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona oxima (11,8 mg, 30%) como un sólido blanco.

Ejemplo 64. (*R*)-4-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona (Compuesto 62)



[00580] Una solución de (*R*)-3-ter-butil 4-metil 2,2-dimetiloxazolidin-3,4-dicarboxilato (5 g, 19,3 mmol) en dietil éter anhidro se congeló en un baño de hielo y $LiAlH_4$ 1 M en dietil éter (38 ml, 38,6 mmol) se agregó gota a gota bajo una atmósfera de N_2. La reacción se dejó

entibiar hasta la temperatura ambiente con agitación hasta la mañana siguiente. La reacción se desactivó por el agregado lento de Na_2SO_4 acuoso saturado (5 ml). La emulsión se filtró a través de un taco de Celite. El taco de Celite se enjuagó con EtOAc y la solución se secó al vacío para generar (*S*)-ter-butil 4-(hidroximatil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato (2,77 g, 12 mmol) como un aceite claro. [M+H] cálculo analítico para $C_{11}H_{21}NO_4$, 232; experimental, 232.

[00581] Vía de desprotección estándar de Mitsunobu/ hidrazina para hidroxiamina, [M+H] cálculo analítico para $C_{11}H_{22}N_2O_4$, 247; experimental, 247.

[00582] Acoplamiento estándar a tiolactama a través de $Hg(OAc)_2$. [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{32}BrFN_6O_4$, 580; experimental, 580.

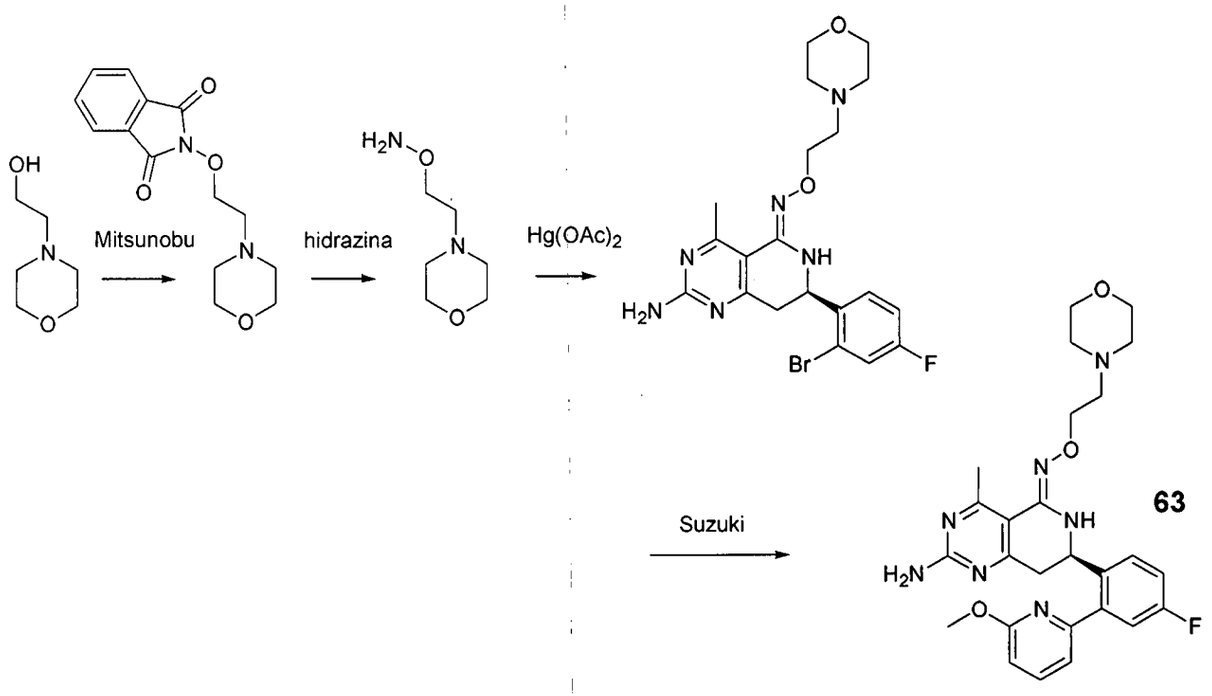
[00583] A una solución de (*R*)-ter-butil 4-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato en dioxano se agregó HCl 4 N en dioxano. La reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante 90 min. La reacción se liofilizó hasta la sequedad para generar (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2-amino-3-hidroxipropil oxima (65 mg, 0,13 mmol). [M+H] cálculo analítico para $C_{17}H_{20}BrFN_6O_2$, 440; experimental, 440.

[00584] A una solución de (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2-amino-3-hidroxipropil oxima (65 mg, 0,13 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) se agregó trietilamina (400 µL, 22 eq) y trifosgeno (94 mg, 0,33 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de N_2 a

temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La reacción se lavó con H_2O x 1 y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O para generar (*R*)-4-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona (12 mg, 0,026 mmol). [M+H] cálculo analítico para $C_{18}H_{18}BrFN_6O_3$, 466; experimental, 466.

[00585] Condiciones estándar de Suzuki para unir el anillo piridilo. ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 2,76 (s, 3 H), 3,03 - 3,19 (m, 1 H), 3,33 - 3,53 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,97 - 4,08 (m, 1 H), 4,07 - 4,24 (m, 2 H), 4,29 (dd, *J* = 8,72, 4,67 Hz, 1 H), 4,42 - 4,55 (m, 1 H), 5,05 (dd, *J* = 8,97, 4,17 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,14 - 7,29 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,77 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{24}H_{24}FN_7O_4$, 494; experimental, 494.

Ejemplo 65. (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-morfolinoetil oxima (Compuesto 63)



[00586] A una solución de 2-morfolinoetanol (5 g, 38 mmol) en CH_2Cl_2 (250 ml) se agregó 2-hidroxiisoindolin-1, 3-diona (9,3 g, 57 mmol) y trifenilfosfina (15 g, 57 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y diisopropil azodicarboxilato (11 ml, 57 mmol) se agregó lentamente gota a gota con un embudo de incorporación bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró para proveer un aceite claro, que se purificó por cromatografía flash (50% EtOAc-Hexano). El compuesto oleoso translúcido resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml). Se agregó Hidrato de hidrazina (5,8 ml, 76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

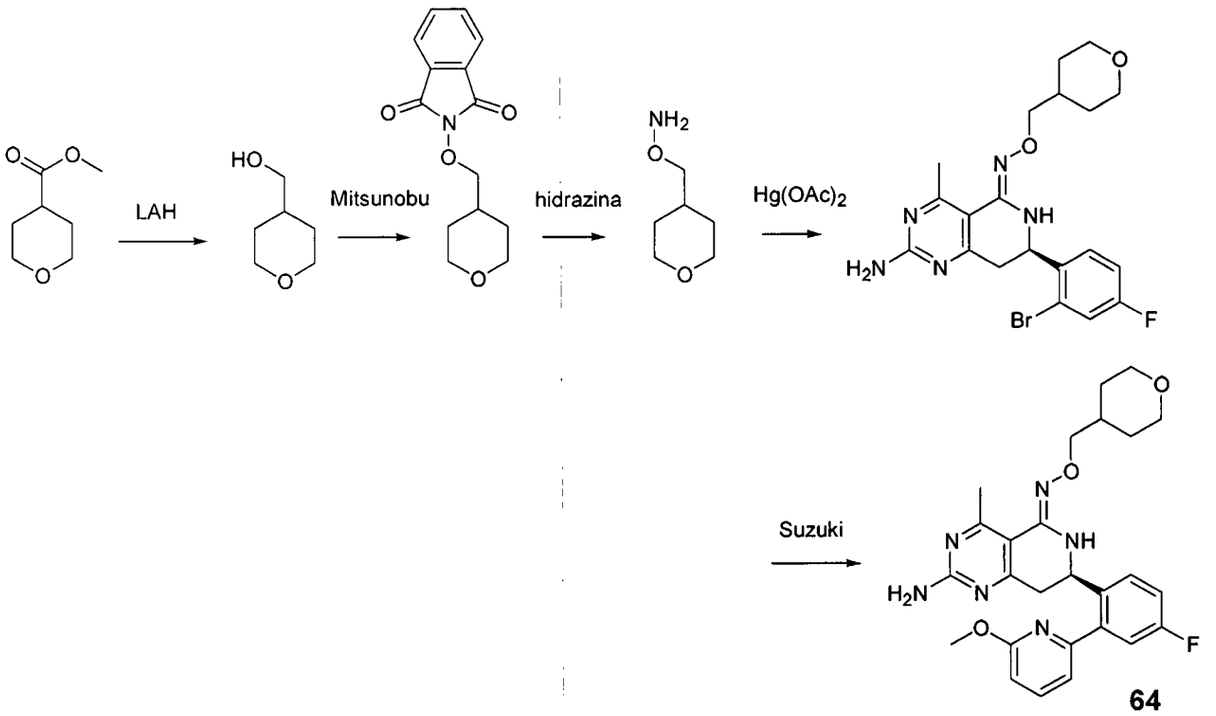
durante 8 h. El sólido resultante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proveer un aceite claro de *O*-(2-morfolinoetil)hidroxilamina (3,5 g, 24 mmol). [M+H] cálculo analítico para $C_6H_{14}N_2O_2$, 147; experimental, 147.

[00587] A una solución de *O*-(2-morfolinoetil)hidroxilamina (600 mg, 4,1 mmol) en tolueno anhidro (6 ml) se agregó (*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-tiona (0,150 g, 0,41 mmol) y acetato de mercurio (262 mg, 0,82 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100°C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar hasta ta y se filtró a través de un taco de Celite, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. El filtrado se concentró para proveer un aceite amarillo verde, que se purificó por HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Las fracciones se concentraron para proveer (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-morfolinoetil oxima (196 mg, 0,41 mmol). [M+H] cálculo analítico para $C_{20}H_{24}BrFN_6O_2$, 480; experimental, 480.

[00588] A una solución de (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-morfolinoetil oxima (100 mg, 0,21 mmol) en DMA se agregó *N*-fenildietanolamino éster del ácido 6-metoxipiridin-2-borónico (250 mg, 0,84 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (17 mg, 0,02 mmol), y 2N Na_2CO_3 (522 µL, 1,05 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante 5 min luego se calienta en un tubo sellado a 85°C durante 14 h. La reacción se dejó enfriar hasta la TA y se filtró a través de un taco de Celite, se detuvo con Na_2SO_4 anhidro, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. El filtrado se concentró para proveer un residuo marrón que se purificó por HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O.

El solvente se eliminó en un evaporador rotativo y la muestra se secó bajo alto vacío para generar (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-morfolinoetil oxima (67,4 mg, 0,13 mmol). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2,81 (s, 3 H), 2,95 (td, *J* = 11,87, 3,79 Hz, 2 H), 3,12 (dd, *J* = 17,18, 9,60 Hz, 1 H), 3,34 - 3,56 (m, 3 H), 3,70 (dd, *J* = 11,77, 3,41 Hz, 2 H), 3,84 - 4,06 (m, 7 H), 4,39 (t, *J* = 4,80 Hz, 2 H), 4,94 (dd, *J* = 9,60, 4,04 Hz, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,06 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,08 - 7,21 (m, 2 H), 7,50 (dd, *J* = 8,59, 5,31 Hz, 1 H), 7,68 - 7,81 (m, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{30}FN7O_3$, 508; experimental, 508.

Ejemplo 66. (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil oxima (Compuesto 64)



[00589] Una solución de metil tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxilato (5 g, 34,6 mmol) en dietil éter anhidro se congeló en un baño de hielo y $LiAlH_4$ 1 M en dietil éter (52 ml, 51,9 mmol) se agregó gota a gota bajo una atmósfera de N_2. La reacción se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente con agitación hasta la mañana siguiente. La reacción se desactivó por lentamente agregando NaOH 1 N acuoso (3 ml). La emulsión se filtró a través de un taco de Celite. El taco de Celite se enjuagó con dietil éter seguido de metanol y la solución se secó al vacío para generar (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol

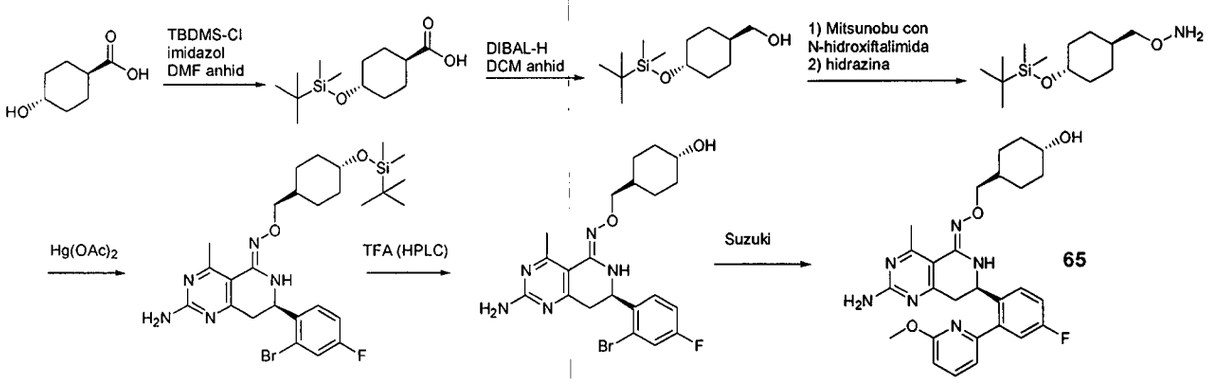
(4 g, 34,6 mmol) como un aceite claro. [M+H] cálculo analítico para $C_6H_{12}O_2$, 117; experimental, 117.

[00590] Vía de desprotección de hidrazina / Mitsunobu estándar para hidroxiamina, [M+H] cálculo analítico para $C_6H_{13}NO_2$, 132; experimental, 132.

[00591] Acoplamiento estándar a tiolactama a través de $Hg(OAc)_2$. [M+H] cálculo analítico para $C_{20}H_{23}BrFN_5O_2$, 465; experimental, 465.

[00592] Condiciones estándar de Suzuki para unir el anillo de piridilo. ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 1,19 - 1,41 (m, 2 H), 1,64 (d, *J* = 12,88 Hz, 2 H), 1,96 - 2,13 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 3,19 (dd, *J* = 16,93, 8,59 Hz, 1 H), 3,33 - 3,47 (m, 3 H), 3,84 - 4,00 (m, 7 H), 5,03 - 5,13 (m, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,15 - 7,27 (m, 2 H), 7,60 (dd, *J* = 8,34, 5,56 Hz, 1 H), 7,77 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{29}FN_6O_3$, 493; experimental, 493.

Ejemplo 67. (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((1*s*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)metil oxima (Compuesto 65)



[00593] A una solución de ácido (1r,4r)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (5 g, 34,7 mmol) en DMF

anhidro (35 ml) se agregó imidazol (4,72 g, 69,4 mmol) y cloruro de TBDMS (5,75 g, 38,2 mmol). La reacción se dejó agitar bajo una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La reacción se diluyó con dietil éter y se lavó con HCl 1 N acuoso x 2 luego salmuera x 1. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el solvente se eliminó al vacío para generar ácido (1*r*,4*r*)-4-(*ter*-butildimetilsililoxi)ciclohexanocarboxílico (8,9 g, 34,7 mmol) como un aceite claro.

[00594] Una solución de ácido (1*r*,4*r*)-4-(*ter*-butildimetilsililoxi)ciclohexanocarboxílico (8,9 g, 34,7 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) se congeló en un baño de hielo/ acetona seco y una solución al 20% en peso de DIBAL-H en tolueno (57 ml, 69,4 mmol) se agregó gota a gota bajo una atmósfera de N_2. La reacción se dejó entibiar hasta -30°C con agitación durante 1h. La mezcla de reacción fría se vertió lentamente en HCl 1 N acuoso (150 ml). La fase acuosa se lava con DCM x 2 y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera x 1 y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se eliminó al vacío para generar ((1*r*,4*r*)-4-(*ter*-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol (4,5 g, 18,4 mmol).

[00595] A una solución de ((1*r*,4*r*)-4-(*ter*-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol (4,5 g, 18,4 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se agregó 2-hidroxiisoindolin-1,3-diona (4,5 g, 27,6 mmol) y trifenilfosfina (7,25 g, 27,6 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y diisopropil azodicarboxilato (5,35 ml, 27,6 mmol) se agregó lentamente gota a gota con un embudo de incorporación bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La

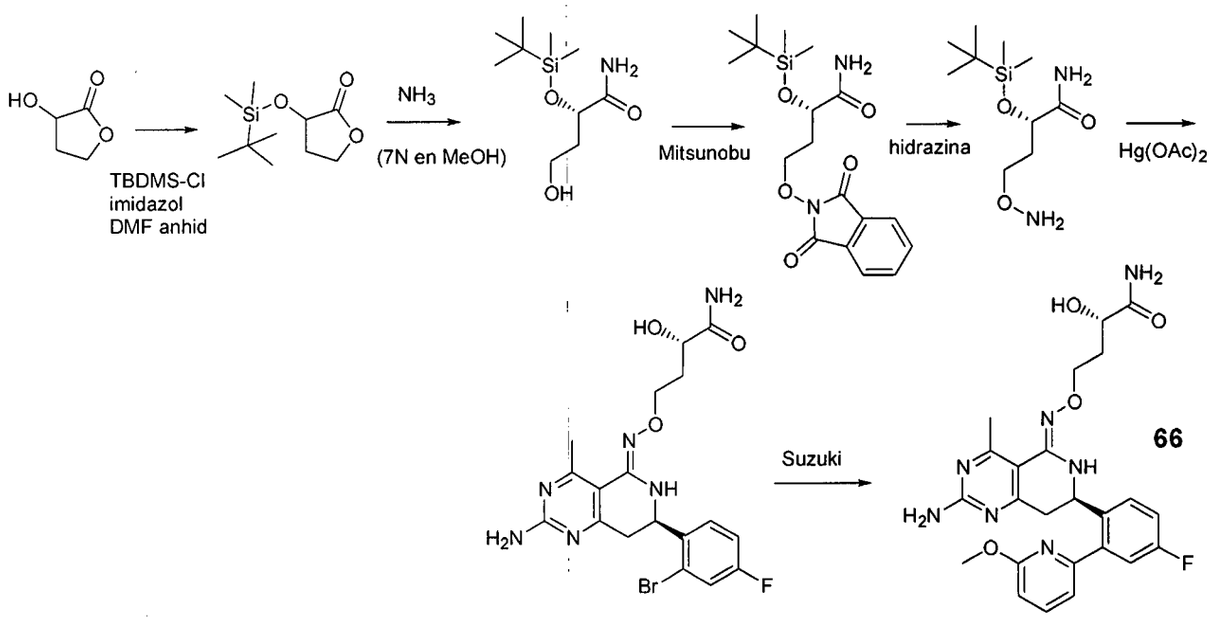
mezcla de reacción se concentró para proveer un aceite claro, que se purificó por cromatografía flash (50% EtOAc-Hexano). El compuesto oleoso translúcido resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml). Se agregó Hidrato de hidrazina (1,47 ml, 19,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El sólido resultante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proveer un aceite claro de *O*-(((1*r*,4*r*)-4-(*ter*-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metil)hidroxilamina (2,5 g, 9,66 mmol). [M+H] cálculo analítico para $C_{13}H_{29}NO_2Si$, 260; experimental, 260.

[00596] A una solución de *O*-(((1*r*,4*r*)-4-(*ter*-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metil)hidroxilamina (530 mg, 2,05 mmol) en anhidrous tolueno (8 ml) se agregó (*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-tiona (0,150 g, 0,41 mmol) y acetato de mercurio (262 mg, 0,82 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100°C durante 1 h. La reacción se dejó enfriar hasta TA y se filtró a través de un taco de Celite, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. El filtrado se concentró para proveer un aceite amarillo-verde, que se purificó por HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Luego de secar las fracciones de HPLC preparativa a 50°C en un evaporador rotativo, el alcohol se formó limpiamente para proveer (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((1*s*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)metil oxima (63 mg, 0,13 mmol). [M+H] cálculo analítico para $C_{21}H_{25}BrFN_5O_2$, 479; experimental, 479.

[00597] A una solución de (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-

5(6*H*)-ona *O*-((1*s*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)metil oxima (63 mg, 0,13 mmol) en DMA se agregó *N*-fenildietanolamino éster del ácido 6-metoxipiridin-2- borónico (157 mg, 0,52 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (10,6 mg, 0,013 mmol), y Na_2CO_3 2N (329 µL, 0,65 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante 5 min luego se calentó en un tubo sellado a 85°C durante 14 h. La reacción se dejó enfriar hasta TA y se filtró a través de un taco de Celite cubierto con Na_2SO_4 anhidro, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. El filtrado se concentró para proveer un residuo marrón que se purificó por HPLC preparativa, eluyendo con TFA/ACN/H_2O. El solvente se eliminó en un evaporador rotativo y la muestra se secó bajo alto vacío para generar (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((1*s*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)metil oxima (10 mg, 0,02 mmol). ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 1,40 - 1,60 (m, 6 H), 1,69 (dd, *J* = 8,08, 4,55 Hz, 2 H), 1,77 - 1,92 (m, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 3,05 - 3,18 (m, 1 H), 3,21 - 3,28 (m, 1 H), 3,83 - 3,96 (m, 6 H), 5,09 (dd, *J* = 8,34, 4,55 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 2 H), 7,58 (dd, *J* = 8,34, 5,81 Hz, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{27}H_{31}FN_6O_3$, 507; experimental, 507.

Ejemplo 68. (*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida (Compuesto 66)



[00598] A una solución de 3-hidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (5 g, 49 mmol) en DMF anhidro (50 ml) se agregó imidazol (6,7 g, 98 mmol) y cloruro de TBDMS (8,1 g, 54 mmol). La reacción se dejó agitar bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La reacción se diluyó con dietil éter y se lavó con HCl 1 N acuoso x 2 luego salmuera x 1. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó al vacío para generar 3-(*ter*-butildimetilsililoxi)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (11 g, 49 mmol) como un aceite claro. [M+H] cálculo analítico para $C_{10}H_{20}O_3Si$, 217; experimental, 217.

[00599] A una solución de 3-(*ter*-butildimetilsililoxi)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (11 g, 49 mmol) en metanol se agregó amoníaco 7 N en metanol (20

ml, 140 mmol). La reacción se agitó en un tubo sellado durante 2 días. El solvente se eliminó al vacío para generar (*S*)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-4-hidroxibutanamida (4,85 g, 20,8 mmol) como un sólido blanco. [M+H] cálculo analítico para $C_{10}H_{23}NO_3Si$, 234; experimental, 234.

[00600] A una solución de (*S*)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-4-hidroxibutanamida (4,85 g, 20,8 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se agregó 2-hidroxiisoindolin-1, 3-diona (5,1 g, 31,2 mmol) y trifenilfosfina (8,2 g, 31,2 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y diisopropil azodicarboxilato (6,0 ml, 31,2 mmol) se agregó lentamente gota a gota con un embudo de incorporación bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró para proveer un aceite claro, que se purificó por cromatografía flash (60% EtOAc-Hexano). El compuesto amarillo pálido resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (60 ml). Se agregó Hidrato de hidrazina (670 µL, 8,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. El sólido resultante se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proveer un aceite amarillo transparente de (*S*)-4-(aminooxi)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)butanamida (1,1 g, 4,4 mmol). [M+H] cálculo analítico para $C_{10}H_{24}N_2O_3Si$, 249; experimental, 249.

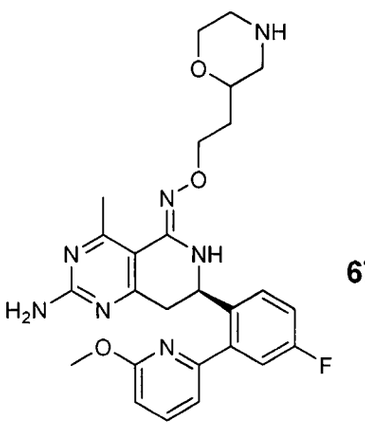
[00601] A una solución de (*S*)-4-(aminooxi)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)butanamida (1 g, 4,1 mmol) en anhidrous tolueno (10 ml) se agregó (*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-tiona (0,300 g, 0,82 mmol) y acetato de mercurio (523 mg, 1,64 mmol). La mezcla resultante se

calentó hasta 100°C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar hasta TA y se filtró a través de un taco de Celite, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. El filtrado se concentró para proveer un aceite amarillo verde, que se purificó por HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Luego de secar las fracciones de HPLC a 50°C en un evaporador rotativo, el alcohol se formó limpiamente para proveer (*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida (51 mg, 0,11 mmol). [M+H] cálculo analítico para $C_{18}H_{20}BrFN_6O_3$, 477; experimental, 477.

[0602] A una solución de (*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida (51 mg, 0,11 mmol) en DMA se agregó *N*-fenildietanolamino éster del ácido 6-metoxipiridin-2- borónico (130 mg, 0,44 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (9 mg, 0,011 mmol), y Na_2CO_3 2N (273 µL, 0,55 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante 5 min luego se calentó en un tubo sellado a 85°C durante 14 h. La reacción se dejó enfriar hasta TA y se filtró a través de un taco de Celite tapado con Na_2SO_4 anhidro, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. El filtrado se concentró para proveer un residuo marrón que se purificó por HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. El solvente se eliminó en un evaporador rotativo y la muestra se secó bajo alto vacío para generar (*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida (12,6 mg, 0,025 mmol). ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 1,76 - 1,93 (m, 1 H), 2,16 - 2,35 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 3,18 (dd, *J* = 16,80, 9,22 Hz, 1 H), 3,32 - 3,42 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 4,10

(dd, *J* = 8,72, 3,16 Hz, 1 H), 4,13 - 4,31 (m, 2 H), 5,07 (dd, *J* = 9,09, 4,04 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,15 - 7,28 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,71 - 7,83 (m, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{24}H_{26}FN_7O_4$, 496; experimental, 496.

Ejemplo 69. (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-(morfolin-2-il)etil oxima (Compuesto 67)

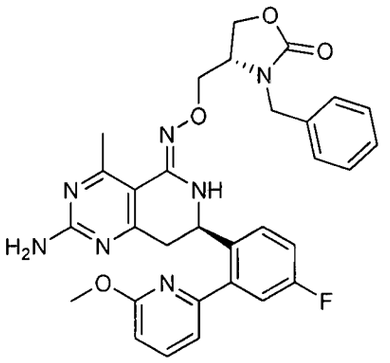


67

[00603] ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 1,75 - 1,92 (m, 1 H), 1,91 - 2,08 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,90 (t, *J* = 11,87 Hz, 1 H), 3,03 - 3,18 (m, 1 H), 3,18 - 3,28 (m, 2 H), 3,32 - 3,42 (m, 2 H), 3,68 - 3,85 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,02 (d, *J* = 12,88 Hz, 1 H), 4,07 - 4,28 (m, 2 H), 5,01 - 5,11 (m, 1 H), 6,81 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,16 - 7,35 (m, 2 H), 7,56 - 7,69 (m, 1 H), 7,78 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{30}FN_7O_3$, 508; experimental, 508.

Ejemplo 70. (*S*)-4-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-

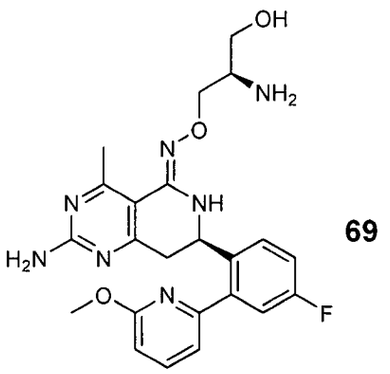
d]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)-3-benciloxazolidin-2-ona (Compuesto 68)



68

[00604] ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2,48 - 2,65 (m, 3 H), 2,97 - 3,16 (m, 1 H), 3,19 - 3,35 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,90 - 3,99 (m, 1 H), 4,00 - 4,16 (m, 2 H), 4,15 - 4,27 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 1 H), 4,72 - 4,86 (m, 1 H), 4,90 (dd, *J* = 10,23, 3,41 Hz, 1 H), 5,47 - 5,63 (m, 1 H), 6,74 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 6,97 - 7,06 (m, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 2 H), 7,20 - 7,26 (m, 5 H), 7,57 - 7,71 (m, 2 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{31}H_{30}FN_7O_4$, 584; experimental, 584.

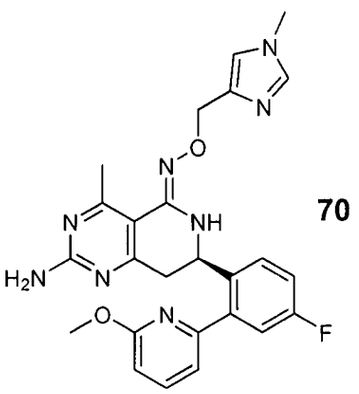
<u>Ejemplo 71.</u> (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2-amino-3-hidroxipropil oxima (Compuesto 69)



69

[00605] ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 2,81 (s, 3 H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 3,69 - 3,78 (m, 1 H), 3,82 (dd, *J* = 11,37, 3,54 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,13 - 4,34 (m, 2 H), 5,03 - 5,10 (m, 1 H), 6,72 - 6,92 (m, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,16 - 7,34 (m, 2 H), 7,63 - 7,75 (m, 1 H), 7,79 (t, *J* = 7,71 Hz, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{23}H_{26}FN_7O_3$, 468; experimental, 468.

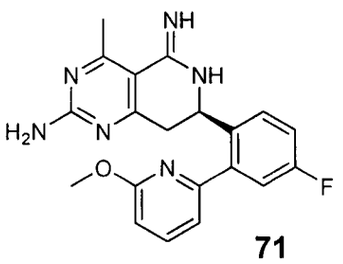
Ejemplo 72. (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil oxima (Compuesto 70)



70

[00606] ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 2,71 (s, 3 H), 3,18 (dd, *J* = 16,80, 9,22 Hz, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 5,06 - 5,11 (m, 3 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,15 - 7,29 (m, 2 H), 7,53 - 7,67 (m, 2 H), 7,67 - 7,85 (m, 1 H), 8,85 (br. s., 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{25}FN_8O_2$, 489; experimental, 489.

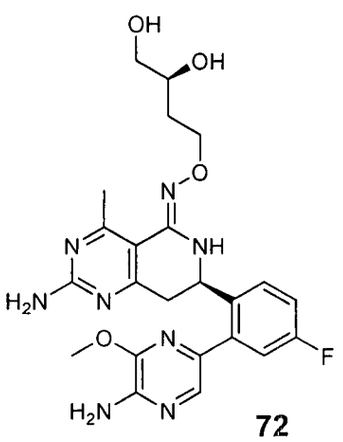
Ejemplo 73. **(*R*)-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-5-imino-4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-amina (Compuesto 71)**



71

[00607] ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 2,56 - 2,66 (m, 3 H), 3,28 (d, *J* = 7,83 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 5,32 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H), 6,75 - 6,86 (m, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 1 H), 7,23 - 7,36 (m, 2 H), 7,72 (t, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 7,74 - 7,84 (m, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{20}H_{19}FN_6O$, 379; experimental, 379.

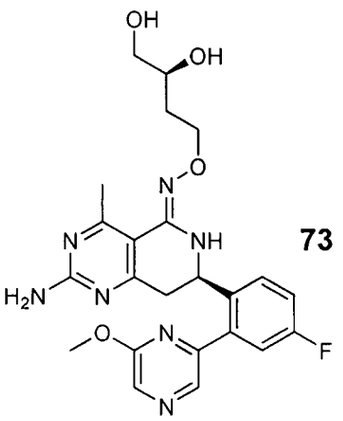
Ejemplo 74. **(*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima (Compuesto 72)**



72

[00608] ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,44 - 1,61 (m, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,86 (dd, *J* = 16,04, 7,45 Hz, 1 H), 3,08 (dd, *J* = 15,92, 4,80 Hz, 1 H), 3,20 - 3,30 (m, 2 H), 3,47 - 3,58 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,96 - 4,07 (m, 2 H), 4,40 - 4,51 (m, 2 H), 4,95 - 5,06 (m, 1 H), 6,22 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 6,78 (s, 2 H), 7,13 - 7,29 (m, 2 H), 7,45 (dd, *J* = 8,46, 5,94 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{23}H_{27}FN_8O_4$, 499; experimental, 499.

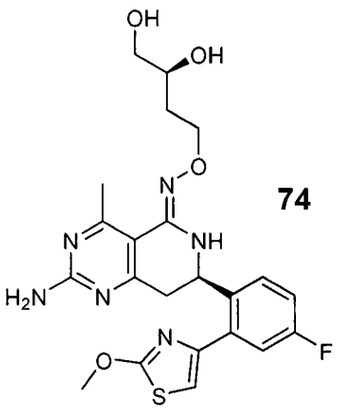
Ejemplo 75. (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima (Compuesto 73)



73

[00609] ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 1,59 - 1,74 (m, 1 H), 1,88 - 2,06 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 3,02 (dd, *J* = 16,29, 9,22 Hz, 1 H), 3,13 - 3,25 (m, 1 H), 3,39 - 3,53 (m, 2 H), 3,67 - 3,78 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 4,06 - 4,24 (m, 2 H), 4,89 - 4,94 (m, 1 H), 7,20 - 7,33 (m, 2 H), 7,63 - 7,74 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{23}H_{26}FN_7O_4$, 484; experimental, 484.

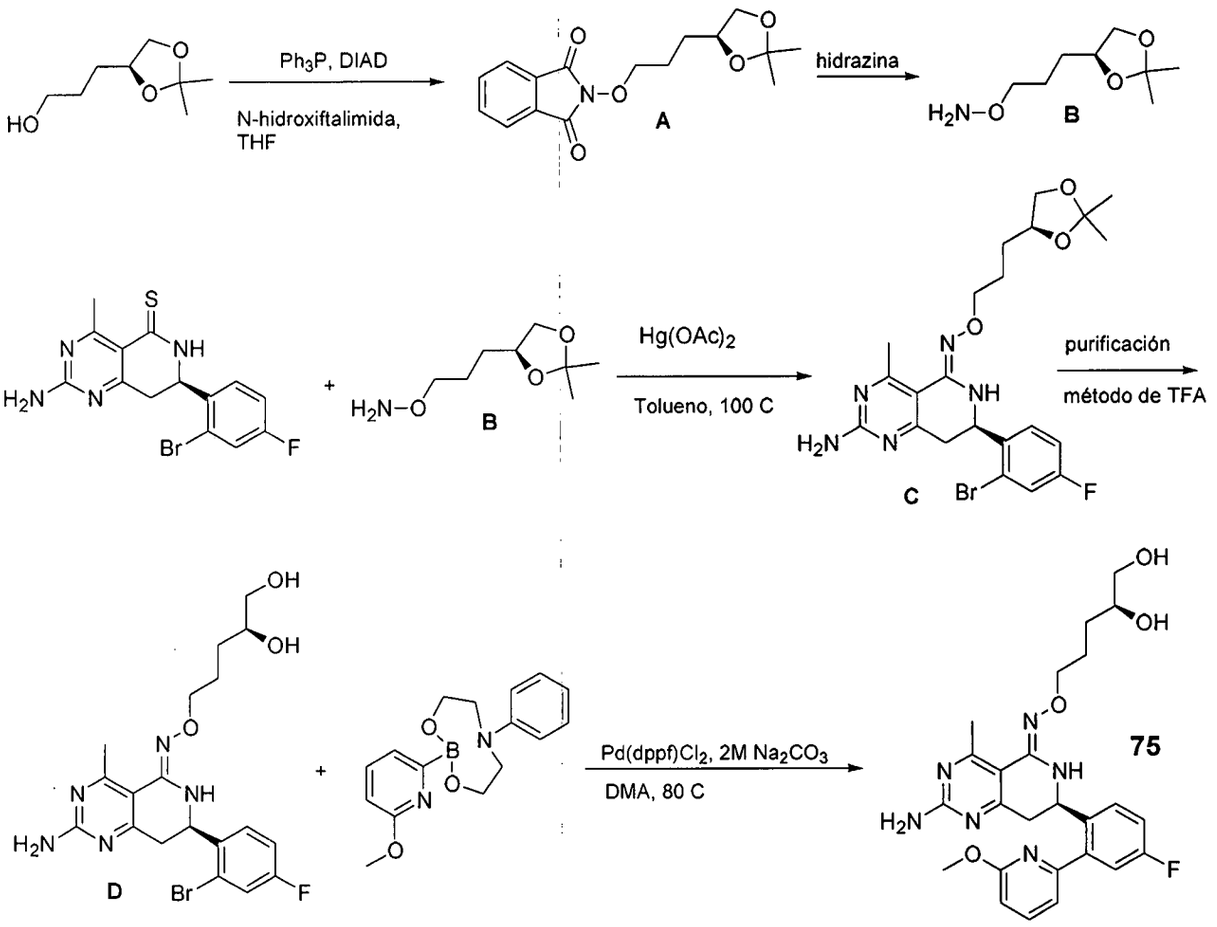
Ejemplo 76. **(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima (Compuesto 74)**



74

[00610] ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ1,61 - 1,75 (m, 1 H), 1,91 - 2,06 (m, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,95 (dd, *J* = 16,17, 8,08 Hz, 1 H), 3,21 (dd, *J* = 16,17, 4,80 Hz, 1 H), 3,40 - 3,53 (m, 2 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 4,11 - 4,22 (m, 2 H), 5,06 (dd, *J* = 7,71, 4,93 Hz, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 7,10 (td, *J* = 8,46, 2,78 Hz, 1 H), 7,22 (dd, *J* = 9,60, 2,78 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 8,72, 5,68 Hz, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{22}H_{25}FN_6O_4S$, 489; experimental, 489.

Ejemplo 77. **Síntesis de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropiridol[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(S)-4,5-dihidroxipentil oxima (Compuesto 75)**



[00611] El compuesto **A** se sintetizó como se indicó con anterioridad, es un aceite, 70,7 % de rendimiento, ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,36 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,71 - 2,01 (m, 4 H), 3,43 - 3,67 (m, 1 H), 4,05 - 4,10 (m, 1 H), 4,16 - 4,31 (m, 3 H), 7,70 - 7,79 (m, 2 H), 7,80 - 7,91 (m, 2 H).

[00612] El compuesto **B** ((S)-O-(3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)propil)hidroxilamina) se sintetizó como se

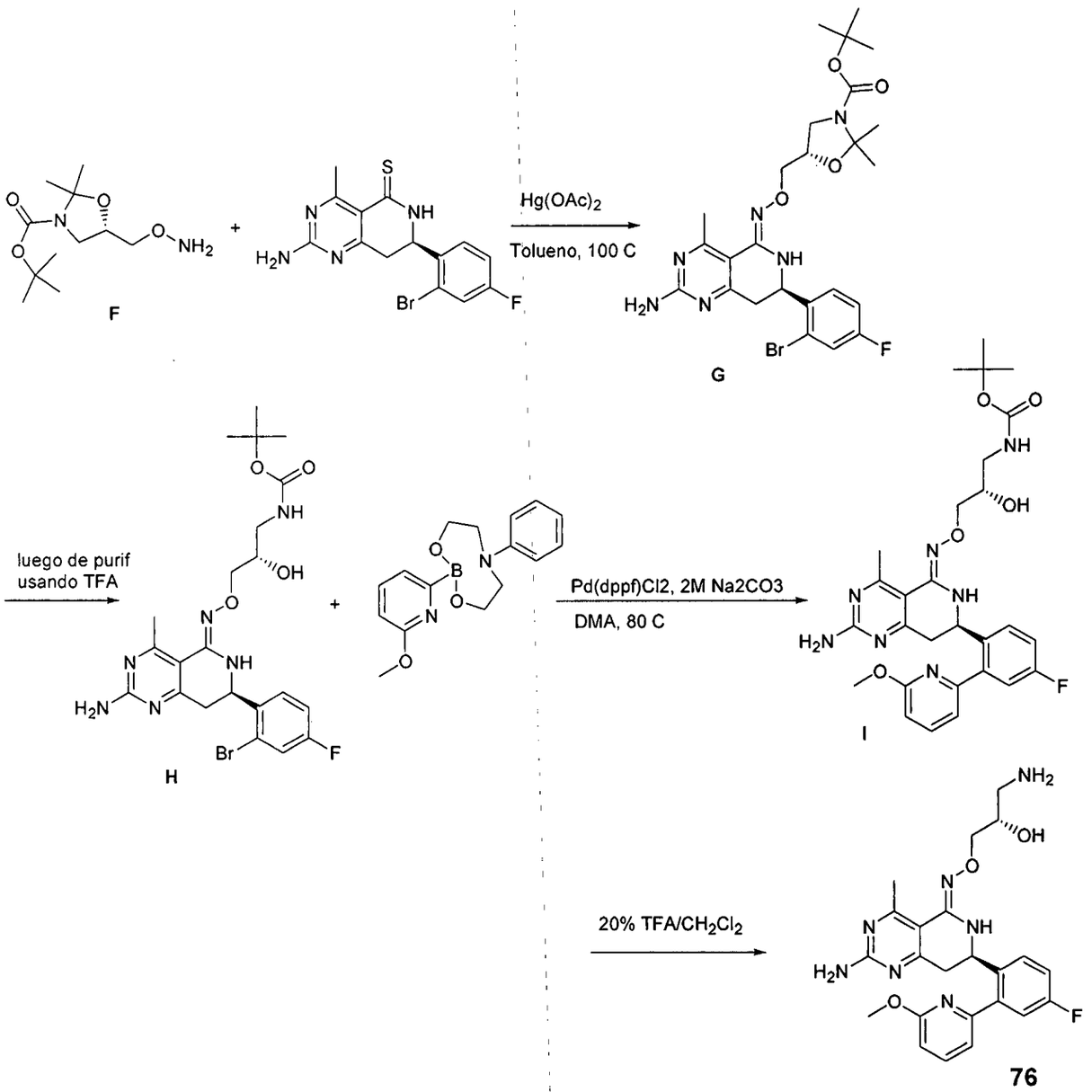
indicó con anterioridad con una química similar, también un aceite, rendimiento cuantitativo, ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,36 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,57 - 1,76 (m, 4 H), 3,50 - 3,55 (m, 1 H), 3,69 (td, *J* = 6,13, 2,65 Hz, 2 H), 4,02 - 4,07 (m, 1 H), 4,07 - 4,16 (m, 1 H), 5,36 (s, 2 H).

[00613] El compuesto **C** también se preparó como se describió con anterioridad. ESI-MS: m/z 508,2 $(M+H)^+$. La purificación por el método de TFA prep. desprotegió el grupo acetonida y dio el compuesto D (55,1 % de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,21 - 1,37 (m, 1 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 1,68 (ddd, *J* = 13,01, 10,11, 5,94 Hz, 1 H), 1,73 - 1,91 (m, 1 H), 2,61 (s, 3 H), 2,87 (dd, *J* = 16,17, 4,29 Hz, 1 H), 3,16 - 3,33 (m, 3 H), 3,35 - 3,50 (m, 1 H), 3,87 - 4,07 (m, 3 H), 4,89 - 5,00 (m, 2 H), 6,91 (br. s., 1 H), 7,14 - 7,26 (m, 3 H), 7,58 (dd, *J* = 8,46, 2,40 Hz, 1 H).

[00614] El acoplamiento de Suzuki del Compuesto **D** con el procedimiento usual suministró el compuesto **75** (19,3 % de rendimiento). ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 - 1,33 (m, 2 H), 1,48 (d, *J* = 4,55 Hz, 1 H), 1,62 (br. s., 1 H), 1,76 (d, *J* = 10,36 Hz, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,80 (dd, *J* = 16,04, 6,95 Hz, 1 H), 2,97 - 3,07 (m, 1 H), 3,18 - 3,29 (m, 2 H), 3,41 (br. s., 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 2 H), 4,40 (br. s., 2 H), 4,97 - 5,15 (m, 1 H), 6,19 - 6,39 (m, 1 H), 6,78 (s, 2 H), 6,85 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 2 H), 7,47 (dd, *J* = 8,46, 5,94 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

Ejemplo 78. (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-

d]pirimidin-5(6H)-ona O-(S)-3-amino-2-hidroxipropil oxima (Compuesto 76)



[00615] Compuesto **F:** ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,26 (s, 9 H), 1,28 (s, 6 H), 3,65-3,74 (m, 2 H), 3,89-3,93 (m, 1H), 4,12 (m, 1 H), 4,28 - 4,41 (m, 1 H), 5,58 (br. s., 2 H).

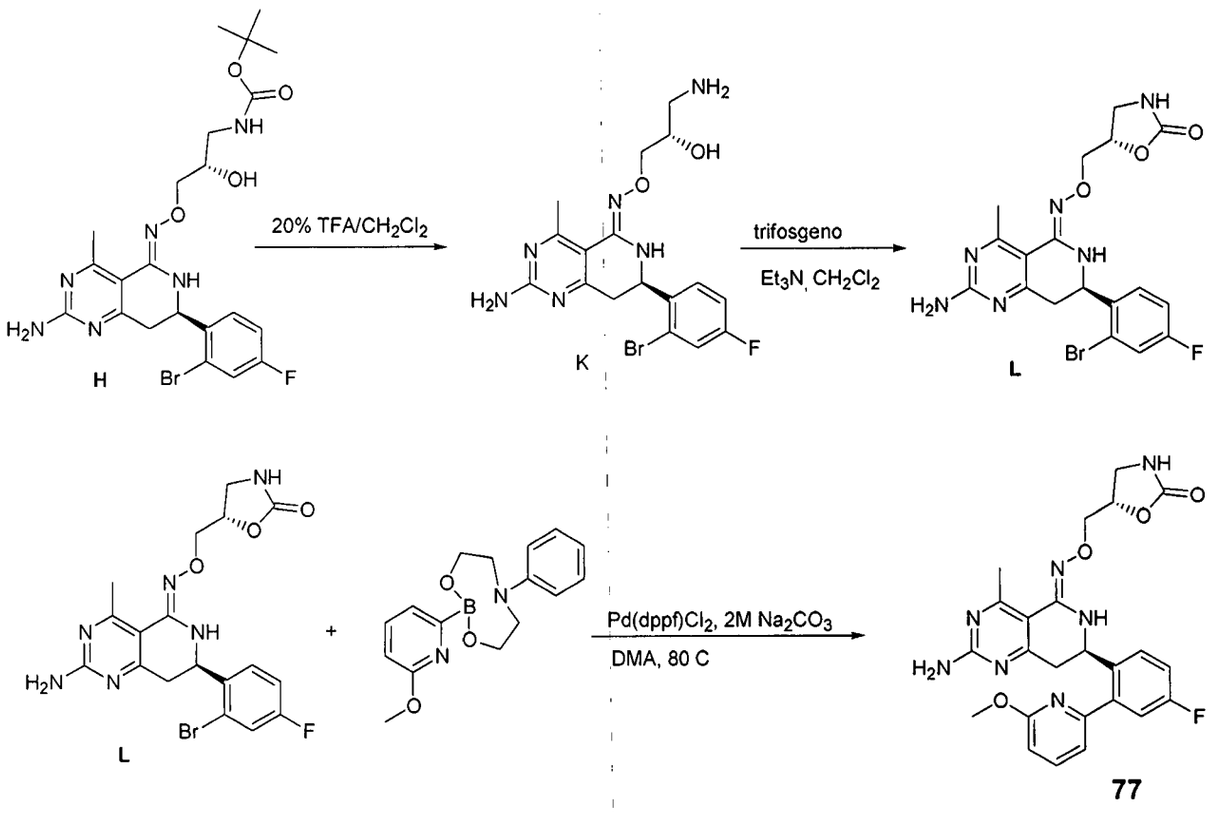
[00616] El compuesto **G** se sintetizó como se indicó con anterioridad. ESI-MS: m/z 579,1 $(M+H)^+$.

[00617] La purificación de **G** por LC/MS gradiente 35-60 % ACN en H_2O con sistema TFA desprotegió el grupo acetonida para dar el compuesto **H** luego del paso de evaporación. ESI-MS: m/z 539,2 $(M+H)^+$, 20,8 % de rendimiento en 2 pasos.

[00618] El acoplamiento de Suzuki de **H** produjo el compuesto **I**. ESI-MS: m/z 568,3 $(M+H)^+$, que luego se desprotegió con 20% TFA en diclorometano durante 45 minutos para dar el producto Compuesto **76**.

[00619] El compuesto **76** se purificó por modo alcalino, gradiente 25-50% ACN en H_2O, 46,1 % de rendimiento. ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,52 (s, 3 H), 2,69 - 2,86 (m, 2 H), 3,05 (d, *J* = 4,55 Hz, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,88 (dd, *J* = 5,81, 3,79 Hz, 2 H), 3,98 (br. s., 2 H), 5,02 (br. s., 1 H), 5,05 (br.s., 2H), 6,59 (d, *J* = 1,77 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,28 (ddd, *J* = 5,68, 2,78, 2,65 Hz, 2 H), 7,52 (dd, *J* = 8,59, 5,81 Hz, 1 H), 7,75 (br. s., 2H), 7,84 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

Ejemplo 79. **(S)-5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona (Compuesto 77)**



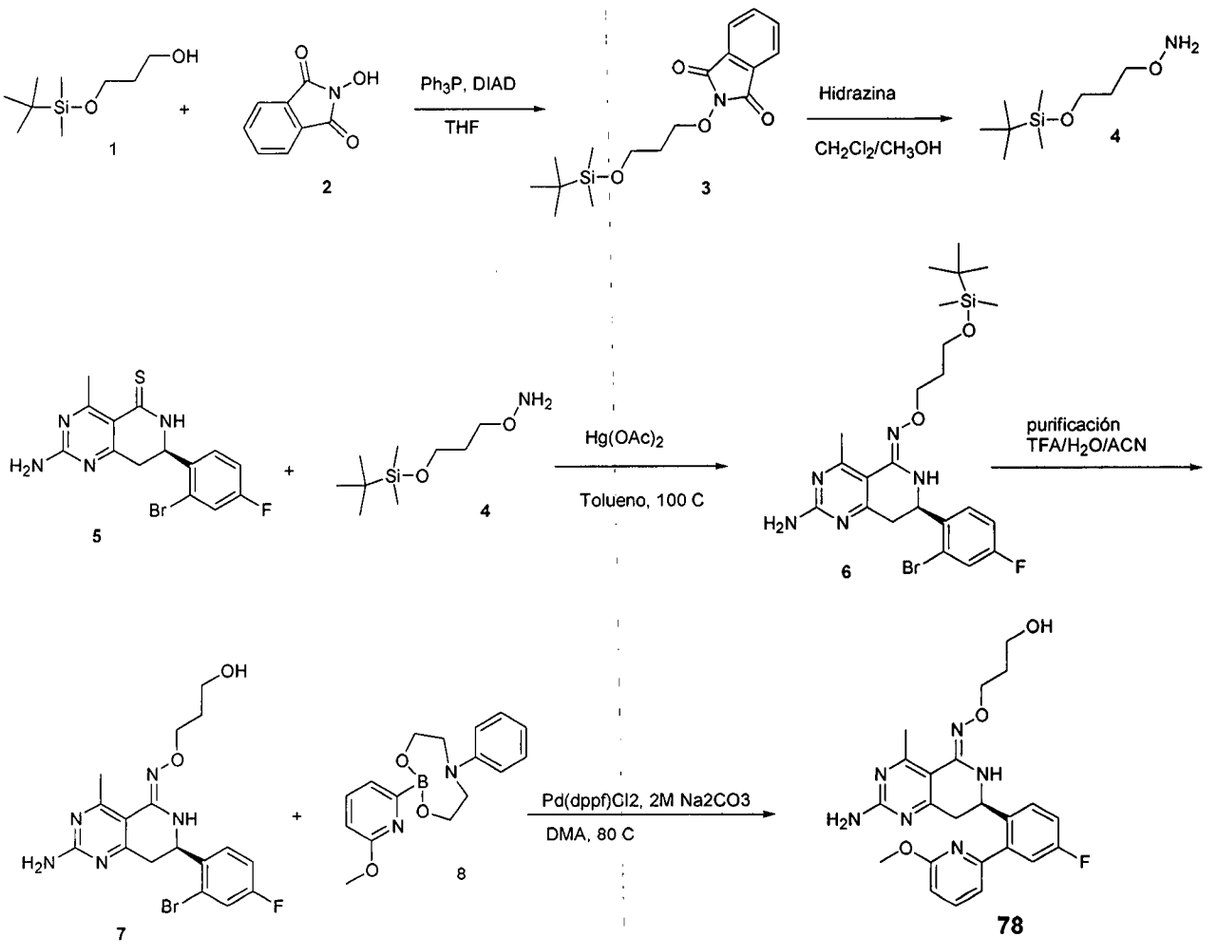
[00620] El compuesto **H** se desprotegió con 20% TFA en diclorometano durante 10 minutos para dar el compuesto K, ESI-MS: m/z 439,1 $(M+H)^+$.

[00621] El compuesto K se hizo reaccionar con trifosgeno, trietilamina en diclorometano como se describió con anterioridad para dar el compuesto L. Se purificó por LC/MS preparativa, gradiente 25-50% ACN en H_2O, 10,6 % de rendimiento, ESI-MS: m/z 439,2 $(M+H)^+$.

[00622] El acoplamiento de Suzuki del Compuesto **K** con el procedimiento normal dio el compuesto 77, 32,7 % de rendimiento. ^1H RNM (400 MHz, MeOD) δ 2,92 (s, 3 H),

3,35-3,40 (m, 1 H), 3,44 - 3,52 (m, 1 H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,63-3,66 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,20 (dd, *J* = 6,44, 4,67 Hz, 2 H), 4,95 (m, 1 H), 5,05 (m, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 7,59 (m, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,46, 7,20 Hz, 1 H).

Ejemplo 80. (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-3-hidroxipropil oxima(Compuesto 78)



[00623] Compuesto **3** preparado por el procedimiento descrito con anterioridad, 78,7 % de rendimiento. ^{1}H RNM

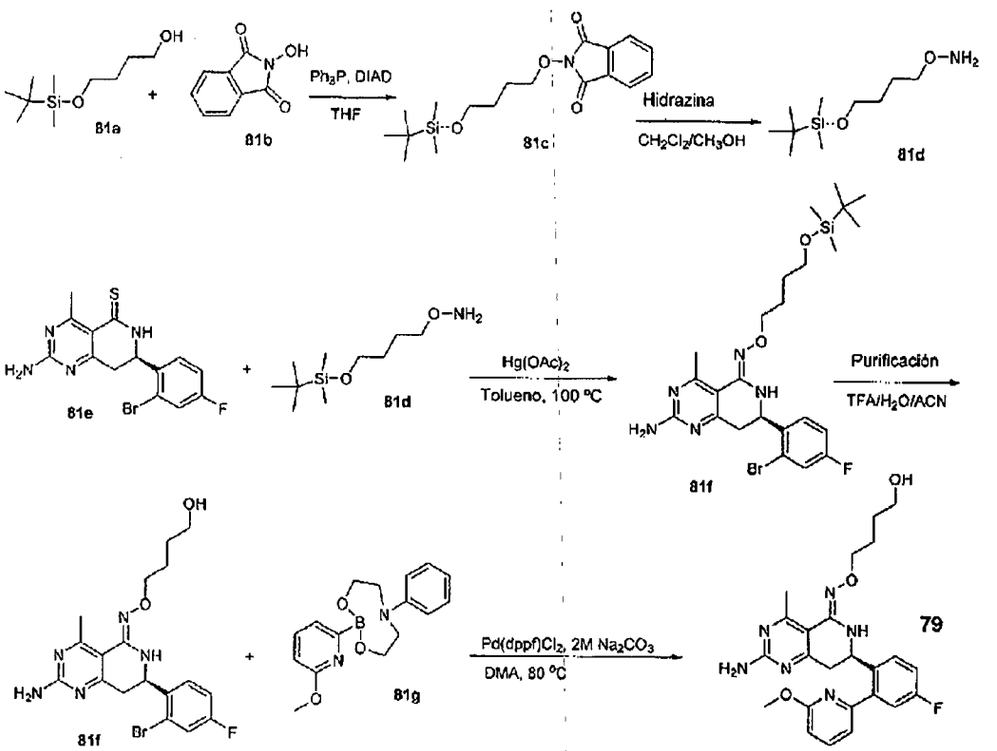
(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,08 (s, 6 H), 0,84 - 0,93 (m, 9 H), 1,99 (s, 2 H), 3,76 - 3,90 (m, 2 H), 4,27 - 4,39 (m, 2 H), 7,70 - 7,78 (m, 2 H), 7,80 - 7,88 (m, 2 H).

[00624] Compuesto **4** preparado por el procedimiento descrito con anterioridad, 93,2 % de rendimiento. 1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,05 - 0,09 (m, 6 H), 0,84 - 0,95 (m, 9 H), 1,73 - 1,86 (m, 2 H), 3,69 (t, *J* = 6,19 Hz, 2 H), 3,75 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 5,34 (s, 2 H).

[00625] Compuesto **6**: ESI-MS: m/z 538,3 $(M+H)^+$. La purificación se realizó por LC/MS preparativa, usando gradiente 50-85% ACN en H_2O con sistema de TFA. Luego de la evaporación se obtuvo el compuesto 7, 42,5 % de rendimiento en 2 pasos, ESI-MS: m/z 424,2 $(M+H)^+$.

[00626] Compuesto **78**, purificación por LC/MS usando modo alcalino, gradiente 40-60% ACN en H_2O, 45,9% de rendimiento. ^1H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,77 (quin, *J* = 6,44 Hz, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,82 (dd, *J* = 16,29, 7,20 Hz, 1 H), 3,04 (dd, *J* = 16,17, 5,05 Hz, 1 H), 3,42 - 3,54 (m, 2 H), 3,86 (s, 3H), 3,91 - 4,04 (m, 2 H), 4,97 - 5,13 (m, 1 H), 6,37 (br. s., 1 H), 6,85 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 6,90 (br. S.,2H), 7,19 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 2 H), 7,47 (dd, *J* = 8,46, 5,94 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

Ejemplo 81. (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-4-hidroxibutil oxima YR154312Z (Compuesto 79)



[00627] Compuesto 81c preparado por el procedimiento descrito con anterioridad, 88,0 % de rendimiento. 1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,03 - 0,07 (m, 6 H), 0,82 - 0,96 (m, 9 H), 1,74 (d, *J* = 8,84 Hz, 2 H), 1,86 (d, *J* = 8,34 Hz, 2 H), 3,69 (t, *J* = 6,19 Hz, 2 H), 4,24 (t, *J* =

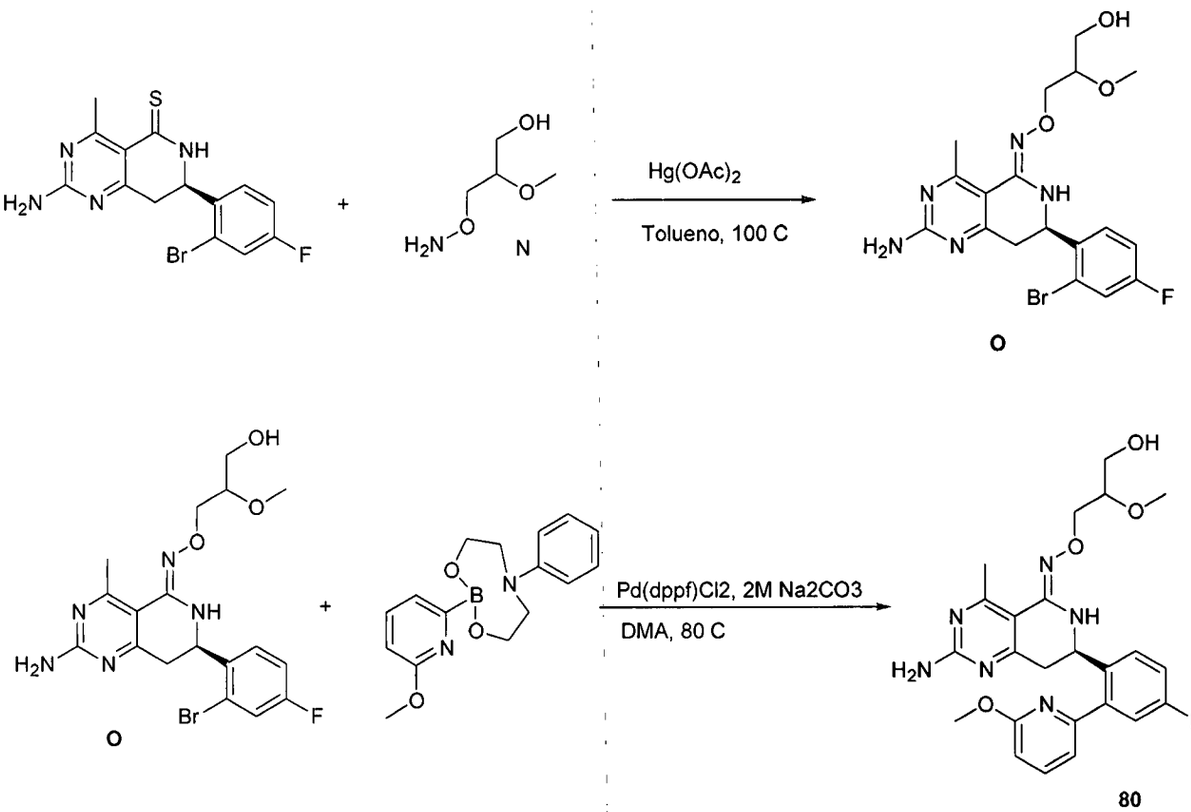
6,57 Hz, 2 H), 7,75 (dd, *J* = 5,56, 3,03 Hz, 2 H), 7,80 - 7,87 (m, 2 H).

[00628] Compuesto 81d preparado por el procedimiento descrito con anterioridad, 94,5 % de rendimiento. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,060 (s, 6H), 0,85 - 0,94 (m, 9 H), 1,51 - 1,59 (m, 3 H), 1,59 - 1,69 (m, 2 H), 3,63 (t, *J* = 6,32 Hz, 2 H), 3,65 - 3,72 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H).

[00629] Compuesto 81f preparado por el procedimiento descrito con anterioridad. ESI-MS: m/z 554,3 $(M+H)^+$. La purificación por LC/MS usando el sistema de TFA de gradiente 60-90 % ACN/H_2O desprotegió el grupo TBDMS para dar el compuesto 15, 22,2 % de rendimiento en 2 pasos. ESI-MS: m/z 438,1 $(M+H)^+$.

[00630] Compuesto **79** preparado por el procedimiento descrito con anterioridad. El producto se purificó por el modo alcalino, gradiente 35-65% ACN/H_2O, 19,2 % de rendimiento. ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,37 - 1,56 (m, 2 H), 1,56 - 1,74 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,81 (dd, *J* = 16,04, 7,20 Hz, 1 H), 3,03 (dd, *J* = 16,17, 5,05 Hz, 1 H), 3,40 (t, *J* = 6,44 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3H), 3,88 - 3,98 (m, 2 H), 5,05 (br. s., 1 H), 6,31 (br. s., 1 H), 6,85 (d, *J* = 8,34 Hz, 3 H), 7,19 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,22 - 7,32 (m, 2 H), 7,47 (dd, *J* = 8,46, 5,94 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

Ejemplo 82. (7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-3-hidroxi-2-metoxipropil oxima (Compuesto 80)



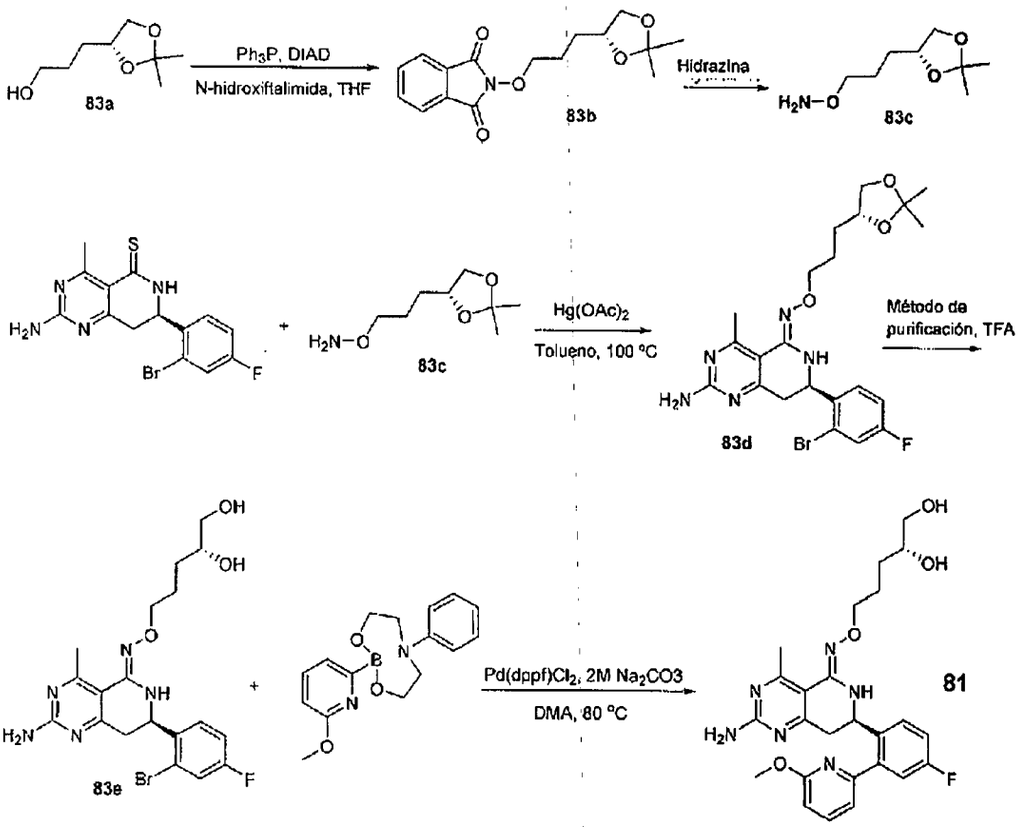
[00631] Compuesto **N**: ESI-MS: m/z 122,0 $(M+H)^+$. ^1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,33 (s, 3 H), 3,40 - 3,46 (m, 3 H), 3,67 - 3,75 (m, 1 H), 3,75 - 3,83 (m, 1 H), 4,07 (m, 1H), 5,52 (br. s., 2 H).

[00632] Compuesto **O**: purificado por LC/MS preparativa, gradiente 25-55% ACN en H_2O, 4,9 % de rendimiento, ESI-MS: m/z 454,3 $(M+H)^+$.

[00633] Compuesto **80**: purificado por LC/MS preparativa, modo alcalino, gradiente 30-70% ACN en H_2O, 16,1 % de rendimiento. ^1H RNM (400 MHz, MeOD) δ 2,61 (s, 3 H),

2,89 - 3,05 (m, 1 H), 3,07 - 3,21 (m, 1 H), 3,34 (d, *J* = 2,02 Hz, 3 H), 3,37 - 3,50 (m, 2 H), 3,61 - 3,75 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,92 - 4,01 (m, 1 H), 4,01 - 4,09 (m, 2 H), 4,93 - 5,03 (m, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 2 H), 7,64 (dd, *J* = 8,46, 5,68 Hz, 1 H), 7,75 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H).

Ejemplo 83. (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(R)-4,5-dihidroxipentil oxima 81(Compuesto 81)



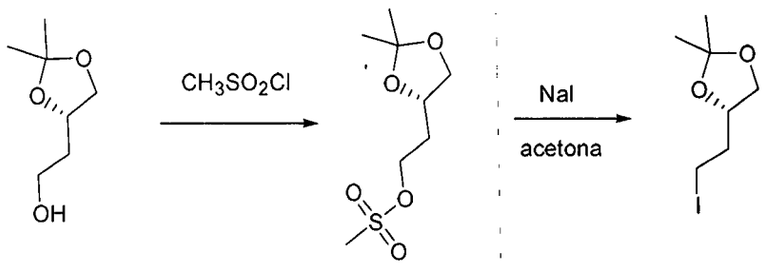
[00634] Compuesto 83b preparado por un procedimiento descrito con anterioridad. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,36 (s, 3 H), 1,39 - 1,45 (s, 3 H), 1,73 - 2,00 (m, 4 H), 2,05 (s, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 4,04 - 4,14 (m, 1 H), 4,14 - 4,21 (m, 1 H), 4,21 - 4,33 (m, 2 H), 7,72 - 7,79 (m, 2 H), 7,81 - 7,87 (m, 2 H).

[00635] Compuesto 83c preparado por un procedimiento descrito con anterioridad, 88,2 % de rendimiento en 2 pasos. 1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1,36 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,59 - 1,78 (m, 4 H), 3,50 - 3,55 (m, 1 H), 3,69 (td, *J* = 6,25, 2,40 Hz, 2 H), 4,01 - 4,07 (m, 1 H), 4,11 (dd, *J* = 7,07, 5,56 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H).

[00636] Compuesto 83d: ESI-MS: m/z 508,3 (M+H)+. La purificación por LC/MS usando gradiente 40-60 % ACN en H2O (TFA método) dio el compuesto 5, ESI-MS: m/z 468,1 $(M+H)^+$, 24,1 % de rendimiento en 2 pasos.

[00637] Compuesto **81**, la purificación se realizó tanto por el modo alcalino y modo ácido, 21,6 % de rendimiento, ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 1,35 - 1,52 (m, 1 H), 1,59 (dt, *J* = 10,04, 4,07 Hz, 1 H), 1,74 (ddd, *J* = 13,71, 10,04, 6,06 Hz, 1 H), 1,82 - 2,08 (m, 1 H), 3,14 (dd, *J* = 16,67, 8,84 Hz, 1 H), 3,28-3,35 (m, *J* = 4,55 Hz, 1 H), 3,38 - 3,49 (m, 2 H), 3,54 - 3,68 (m, 1 H), 3,84 - 3,97 (s, 3 H), 4,06 (t, *J* = 6,44 Hz, 2 H), 5,08 (dd, *J* = 8,84, 4,29 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 2 H), 7,62 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

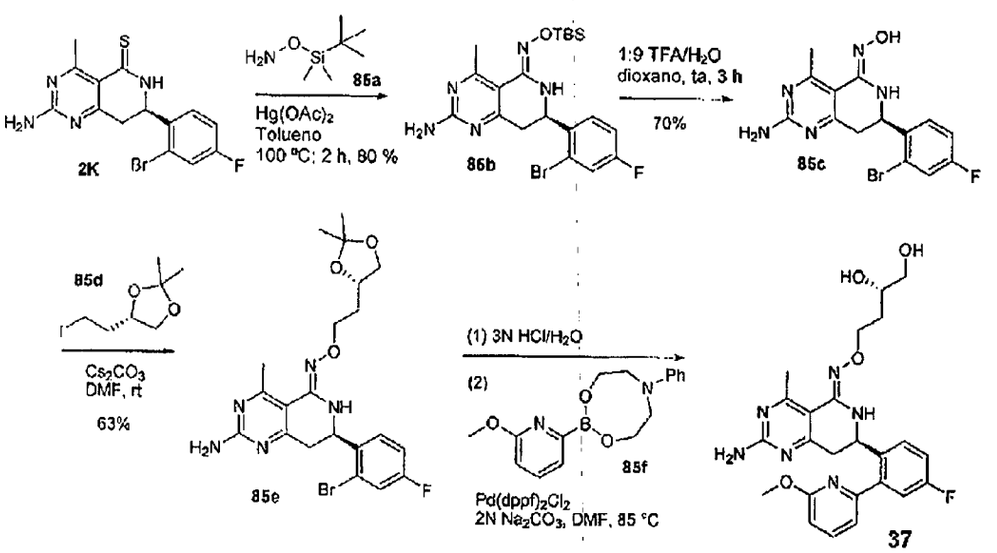
Ejemplo 84. **(*S*)-4-(2-yodoetil)-2,2-dimetil-1, 3-dioxolano**



[00638] A una solución de (*S*)-2-(2, 2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etanol (1,58 ml, 10,0 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se agregó DMAP (120 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (2,08 ml, 15,0 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y cloruro de metansulfonilo (12,0 mmol, 0,928 ml) se agregó lentamente gota a gota bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h (monitoreada por TLC, 1:2 EtOAc-Hexanos). Se agregó solución saturada de NH_4Cl (20 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proveer un aceite amarillo, que se disolvió en acetona anhidra (25 ml), seguido de la incorporación de NaI (7,5 g, 50 mmol). La mezcla de reacción se reflujó durante 2 h (monitoreada por TLC, 1:4 EtOAc-Hexanos), se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agregó agua (50 ml). La extracción con acetato de etilo, el lavado de las fases orgánicas combinadas con salmuera, secando sobre Na_2SO_4 anhidro, filtración y concentración dio un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía flash (25% EtOAC-Hexano) para generar el compuesto del título, (*S*)-4-(2-yodoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (0,82 g, 32% en dos pasos) como un aceite claro. ^1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,36 (s, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,99 -

1,16 (m, 2 H), 3,25 (dd, *J* = 18,19, 8,84 Hz, 2 H), 3,58 (t, *J* = 7,20 Hz,1 H), 4,03 - 4,13 (m, 1 H), 4,13 - 4,24 (m, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_7H_{14}IO_2$, 257,00; experimental 257,08.

Ejemplo 85. Síntesis de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(S)-3,4-dihidroxibutil oxima (Compuesto 37)



[00639] El compuesto **2K** se preparó como se describió con anterioridad. Una mezcla de (*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (**2K**, 366 mg, 1,0 mmol), *O*-(*ter*-butildimetilsilil)hidroxilamina (**5A**, 588 mg, 4,0 mmol), $Hg(OAc)_2$ (640 mg, 2,0 mmol) y tolueno (5 ml) se calentó a 100 °C durante 2h. La mezcla se enfrió hasta temperatura

388

ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo oleoso resultante se trituró con metanol anhidro para generar, luego de filtrar y secar, (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona *O*-*ter*-butildimetilsililoxima (384 mg, 80%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,22 (s, 3 H), 0,23 (s, 3 H) 0,97 (s, 9 H) 2,70 (s, 3 H) 2,91 (dd, *J* = 16,42, 8,08 Hz, 1 H) 3,19 (ddd, *J* = 16,36, 4,86, 1,26 Hz, 1 H) 4,99 (ddd, *J* = 7,77, 5,12, 2,02 Hz, 1 H) 7,05 (td, *J* = 8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J* = 8,08, 2,78 Hz, 1 H) 7,39 (dd, *J* = 8,72, 5,94 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{20}H_{28}BrFN_5OSi$, 480,12.; experimental 480,30.

[00640] A una solución de (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona *O*-*ter*-butildimetilsililoxima (**5B**, 384 mg, 0,8 mmol) en dioxano (2 ml) se agregó 1:9 TFA-H_2O y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. El sólido resultante se filtró y se lavó con dioxano, luego se secó para generar (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima (**5C**, 206 mg, 70%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 2,83 (dd, *J* = 15,92, 4,55 Hz, 1 H) 3,17 (dd, *J* = 16,04, 5,94 Hz, 1 H) 4,90 (q, *J* = 4,97 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 7,21 - 7,23 (m, 1 H) 7,57 (ddd, *J* = 8,34, 1,64, 1,39 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{14}H_{14}BrFN_5O$, 366,03; experimental 366,20.

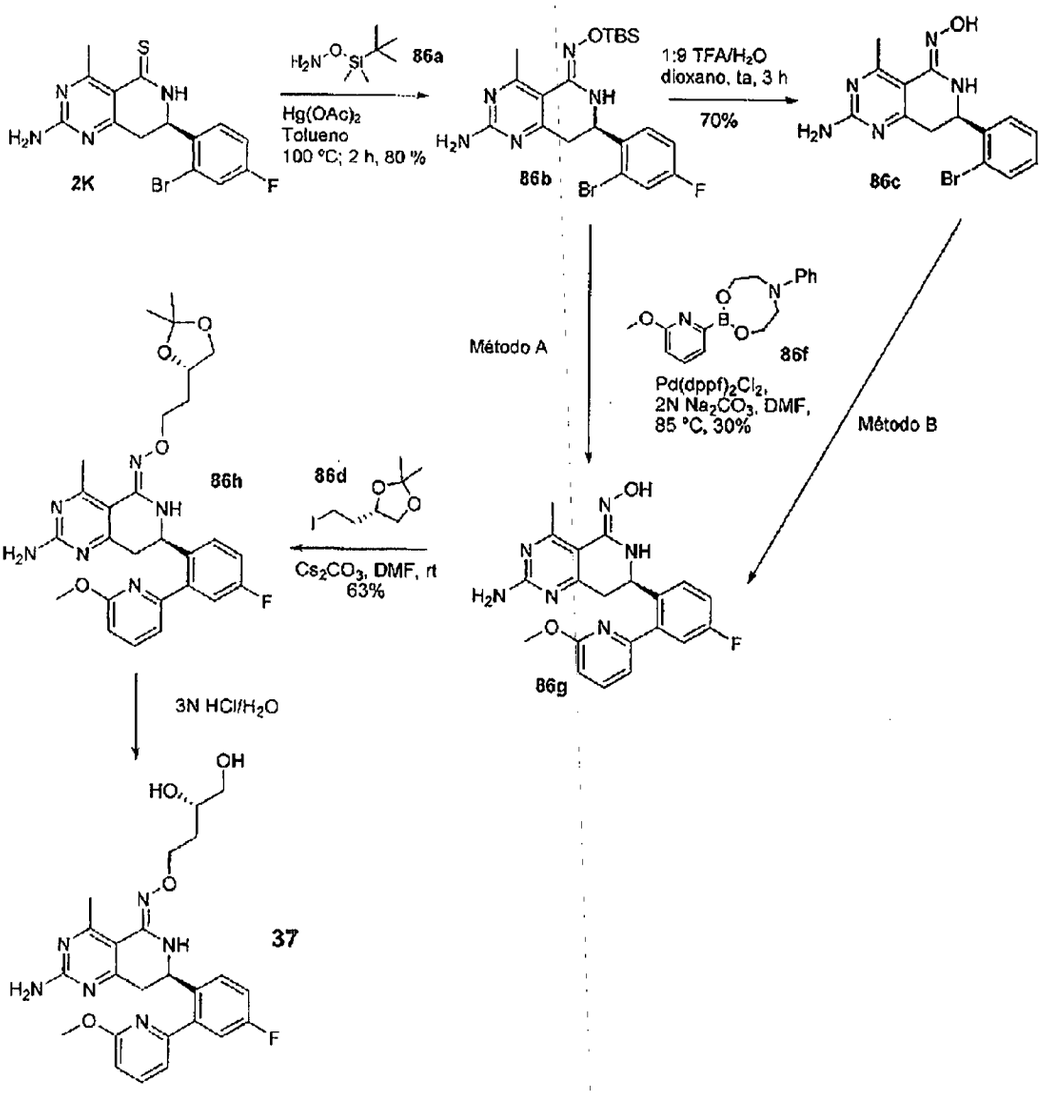
[00641] A una solución de (*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima (**5C**, 9,2 mg, 0,025 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se agregó Cs_2CO_3 (12,2 mg, 0,0375 mmol) y la

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se agregó (*S*)-4-(2-yodoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**5D**, 7,68 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente. La LCMS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado y el sólido resultante se filtró y se enjuagó con agua fría. El secado produjo (*R,Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona *O*-2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil oxima (7,8 mg, 63%) como un sólido marrón claro. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,35 (s, 3 H) 1,41 (s, 3 H) 2,02 (qd, *J* = 6,32, 3,03 Hz, 2 H) 2,75 (s, 3 H) 2,94 (dd, *J* = 16,42, 8,84 Hz, 1 H) 3,17 (dd, *J* = 16,42, 4,55 Hz, 1 H) 3,59 (dd, *J* = 8,08, 7,07 Hz, 1 H) 4,09 (dd, *J* = 8,08, 6,06 Hz, 1 H) 4,17 - 4,28 (m, 3 H) 4,98 (ddd, *J* = 8,72, 4,55, 1,64 Hz, 1 H) 7,07 (td, *J* = 8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,34 (dd, *J* = 8,08, 2,78 Hz, 1 H) 7,43 (dd, *J* = 8,72, 5,94 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{21}H_{27}BrFN_5O_3$, 495,11; experimental 495,30.

[00642] A una solución de (*R,Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona *O*-2-((*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil oxima (85e, 1 g, 2 mmol) en HCl ac. 3N (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La LCMS muestra el consumo completo del material de partida. El sólido resultante se filtró, se lavó con 1N HCL, y se secó para generar (*R,Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima (85e desprotegido, 603 mg, 65%) como un sólido blancuzco. MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{18}H_{22}BrFN_5O_3$, 454,08; experimental 454,02.

[00643] Una mezcla de (*R,Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima (85e desprotegido, 480 mg, 1,05 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (1,57 g, 5,25 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,086g, 0,1 mmol), y Na_2CO_3 2N (2,64 ml, 5,25 mmol) en DMAc (5 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 85 °C hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para generar un aceite marrón, que se purificó por LCMS Preparativa (NH_4HCO_3/ACN/H_2O) para generar (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima (Compuesto **37**, 375 mg, 73%) como sólido marrón claro. 1H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,43 - 1,55 (m, 1 H) 1,66 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,11 - 3,44 (m, 1 H) 3,17 - 3,24 (m, 1 H) 3,27 - 3,33 (m, 1 H) 3,48 - 3,56 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,89 - 4,01 (m, 2 H) 4,68 (ddd, *J* = 10,23, 3,03, 2,91 Hz, 1 H) 6,53 (dd, *J* = 8,34, 2,53 Hz, 1 H) 6,81 (dd, *J* = 7,33, 2,53 Hz, 1 H) 6,90 (dt, *J* = 9,28, 2,68 Hz, 1 H) 6,96 (td, *J* = 8,40, 2,65 Hz, 1 H) 7,38 - 7,43 (m, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{24}H_{28}FN_6O_4$, 483,21; experimental 483,00.

Ejemplo 86. Síntesis de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(S)-3,4-dihidroxibutil oxima (Compuesto 37)



[00644] El compuesto 86b se preparó como se describe en el Ejemplo 85 anterior. El acoplamiento de 86f a 86b se preparó tanto por el Método A y el Método B.

[00645] **Método A:** Una mezcla de (*R,Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona *O-ter*-butildimetilsililoxima (86b, 47,9 mg, 0,1 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (86f, 149 mg, 0,5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8,12 mg, 0,01 mmol), y Na_2CO_3 2N (0,25 ml, 0,5 mmol) en DMAc (3 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 85 °C hasta la mañana siguiente. La LCMS mostró el consumo del material de Partida y formación de (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona *O-ter*-butildimetilsilil oxima (86g o 61). ([M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{34}BrFN_6O_2Si$, 509,24; experimental 509,40).

[00646] La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para generar un aceite marrón, que se purificó por HPLC preparativa. Durante esta purificación, el grupo protector *ter*-butildimetilsililo se separó también, produciendo de este modo (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima (37, 11,8 mg, 30%) como un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,78 (s, 3 H) 3,14 - 3,31 (m, 1H) 3,43 - 3,46 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 5,08 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,05 (d, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 7,18 (d, *J* = 8,84, 2 H) 7,70 (t, *J* = 7,71, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{20}H_{20}FN_6O_2$, 395,16; experimental 395,20.

[00647] **Método B:** (*R,Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima

(Compuesto 86c) se preparó como se describe en el Ejemplo 85 anterior. Una mezcla de 86c (36,5 mg, 0,1 mmol y 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (86f, 149 mg, 0,5 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (8,12 mg, 0,01 mmol), y 2N Na_2CO_3 (0,25 ml, 0,5 mmol) en DMAc (3 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 85 °C hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para generar un aceite marrón que se purificó por HPLC preparativa para generar (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima (86 g o 61, 13,2 mg, 33%) como un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,78 (s, 3 H) 3,14 - 3,31 (m, 1H) 3,43 - 3,46 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 5,08 (d, *J* = 7,58 Hz, 1 H) 6,78 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,05 (d, *J* = 7,07 Hz, 2 H) 7,18 (d, *J* = 8,84, 2 H) 7,70 (t, *J* = 7,71, 1 H). MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{20}H_{20}FN_6O_2$, 395,16; experimental 395,20.

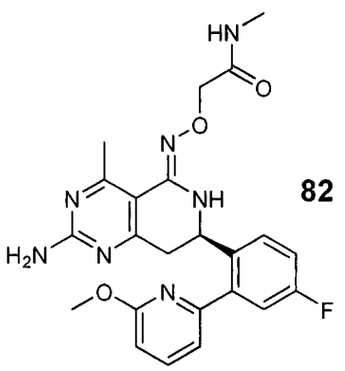
[00648] A una solución de (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima (86g **o Compuesto 61**, 10,0 mg, 0,025 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se agregó Cs_2CO_3 (12,2 mg, 0,0375 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, (*S*)-4-(2-yodoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (86d, 7,68 mg, 0,03 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente. La LCMS mostró el consumo completo del material de Partida. La mezcla de reacción se vertió en hielo triturado y el sólido resultante se filtró, se enjuagó con agua fría, y se secó para generar (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona *O*-2-

((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil oxima (86h, 8,2 mg, 63%) como un sólido marrón claro. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,33 (s, 3 H) 1,39 (s, 3 H) 1,91 - 2,01 (m, 4 H) 2,72 (s, 3 H) 3,07 (dd, *J* = 16,55, 10,48 Hz, 1 H) 3,26 (dd, *J* = 17,05, 4,93 Hz, 1 H) 3,55 (dd, *J* = 7,96, 7,20 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 4,05 (dd, *J* = 7,96, 5,94 Hz, 1 H) 4,10 - 4,21 (m, 3 H) 4,89 (dd, *J* = 10,61, 3,79 Hz, 1 H) 6,74 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J* = 8,08 Hz, 1 H) 7,11 - 7,22 (m, 2 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H)MS (ES) [M+H] cálculo analítico para $C_{27}H_{32}FN_6O_4$, 523,24; experimental 523,50.

[00649] La desprotección de 86h se logró por tratamiento con HCl diluido como se describe en el Ejemplo 85 para generar el Compuesto **37**.

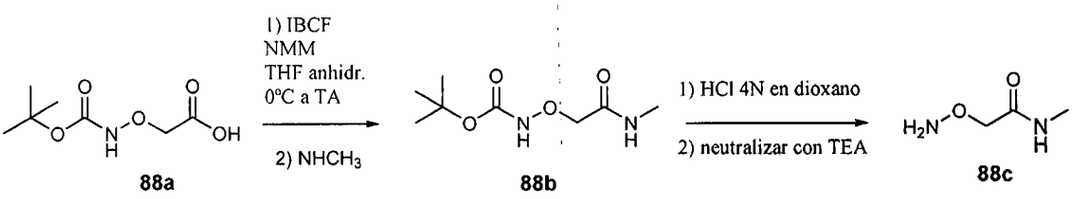
Ejemplo 87.

(*R*,*Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metilacetamida (Compuesto 82)



82

A. Síntesis de 2-(aminooxi)-N-metilacetamida (87c)



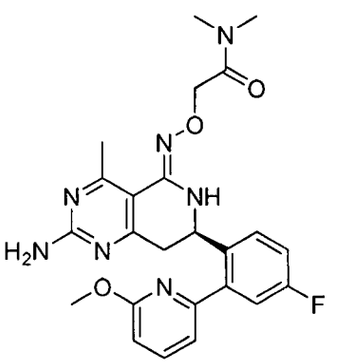
[00650] Una solución de ácido 2-(*ter*-butoxicarbonilaminooxi)acético (**87a**, 1 g, 5,23 mmol) en THF anhidro se congeló en un baño de hielo y *N*-metilmorfolina (863 µl, 7,85 mmol) y cloroformiato de isobutilo (746 µl, 5,75 mmol) se agregaron en forma secuencial. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de N_2 durante 20 min. Una solución al 33% en peso de metanamina en etanol (1,3 ml, 10,46 mmol) se agregó a la reacción que se dejó entibiar en forma consecutiva to hasta la temperatura ambiente con agitación hasta la mañana siguiente. El THF se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con H_2O x 2 y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El acetato de etilo se eliminó al vacío para producir *ter*-butil 2-(metilamino)-2-oxoetoxicarbamato (**87b**, 775 mg, 3,80 mmol).

[00651] A una emulsión de *ter*-butil 2-(metilamino)-2-oxoetoxicarbamato (**87c**, 775 mg, 3,80 mmol) en dioxano anhidro se agregó HCl 4N en dioxano (3 ml, 12 mmol). La reacción se dejó agitar hasta la temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2 durante 5h. La reacción se liofilizó y el residuo se absorbió en 20% trietilamina en acetato de etilo para neutralizar la sal de HCl. La emulsión se agitó durante 1h y los solventes se eliminaron al vacío para producir una mezcla de 2-(aminooxi)-*N*-metilacetamida (**87c**) y sal de clorhidrato de trietilamonio.

B. Preparación del Compuesto 82

[00652] El compuesto del título **82** se preparó por un procedimiento análogo al del Ejemplo 68, el acoplamiento de 2-(aminooxi)-*N*-metilacetamida (**87c**) fue a través de $Hg(OAc)_2$. ^1H RNM (400 MHz, MeOD) δ 2,75 (s, 3 H), 2,76 (s, 3 H), 3,19 (dd, *J* = 16,67, 9,35 Hz, 1 H), 3,41 (dd, *J* = 16,80, 4,17 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,47 (s, 2 H), 5,06 (dd, *J* = 9,35, 4,04 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 2 H), 7,71 (dd, *J* = 8,84, 5,56 Hz, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{23}H_{24}FN_7O_3$, 466; experimental, 466.

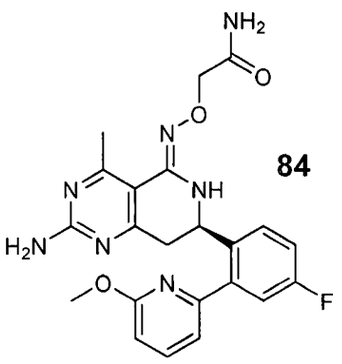
Ejemplo 88. (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto 83)



83

[00653] El compuesto del título **83** se preparó por un procedimiento análogo al del Ejemplo 88 excepto que se usó dimetilamina. ^1H RNM (400 MHz, METANOL-d_4) δ 2,74 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,10 - 3,24 (m, 1H), 3,35 - 3,45 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,69 - 4,81 (m, 2H), 5,06 (dd, *J* = 9,35, 4,04 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,72, 5,68 Hz, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 1H). [M+H] cálculo analítico para $C_{24}H_{26}FN_7O_3$, 480; experimental 480.

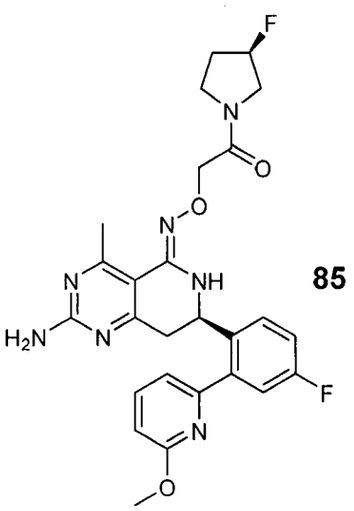
Ejemplo 89. *R,Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)acetamida (Compuesto 84)



84

[0654] El compuesto del título **84** se preparó por un procedimiento análogo al del Ejemplo 87 excepto que se usó dimetilamina. ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 2,73 (s, 3 H), 3,09 - 3,23 (m, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,46 (s, 2 H), 5,01 - 5,12 (m, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,16 - 7,28 (m, 2 H), 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{22}H_{22}FN_7O_3$, 452; experimental, 452.

Ejemplo 90. 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-iliden) aminooxi)-1-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il) etanona (Compuesto 85)

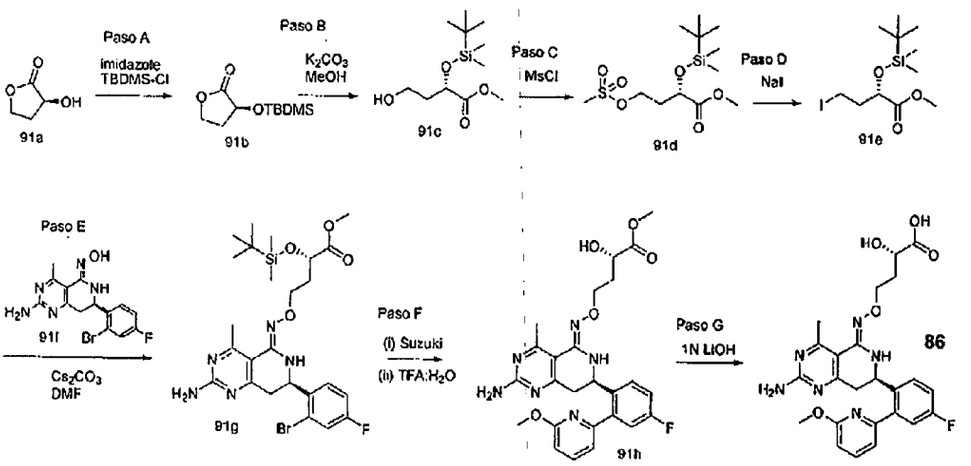


85

[00655] A una solución de (*R*, *Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-d] pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi) acético ácido (0,05 mmol, 22,6 mg) in DMF (0,5 ml) se agregó HBTU (0,075 mmol, 28 mg), Et_3N (0,125 mmol, 17 µL) y (*R*)-3-fluoropirrolidina (0,06 mmol, 7,5 mg). La mezcla del compuesto se agitó hasta la mañana siguiente a ta y la LCMS muestra la compleción de la reacción. Se purificó por LCMS prep. para generar el compuesto del título (Compuesto **85**, 13,0 mg, 50%) como un sólido marrón claro. ^1H RNM (400 MHz, metanol-d_4) δ ppm 2,05 - 2,40 (m, 2 H) 2,72 (s, 3 H) 3,06 (dd, J = 16,93, 10,36 Hz, 1 H) 3,27 - 3,38 (m, 1 H) 3,39 - 3,62 (m, 4 H) 3,63 - 3,78 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,47 - 4,67 (m, 2 H) 4,87 (dd, J = 10,36, 3,03 Hz, 1 H) 5,11 - 5,36 (m, 1 H) 6,69 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 6,97 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J = 9,35, 2,53 Hz, 1 H) 7,13 (t, J = 8,34 Hz, 1 H) 7,50 - 7,70 (m, 2 H).

MS (ES) [M+H] calculado para $C_{26}H_{28}F_2N_7O_3$, 524,53; experimental 524,50.

Ejemplo 91. Ácido (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoico (Compuesto 86)



Paso A.

[00656] A una solución de (*S*)-3-hidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (**91a**, 5 g, 49 mmol) en DMF anhidro (40 ml) se agregó imidazol (6,7 g, 98 mmol) y TBDMS-cloruro (8,1 g, 54 mmol) y la reacción se agita durante 3 h. La reacción se diluyó con dietil éter y se lavó con HCl 1N x 3. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó *al vacío* para producir (*S*)-3-(*ter*-butildimetilsililoxi)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**91b**) como

aceite translúcido (10,6 g, 49 mmol). ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,15 (s, 3 H), 0,18 (s, 3 H), 0,86 - 0,99 (m, 9 H), 2,23 (dq, *J* = 12,63, 8,67 Hz, 1 H), 2,46 (dddd, *J* = 12,63, 7,58, 6,57, 3,28 Hz, 1 H), 2,84 - 3,01 (m, 1 H), 4,20 (td, *J* = 9,16, 6,44 Hz, 1 H), 4,33 - 4,47 (m, 2 H).

Paso B.

[00657] A una solución de (*S*)-3-(*ter*-butildimetilsililoxi)dihidrofuran-2(3*H*)-ona (**91b**, 6 g, 27,8 mmol) en metanol (40 ml) se agregó carbonato de potasio (500 mg, 3,6 mmol). La reacción se reflujó hasta la mañana siguiente. El metanol se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con H_2O x 2 y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó al vacío para producir (*S*)-metil 2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-4-hidroxibutanoato (**91c**, 3,9 g, 15,7 mmol) como aceite translúcido. [M+H] cálculo analítico para $C_{11}H_{24}O_4Si$, 249; experimental 249.

Paso C.

[00658] A una solución de (*S*)-metil 2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-4-hidroxibutanoato (**91c**, 3,9 g, 15,7 mmol) en diclorometan trietilamina agregada anhidra, DMAP, y cloruro de mesilo. La reacción se dejó agitar durante 1,5 h. La reacción se desactivó con NH_4Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente removed al vacío para producir (*S*)-metil 2-

(*ter*-butildimetilsililoxi)-4-mesilbutanoato (**91d**, 4,9 g, 15 mmol) como un aceite amarillo. [M+H] cálculo analítico para $C_{12}H_{26}O_6SSi$, 327; experimental 327.

Paso D.

[00659] A una solución de (*S*)-metil 2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-4-mesilbutanoato (**91d**, 4,9 g, 15 mmol) en acetona anhidra se agregó yoduro de sodio (11,5 g, 75 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se desactivó con agua y se extrajo en EtOAc x 3. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Y el solvente se eliminó al vacío para producir (*S*)-metil 2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-4-iodobutanoato (**91e**, 4,33 g, 12 mmol) como un aceite amarillo. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 0,07 - 0,13 (m, 6 H), 0,82 - 0,99 (m, 9 H), 2,09 - 2,32 (m, 2 H), 3,17 - 3,36 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,29 (dd, *J* = 8,08, 4,04 Hz, 1 H).

Paso E.

[00660] A una solución de (*R,Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona oxima (**91e**, 150 mg, 0,41 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se agregó carbonato de cesio (200 mg, 0,62 mmol). La mezcla del compuesto se dejó agitar durante 1 h, momento en el cual se agregó (*S*)-metil 2-(*ter*-butildimetilsililoxi)-4-mesilbutanoato (**91f**, 220 mg, 0,62 mmol). La reacción se dejó agitar bajo atmósfera de nitrógeno hasta la mañana siguiente. La reacción se vertió sobre hielo para triturar (*S*)-metil 4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)butanoato (**91g**, 244 mg, 0,41

mmol) como un precipitado amarillo oscuro. [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{35}BrFN_5O_4Si$, 596; experimental 596.

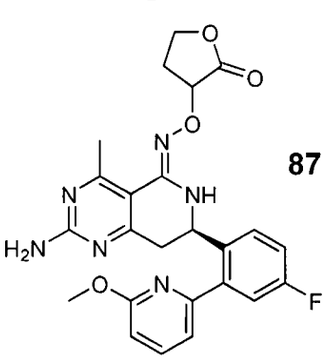
Paso F.

[00661] A una solución de (*S*)-metil 4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)butanoato (**91g**, 244 mg, 0,41 mmol) in DMA se agregó *N*-fenildietanolamina éster del ácido 6-metoxipiridine-2-borónico (488 mg, 1,64 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (66 mg, 0,08 mmol), y 2 N Na_2CO_3 (2 ml, 4,1 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante 5 min luego se calentó en un tubo sellado a 85°C durante 14 h. La reacción se dejó enfriar hasta la TA y se filtró a través de un taco de Celite tapado con Na_2SO_4 anhidro, enjuagando con EtOAc y CH_3OH. El filtrado se concentró para proveer un residuo negro que se purificó por HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Las fracciones se secaron al vacío para producir (*S*)-metil 4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-(*ter*-butildimetilsililoxi)butanoato. Este material se absorbió directamente en dioxano (700 µL) y se trató con 1:9 TFA:H_2O (1 ml) durante 3 h. Y los solventes se eliminaron *al vacío* para producir (*S*)-metil 4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoato (**91h**, 15 mg, 0,03 mmol). [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{27}FN_6O_5$, 511; experimental 511.

Paso G.

[00662] A una solución de (*S*)-metil 4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoato (**91h**, 15 mg, 0,03 mmol) en dioxano (500 µL) se agregó 1 N LiOH (74 µL, 0,08mmol). La reacción se dejó agitar durante 3 h, momento en el cual se diluyó con 1:1 DMSO: MeOH y se purificó por medio de HPLC preparativa eluyendo con TFA/ACN/H_2O. Las fracciones se secaron *al vacío* para producir ácido (*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoico (**Compuesto 86**, 7,1 mg, 0,014 mmol) como un aceite amarillo. ^{1}H RNM (400 MHz, METANOL-d_4) δ 1,86 - 2,08 (m, 1 H), 2,18 - 2,35 (m, 1 H), 2,70 - 2,87 (m, 3 H), 3,18 (dd, *J* = 16,80, 9,22 Hz, 1 H), 3,31 - 3,44 (m, 1 H), 3,84 - 3,97 (m, 3 H), 4,10 - 4,32 (m, 3 H), 5,08 (dd, *J* = 9,09, 4,04 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,14 - 7,31 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,76 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{24}H_{25}FN_6O_5$, 497; experimental 497.

Ejemplo 92. 3-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi) dihidrofuran-2(3*H*) ona (Compuesto 87)



87

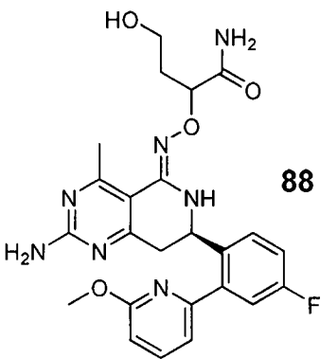
[00663] A una solución de (*R*, *Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6H)-ona oxima (0,3 mmol, 109 mg) in DMF (2,0 ml) se agregó Cs_2CO_3 (0,45 mmol, 146 mg) y 3-bromodihidrofuran-2(3*H*)-ona (0,36 mmol, 33,6 µL). La mezcla del compuesto se agitó hasta la mañana siguiente a ta y la LCMS muestra la compleción de la reacción. La mezcla del compuesto se vertió sobre hielo triturado y el sólido resultante se filtró y se secó para generar 3-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi) dihidrofuran-2(3*H*)-ona (105 mg, 78%) como un sólido blancuzco. MS (ES) [M+H] calculado para $C_{18}H_{18}BrFN_5O_3$, 450,05; experimental 450,30.

[00664] Una mezcla del compuesto resultante (0,2 mmol, 92 mg), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1, 3, 6, 2-dioxazaborocano (0,5 mmol, 150 mg), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,02 mmol, 16 mg), Na_2CO_3 2N ac. (1,0 mmol, 0,5 ml) y DMA (2,0 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 85°C durante 4h. Se enfrió hasta la TA, se filtró a través de celite y se purificó por LCMS prep. para generar ácido 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxibutanoico (29 mg, 29%) como un sólido marrón. MS (ES) [M+H] calculado para $C_{24}H_{26}FN_6O_5$, 497,19; experimental 497,00.

[00665] El compuesto resultante se disolvió en THF (1,0 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó N-metil morfolina (0,15 mmol, 16,5 µl) y cloroformiato de isobutilo (0,1 mmol, 15,5 µl) y la mezcla del compuesto se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se purificó por LCMS prep. para generar el compuesto del título 3-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-

metil-7, 8-dihidropirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)dihidrofuran-2(3*H*)ona (5 mg, 21%) como un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 2,52 (d, *J* = 3,54 Hz, 1 H) 2,66 (br. s., 3 H) 2,95 - 3,11 (m, 1 H) 3,27 (br. s., 2 H) 3,79 (s, 3 H) 4,19 - 4,29 (m, 1 H) 4,34 - 4,45 (m, 1 H) 4,73 - 4,91 (m, 2 H) 6,67 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 6,94 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H) 7,00 - 7,15 (m, 2 H) 7,49 - 7,66 (m, 2 H). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{24}H_{24}FN_6O_4$, 479,47; experimental 479,40.

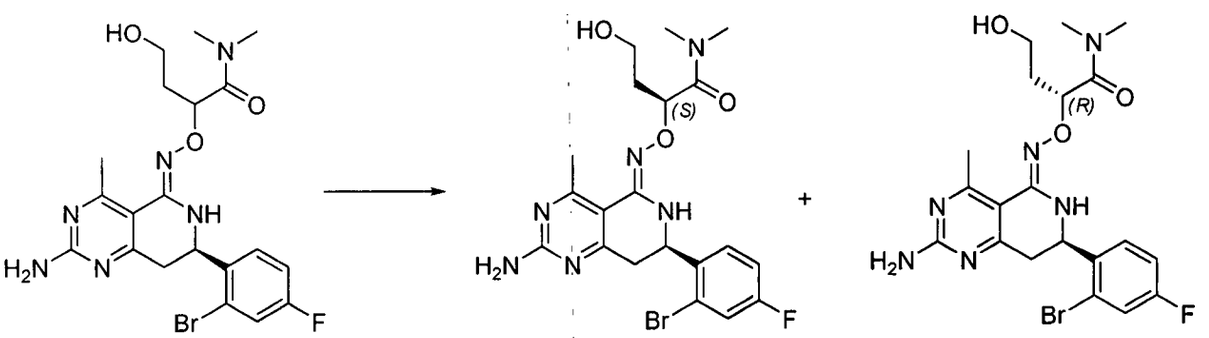
Ejemplo 93. 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxibutanamida (Compuesto 88)



[00666] Se disolvió 3 -((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)dihidrofuran-2(3*H*)ona (14,3 mg, 0,03 mmol) en solución 7N de NH_3-MeOH y se agitó hasta la mañana siguiente en un tubo sellado. El solvente se eliminó el residuo se secó para generar el compuesto del título 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxibutanamida (13,2 mg, 89%) as un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, METANOL-d_4) δ 1,83 - 2,16 (m, 2 H) 2,58 (d, *J* = 6,06 Hz, 3 H) 2,85 - 3,03 (m, 1 H) 3,07 - 3,25 (m, 1

H) 3,70 (q, *J* = 7,24 Hz, 2 H) 3,90 (d, *J* = 11,37 Hz, 3 H) 4,54 (td, *J* = 7,83, 5,05 Hz, 1 H) 4,97 - 5,17 (m, 1 H) 6,69 - 6,85 (m, 1 H) 7,11 (dd, *J* = 7,71, 2,40 Hz, 1 H) 7,14 - 7,26 (m, 2 H) 7,57 - 7,72 (m, 1 H) 7,76 (dd, *J* = 15,03, 6,69 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{24}H_{27}FN_7O_4$, 496,50; experimental 496,40.

Ejemplo 94. 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidina-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-*N*,*N*-dimetilbutanamida (Compuesto 89) y separación quiral



89 **90** **91**

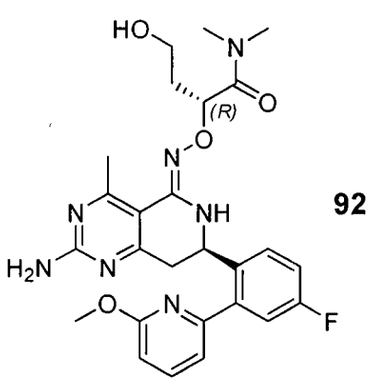
[00667] A una solución de 3-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi) dihidrofuran-2(3*H*)-ona (310 mg, 0,668 mg) en THF (2ml) se agregó *N*, *N*-dimetilamina (solución 2,0M en MeOH, 0,86 ml, 1,72 mmol) y la mezcla del compuesto se agitó hasta la mañana siguiente a ta. El solvente se eliminó y se purificó por LCMS para generar el compuesto del título 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-*N*,*N*-dimetilbutanamida (89, 80 mg, 24%) como un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, METANOL-d_4) δ 2,63 (d, *J* = 2,78 Hz, 3 H) 2,84 - 2,99 (m, 1 H) 3,01 (d, *J* = 3,28 Hz, 3 H) 3,08 - 3,25 (m, 4 H) 3,61 - 3,93 (m, 2 H) 4,99

(dddd, *J* = 15,03, 4,86, 2,59, 2,27 Hz, 1 H) 5,09 - 5,23 (m, 3 H) 5,91 (d, *J* = 9,09 Hz, 1 H) 6,98 - 7,14 (m, 1 H) 7,33 (ddd, *J* = 7,89, 4,99, 2,53 Hz, 1 H) 7,38 - 7,48 (m, 1H). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{20}H_{25}BrFN_6O_3$, 495,34; experimental 495,30.

[00668] 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida (**89**) se separó en sus enantiómeros por cromatografía de líquidos súper crítica (SFC) en las siguientes condiciones.

- Columna: ChiralPak AS-H (250 x 21 mm, 5 µm)
- Fase Móvil:
  - A: CO_2 (l)
  - B: *i*-PrOH
- Condición Gradiente: 25% *i*-PrOH
- Tiempo de corrida: 8 min
- Caudal de Flujo: 50 ml/min
- Volumen de Inyección: 2000 µl

<u>Ejemplo 95.</u> Síntesis de (*R*)-2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida (Compuesto 92)

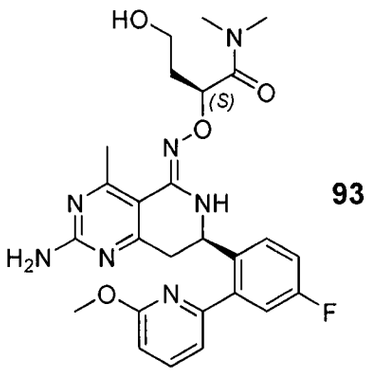


92

[00669] Una mezcla de (*R*)-2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-

5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-*N*,*N*-dimetilbutanamida (31 mg, 0,063 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1, 3, 6, 2-dioxazaborocano (93 mg, 0,313 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (9,16 mg, 0,013 mmol), Na_2CO_3 2N ac. (0,156 ml, 0,313 mmol) y DMA (2,0 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 85 °C durante 4h. Se enfrió hasta la TA , se filtró a través de celite y se purificó por LCMS prep. para generar (*R*)-2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida (**92**, 14,4 mg, 43,9%) como un sólido blancuzco. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 2,08 - 2,16 (m, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 3,02 (d, *J* = 9,85 Hz, 1 H) 3,10 (s, 3 H) 3,16 - 3,33 (m, 1 H) 3,62 - 3,81 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,94 (ddd, *J* = 10,04, 3,98, 0,88 Hz, 1 H) 5,03 (t, *J* = 6,19 Hz, 1 H) 5,27 (br. s., 2 H) 5,79 (s, 1 H) 6,74 (dd, *J* = 8,34, 0,76 Hz, 1 H) 7,01 (dd, *J* = 7,33, 0,76 Hz, 1 H) 7,07 - 7,23 (m, 2 H) 7,65 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 2 H). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{26}H_{31}FN_7O_4$, 524,56; experimental 524,40.

Ejemplo 96. **(*S*)-2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida (Compuesto 93)**

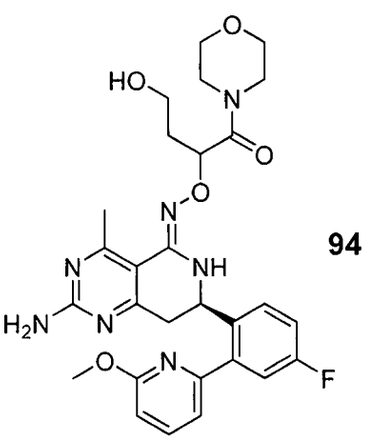


93

[00670] Una mezcla de (*S*)-2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-*N*,*N*-dimetilbutanamida (26 mg, 0,052 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1, 3, 6, 2-dioxazaborocano (78 mg, 0,262 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (7,68 mg, 0,01 mmol), Na_2CO_3 2N ac. (0,131 ml, 0,262 mmol) y DMA (2,0 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 85°C durante 4h. Se enfrió hasta la TA , se filtró a través de celite y se purificó por LCMS prep. para generar (*S*)-2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido[4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida (**93**, 10,3 mg, 37%) como un sólido blancuzco. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) ™ ππμ 2,04 - 2,15 (m, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,97 (s, 3 H) 3,01 - 3,07 (m,1 H) 3,13 (s, 3 H) 3,30 (ddd, *J* = 16,42, 3,79, 1,52 Hz, 1 H) 3,70 - 3,84 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,90 (dd, *J* = 10,74,3,66 Hz, 1 H) 5,12 (t, *J* = 6,32 Hz, 1 H) 5,26 (br. s., 1 H) 5,78 (s, 1 H) 6,74 (dd, *J* = 8,34, 0,76 Hz, 1 H) 7,02 (dd, *J* = 7,20, 0,88 Hz, 1 H) 7,11 - 7,21

(m, 2 H) 7,65 (dd, *J* = 8,34, 7,07 Hz, 2 H). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{26}H_{31}FN_7O_4$, 524,56; experimental 524,40.

Ejemplo 97. 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-1-morpholinobutan-1-ona (Compuesto 94)

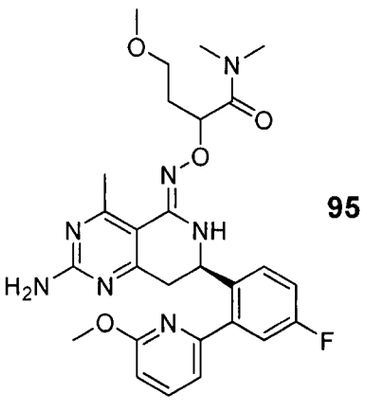


94

[00671] A una solución de 3-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi) dihidrofuran-2(3*H*) ona (12,0mg, 0,025 mmol) en THF (1,0 ml) se agregó morfolina (5,52 µl, 0,063 mmol) y la mezcla del compuesto se agitó hasta la mañana siguiente. El solvente se eliminó y se purificó por LCMS prep. para generar el compuesto del título 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-1-morpholinobutan-1-ona (**94**, 5,7 mg, 40%) como un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, METANOL-d_4) δ 1,79 - 2,03 (m, 2 H) 2,57 (d, *J* = 7,07 Hz, 3 H) 2,99 (ddd, *J* = 16,86, 8,72, 8,53 Hz, 1 H) 3,10 - 3,18 (m, 1 H) 3,22 - 3,29 (m, 4 H) 3,46 - 3,55 (m, 4 H) 3,57 - 3,62 (m, 2 H) 3,81 (d, *J* = 5,81 Hz, 3 H) 4,95 (ddd, *J* = 19,45, 8,84, 4,80 Hz, 1 H) 5,00 - 5,06 (m, 1 H) 6,70 (dd, *J* = 7,58,

6,06 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H) 7,06 - 7,16 (m, 2 H) 7,54 (ddd, *J* = 19,20, 8,34, 5,81 Hz, 1 H) 7,67 (td, *J* = 7,83, 4,80 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{28}H_{33}FN_7O_5$, 566,59; experimental 566,50.

Ejemplo 98. 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-metoxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida (Compuesto 95)

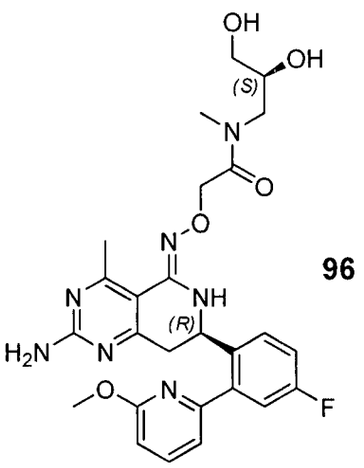


95

[00672] A una solución de 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-*N*,*N*-dimetilbutanamida (0,03 mmol, 16 mg) en THF (2ml) se agregó 50% NaH (0,034 mmol, 1,65 mg) a 0°C bajo atmósfera de N_2. La mezcla del compuesto se agitó durante 15 minutos y se agregó sulfato de dimetilo (4,08 µl, 0,043 mmol). La mezcla del compuesto se agitó a ta durante 3h. Se desactivó con MeOH (1 ml) y se purificó por LCMS para generar el compuesto del título 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-metoxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida (**95**, 3,6 mg, 25%) como un polvo blancuzco. ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,81 - 2,06 (m, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,70 - 2,80

(m, 1 H) 2,83 (d, *J* = 10,61 Hz, 3 H) 3,05 (d, *J* = 7,58 Hz, 3 H) 3,07 - 3,17 (m, 1 H) 3,20 (d, *J* = 4,80 Hz, 3 H) 3,31 - 3,39 (m, 2 H) 3,40 - 3,49 (m, 2 H) 3,87 (d, *J* = 3,79 Hz, 3 H) 4,80 - 4,93 (m, 1 H) 5,06 - 5,22 (m, 1 H) 6,83 - 6,90 (m, 1 H) 7,20 (d, *J* = 8,84 Hz, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H) 7,44 (ddd, *J* = 14,34, 8,91, 5,81 Hz, 1 H) 7,85 (td, *J* = 7,83, 3,28 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{27}H_{33}FN_7O_4$, 538,58; experimental 538,40.

Ejemplo 99. Síntesis de 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-*N*-((*S*)-2,3-dihidroxipropil)-*N*-metilacetamida (Compuesto 96)



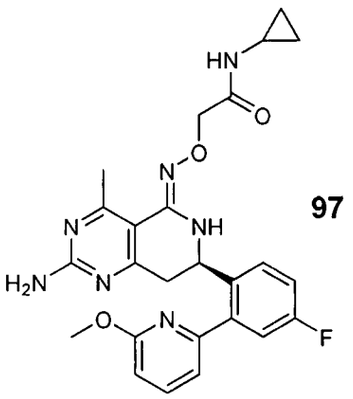
96

[00673] ^{1}H RNM (400 MHz, METANOL-d_4) δ 2,57 (d, *J* = 5,31 Hz, 3 H), 2,89 - 3,21 (m, 5 H), 3,34 - 3,65 (m, 4 H), 3,75 - 3,88 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 4,55 - 4,77 (m, 4 H), 5,01 (dt, *J* = 9,16, 4,64 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 2 H), 7,67 (dd, *J* = 8,21, 5,68 Hz, 1 H), 7,75 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H).

[M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{30}FN_7O_5$, 540; experimental 540.

Ejemplo 100. Síntesis de (*R*,*Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-

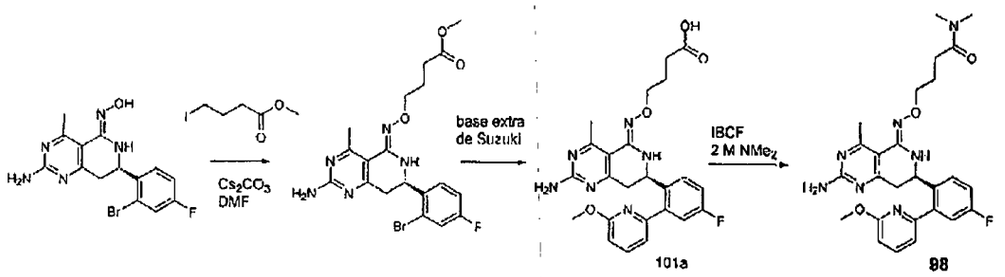
dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)-*N*-ciclopropilacetamida (Compuesto 97)



97

[00674] El compuesto del título **97** se preparó por un procedimiento análogo al del Ejemplo 87 excepto que se usó ciclopropanamina ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 0,43 - 0,53 (m, 2 H), 0,68 - 0,79 (m, 2 H), 2,67 (dt, *J* = 7,33, 3,41 Hz, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 3,09 - 3,21 (m, 1 H), 3,37 - 3,52 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,43 (s, 2 H), 5,06 (dd, *J* = 9,35, 4,29 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,15 - 7,29 (m, 2 H), 7,69 (dd, *J* = 8,84, 5,56 Hz, 1 H), 7,72 - 7,83 (m, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{26}FN_7O_3$, 492; experimental, 492.

Ejemplo 101. Síntesis de (*R*,*Z*)-4-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)-*N*,*N*-dimetilbutanamida (Compuesto 98)

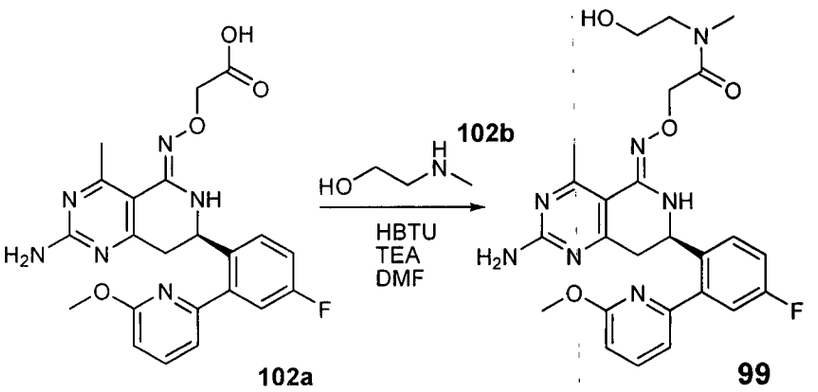


[00675] Una solución de ácido (*R*,*Z*)-4-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)butanoico (**101a**, 26 mg, 0,054 mmol) en THF anhidro se congeló en un baño de hielo y *N*-metilmorfolina (9 µl, 0,081 mmol) y cloroformiato de isobutilo (7,7 µl, 0,060 mmol) se agregaron en forma secuencial. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de N_2 atmosphere for 20 min. Una solución al 33% en peso de dimetilamina en metanol (54 µl, 0,11 mmol) se agregó a la reacción que se dejó entibiar en forma consecutiva hasta la temperatura ambiente con agitación hasta la mañana siguiente. El THF se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con H_2O x 2 y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El acetato de etilo se eliminó al vacío y el residuo se purificó a través de HPLC preparativa para producir (*R*,*Z*)-4-(2-amino-7-(4-

fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)-*N*,*N*-dimetilbutanamida (**98**, 6,4 mg, 0,0126 mmol).

[00676] ^{1}H RNM (400 MHz, MeOD) δ 1,91 - 2,05 (m, 2 H), 2,46 (t, *J* = 7,33 Hz, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 3,25 (dd, *J* = 16,55, 4,67 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,00 - 4,12 (m, 2 H), 5,05 (dd, *J* = 8,59, 4,55 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 2 H), 7,59 (dd, *J* = 8,46, 5,68 Hz, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{30}FN_7O_3$, 508; experimental, 508.

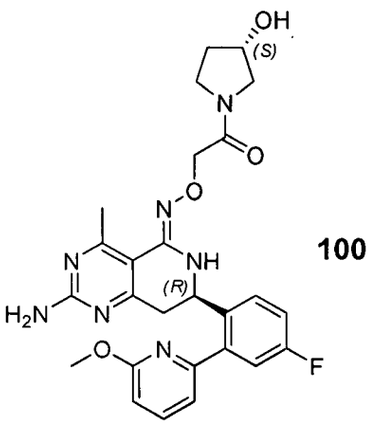
Ejemplo 102. Síntesis de (*R*,*Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilacetamida (Compuesto 99)



[00677] A una solución de ácido (*R*,*Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)acético (**102a**, 43 mg, 0,095 mmol) in DMF anhidra (1 ml) se agregó 2-(1*H*-benzotriazole-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (72 mg, 0,19

mmol), trietilamina (53 µl, 0,39 mmol), y finalmente 2-(metilamino)etanol (**102b**, 16 µl, 0,19 mmol). La reacción se dejó agitar bajo atmósfera de nitrógeno hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con 1:1 DMSO:MeOH y se purificó a través de HPLC preparativa eluyendo con NH_4HCO_3/ACN/H_2O. El compuesto del título (Compuesto **99**, 11 mg, 0,022 mmol) se trituró a partir de las fracciones de HPLC como un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, METANOL-d_4) δ 2,57 (d, *J* = 4,04 Hz, 3 H), 2,86 - 3,21 (m, 5 H), 3,44 - 3,55 (m, 2 H), 3,66 - 3,73 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,69 - 4,82 (m, 2 H), 5,01 (dt, *J* = 9,09, 4,29 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 2 H), 7,60 - 7,70 (m, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{25}H_{28}FN_7O_4$, 510; experimental, 510.

Ejemplo 103. Síntesis de 2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-1-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona (Compuesto 100)

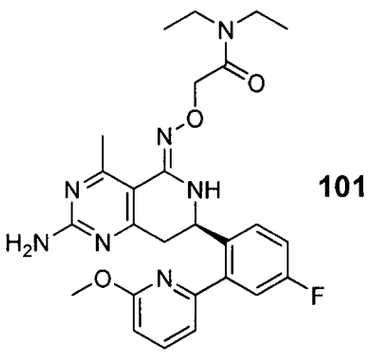


100

[00678] El compuesto del título **100** se preparó por un procedimiento análogo al del Ejemplo 102 excepto que se usó (*S*)-pirrolidin-3-ol. ^{1}H RNM (400 MHz, METANOL-d_4) δ 1,82 - 2,13 (m, 2 H), 2,57 (d, *J* = 3,03 Hz, 3 H), 2,95 (ddd, *J* = 16,23, 8,91, 3,92 Hz, 1 H), 3,09 - 3,22 (m, 2

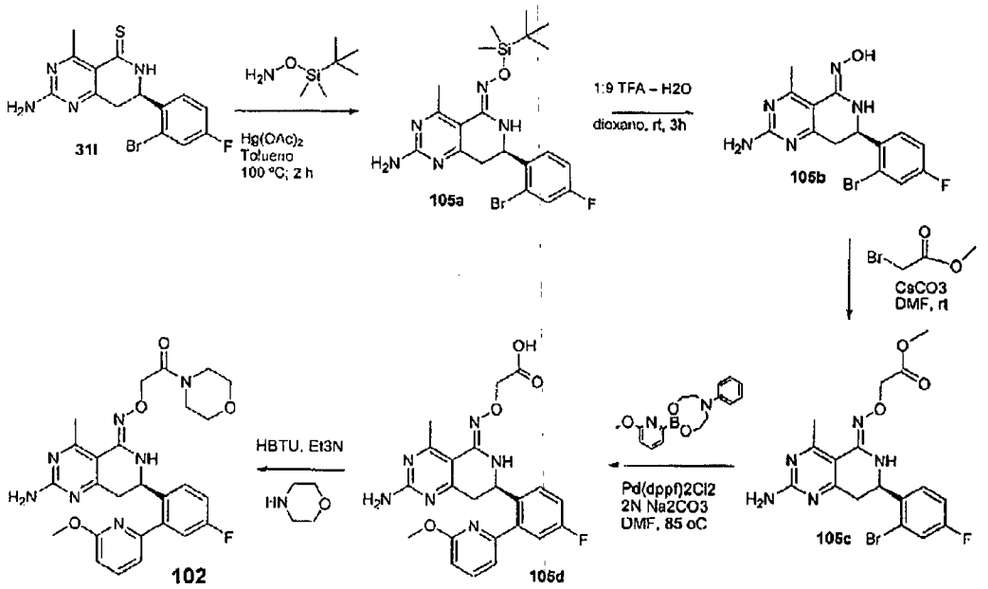
H), 3,38 - 3,54 (m, 2 H), 3,54 - 3,74 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,41 (d, *J* = 9,35 Hz, 1 H), 4,55 - 4,73 (m, 2 H), 4,96 - 5,08 (m, 1 H), 6,78 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 2 H), 7,64 (dt, *J* = 8,53, 5,84 Hz, 1 H), 7,75 (t, *J* = 7,83 Hz, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{28}FN_7O_4$, 522; experimental, 522.

Ejemplo 104. Síntesis de (*R*,*Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)-*N*,*N*-dietilacetamida (Compuesto 101)



[00679] El compuesto del título **101** se preparó por un procedimiento análogo al del Ejemplo 102. ^{1}H RNM (400 MHz, METANOL-d_4) δ 1,12 (t, *J* = 7,07 Hz, 3 H), 1,15 - 1,26 (m, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 3,17 (dd, *J* = 16,80, 9,47 Hz, 1 H), 3,32 - 3,46 (m, 5 H), 3,89 (s, 3 H), 4,65 - 4,81 (m, 2 H), 5,05 (dd, *J* = 9,47, 4,17 Hz, 1 H), 6,79 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J* = 7,33 Hz, 1 H), 7,15 - 7,29 (m, 2 H), 7,70 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,72 - 7,83 (m, 1 H). [M+H] cálculo analítico para $C_{26}H_{30}FN_7O_3$, 508; experimental, 508.

Ejemplo 105. Síntesis de (*R*, *Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido [4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-morfolinoetanona (Compuesto 102)



A. (R, Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-ter-butildimetilsililoxima (105a)

[00680] Una mezcla de (*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-tiona (**31I**, 366 mg, 1,0 mmol), O-(ter-butildimetilsilil)hidroxilamina (588 mg, 4,0 mmol), $Hg(OAC)_2$ (640 mg, 2,0 mmol) y tolueno (5 ml) se calentó a 100 °C durante 2h. La mezcla se enfrió hasta la t.a. y

se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo oleoso resultante se trituró con methanol anhidro para producer un sólido Amarillo pálido. Se filtró y se secó para obtener ((*R*, *Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-ter-butildimetilsililoxima (**105a**, 384 mg, 80%) como unsólido amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,22 (s, 3 H), 0,23 (s, 3 H) 0,97 (s, 9 H) 2,70 (s, 3 H) 2,91 (dd, *J* = 16,42, 8,08 Hz, 1 H) 3,19 (ddd, *J* = 16,36, 4,86, 1,26 Hz, 1 H) 4,99 (ddd, *J* = 7,77, 5,12, 2,02 Hz, 1 H) 7,05 (td, *J* = 8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J* = 8,08, 2,78 Hz, 1 H) 7,39 (dd, *J* = 8,72, 5,94 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] calculated for $C_{20}H_{28}BrFN_5OSi$, 480,12.; experimental 480,30.

B. (R, Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidro pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima (105b)

[00681] A una solución de ((*R*, *Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-*ter*-butildimetilsililoxima (**105a**, 384 mg, 0,8 mmol) en dioxano (2 ml) se agregó 1:9 TFA-H_2O y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2h. El sólido resultante se filtró y se lavó con dioxano. El sólido resultante se secó para producir (*R*, *Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidro pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima (**105b**, 206 mg, 70%) como unsólido amarillo pálido. ^{1}H RNM (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 2,83 (dd, *J* = 15,92, 4,55 Hz, 1 H) 3,17 (dd, *J* = 16,04, 5,94 Hz, 1 H) 4,90 (q, *J* = 4,97 Hz, 1 H) 7,20 (d, *J* = 1,52 Hz, 1 H) 7,21 - 7,23 (m, 1 H) 7,57 (ddd, *J* = 8,34, 1,64, 1,39 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1H). MS (ES) [M+H] calculated for $C_{14}H_{14}BrFN_5O$, 366,03; experimental 366,20.

C. ***(R, Z)-metil 2-(2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi) acetato (105c)***

[00682] A una solución de (*R*, *Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidro pirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima (105c, 150 mg, 0,4 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se agregó $CsCO_3$ (195 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó metil 2-bromoacetato (45 µL, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente. La LCMS muestra la compleción del material de partida. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo triturado y the resultant sold was filtered y washed with cold agua. The resultant solid was dried to afford (*R*, *Z*)-metil 2-(2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi) acetate (105c, 172 mg, 99%) como un sólido marrón claro. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 3,12 - 3,18 (m, 1 H) 3,24 - 3,32 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 4,57 (s, 2 H) 4,96 (ddd, *J* = 8,40, 4,48, 1,77 Hz, 1 H) 7,01 (td, *J* = 8,27, 2,65 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 7,39 (dd, *J* = 8,84, 5,81 Hz, 0 H). MS (ES) [M+H] calculated for $C_{17}H_{18}BrFN_5O_3$, 438,05; experimental 438,00.

D. ***ácido (R, Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi) acético (105d)***

[00683] Una mezcla de (*R*, *Z*)-metil 2-(2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi) acetato (105c, 175 mg, 0,4 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenyl-1,3,6,2-dioxazaborocano (298 mg, 1,0 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (32,5

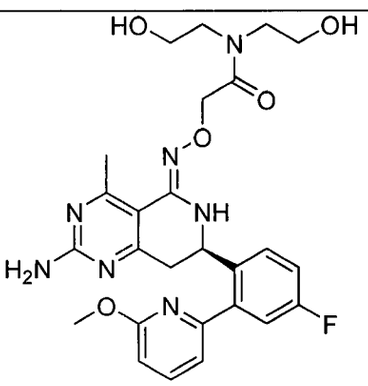
mg, 0,04 mmol), Na_2CO_3 2N (1,0 ml, 2,0 mmol) en DMA (3 ml) se desgasificó con N_2 y se calentó a 85 °C durante hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperature ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró para obtener un aceite marrón que se purificó por LCMS preparative para producir ácido (*R*, *Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi) acético (105d, 56 mg, 31%) como un sólido blanco. ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,79 (s, 3 H) 3,16 (dd, *J* = 17,05, 10,48 Hz, 1 H) 3,45 (dd, *J* = 17,05, 3,92 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,59 (d, *J* = 3,03 Hz, 2 H) 4,96 (dd, *J* = 10,36, 3,79 Hz, 1 H) 5,90 (brs, 1 H) 6,76 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,02 (d, *J* = 6,82 Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J* = 9,09, 2,78 Hz, 1 H) 7,19 (td, *J* = 8,34, 2,78 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{22}H_{22}FN_6O_4$, 453,16; experimental 453,30.

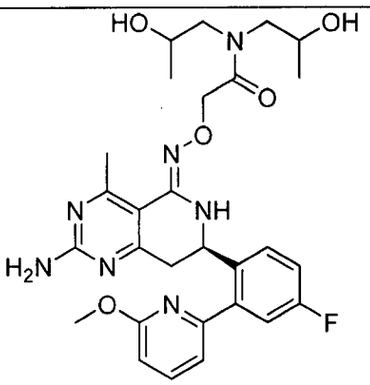
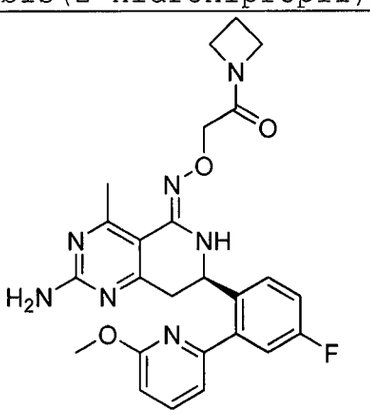
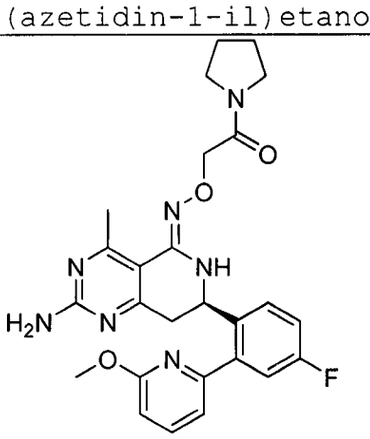
E. (R, Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-morfolinoetanona (Compuesto 102)

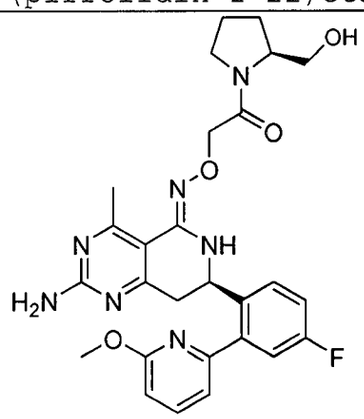
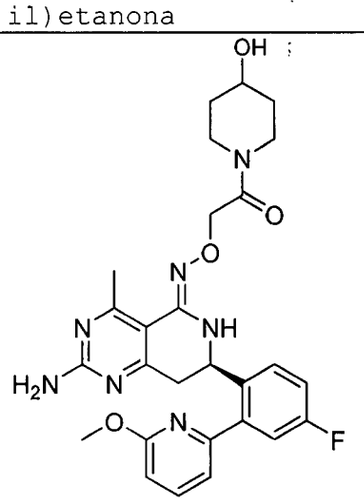
[00684] A una solución de ácido (*R*, *Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi) acético (105d, 0,05 mmol, 22,6 mg) en DMF (0,5 ml) se agregó HBTU (0,075 mmol, 28 mg), Et_3N (0,125 mmol, 17 µL) y morfolina (0,1 mmol, 8,3 µL). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a ta y la LCMS muestra la compleción de la reacción. Se purificó por LCMS prep. para producer el compuesto del título (*R*, *Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-

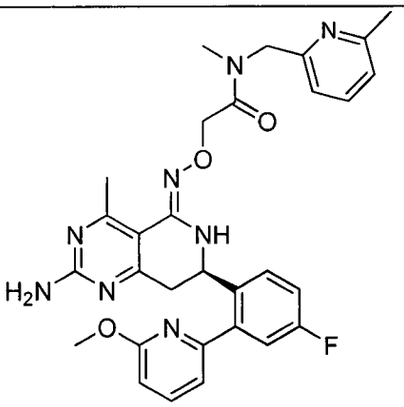
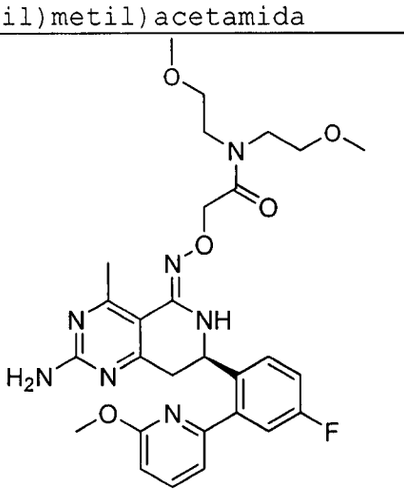
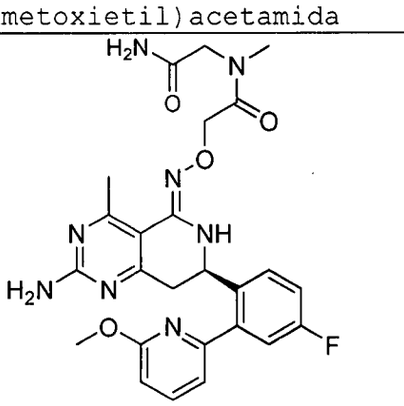
dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-morfolinoetanona (102, 5,7 mg, 22%) como un sólido blancuzco, ^{1}H RNM (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,83 (s, 3 H) 3,15 (dd, *J* = 17,31, 10,23 Hz, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 2 H) 3,63 (d, *J* = 5,31 Hz, 2 H) 3,65 - 3,71 (m, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 4,71 (s, 2 H) 4,97 (dd, *J* = 10,36, 3,79 Hz, 1 H) 5,96 (br. s., 1 H) 6,77 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 7,03 (d, *J* = 7,07 Hz, 1 H) 7,14 (dd, *J* = 9,35, 2,78 Hz, 1 H) 7,19 (td, *J* = 8,40, 2,65 Hz, 1 H) 7,63 (dd, *J* = 8,84, 5,56 Hz, 1 H) 7,68 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{26}H_{28}FN_7O_4$, 522,22; experimental 522,00.

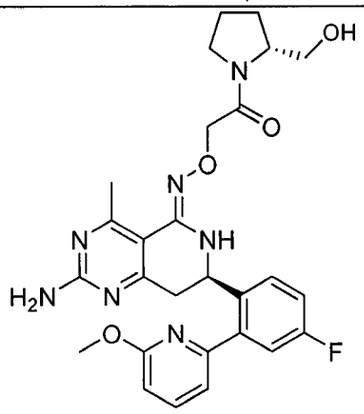
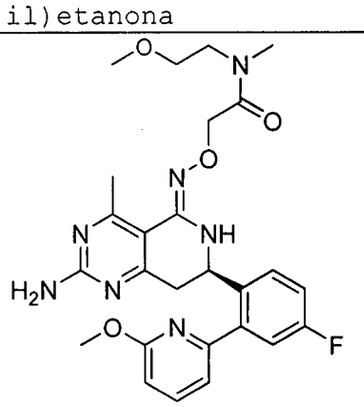
[00685] Los esquemas de reacción revelados en el Ejemplo anterior se usaron para preparer los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

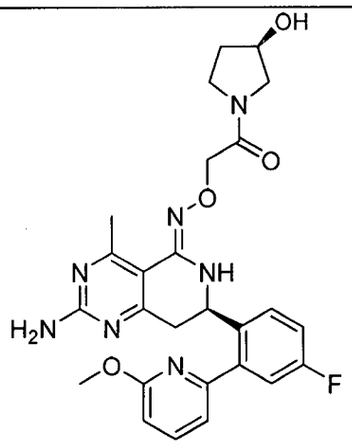
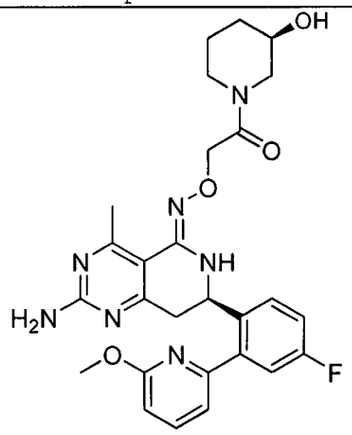
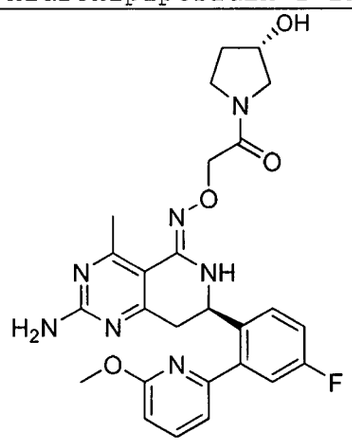
Compuesto No.	**Estructura y Nombre**	**PM**	**M+H (observado)**
103	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida	539,6	540

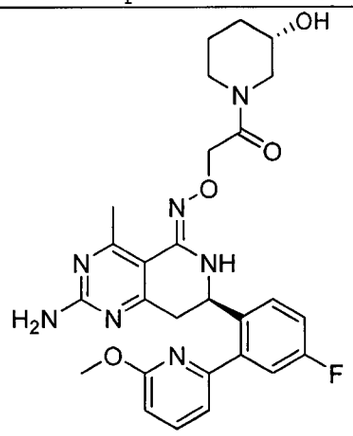
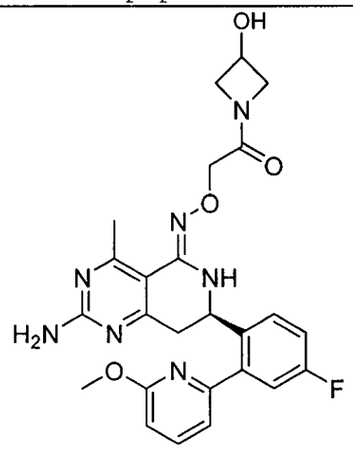
104	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-N,N-bis(2-hidroxipropil)acetamida	539,656 7,6	568
105	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(azetidin-1-il)etanona	491,5	492
106	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-	505,5	506

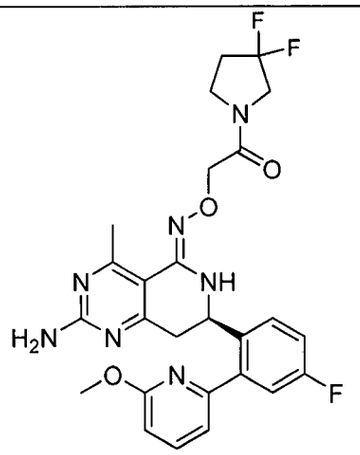
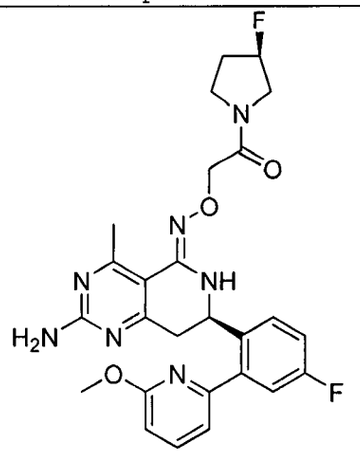
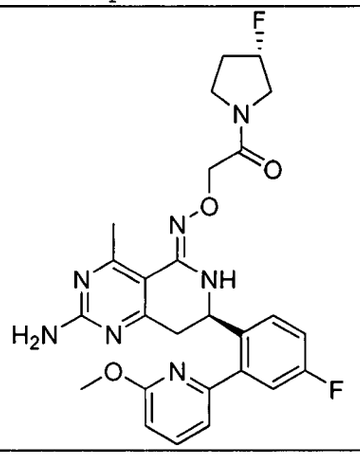
	dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona		
107	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-2-(hidroximatil)pirrolidin-1-il)etanona	535,6	536
108	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona	535,6	536

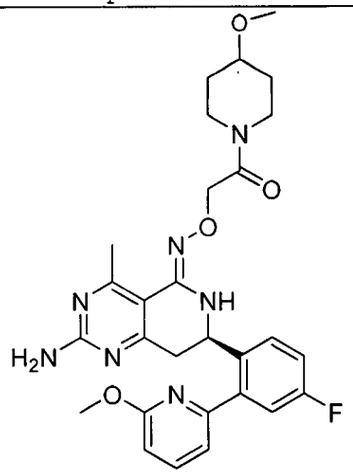
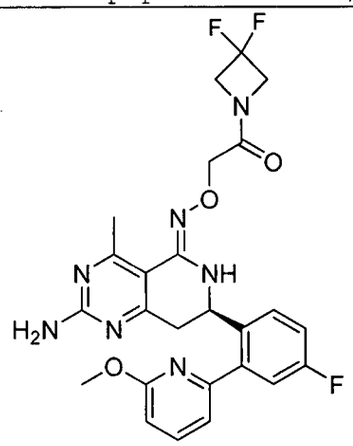
109	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-((6-metilpiridin-2-il)metil)acetamida	570,6	571
110	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida	567,6	568
111	 (R,Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-	522,5	523

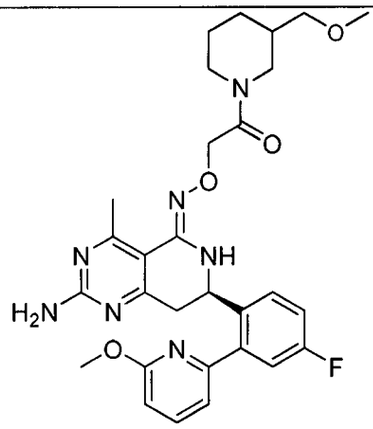
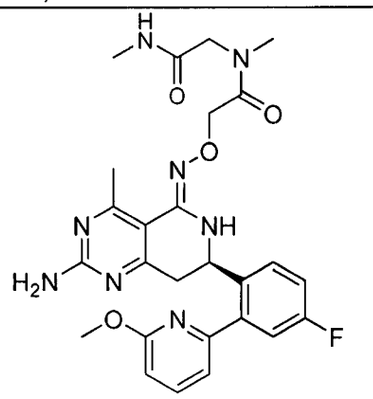
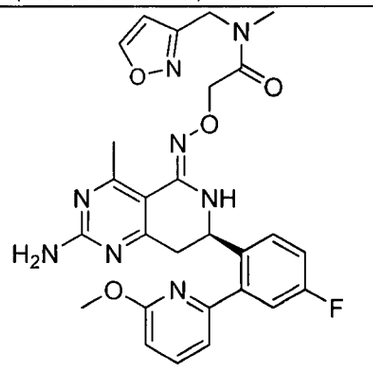
	metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metilacetamida		
112	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-2-(hidroximatil)pirrolidin-1-il)etanona	535,6	536
113	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida	523,6	524

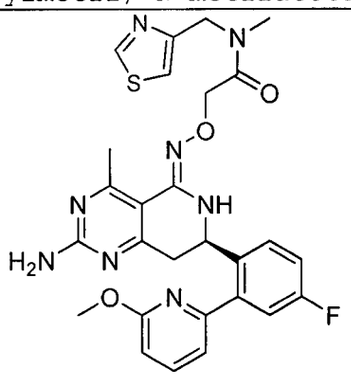
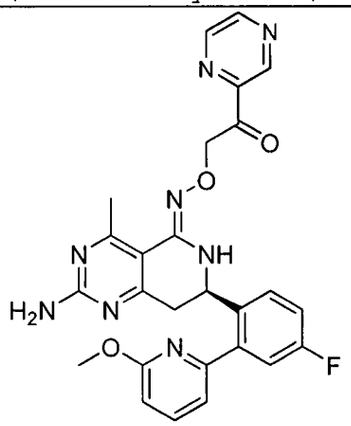
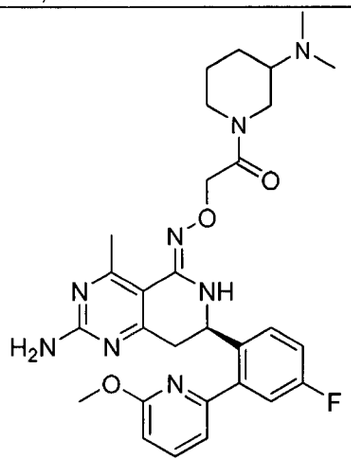
114	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona	521,5	522
115	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona	535,6	536
116	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-	521,5	522

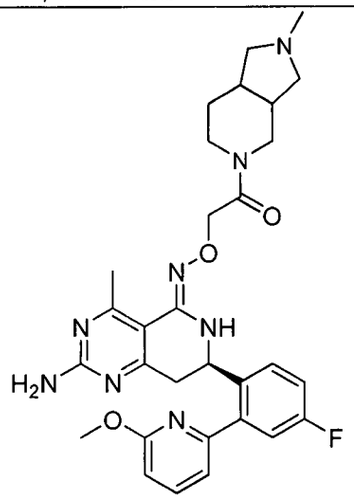
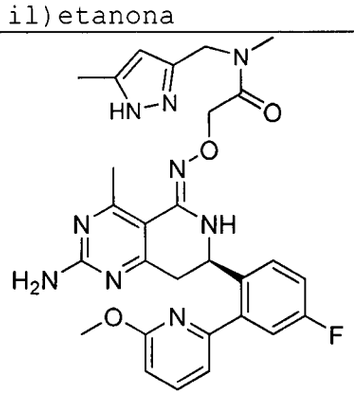
	2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona		
117	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona	535,6	536
118	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona	507,5	508

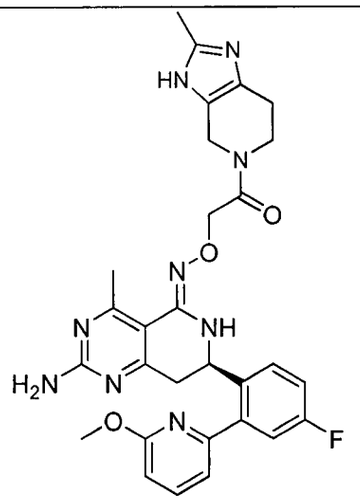
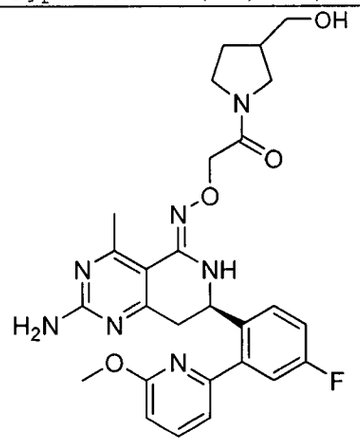
119	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etanona	541,5	542
120	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona	523,5	524
121		523,5	524

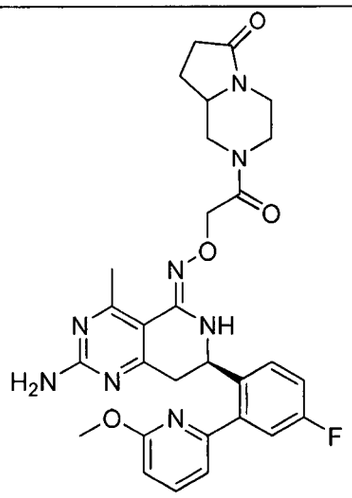
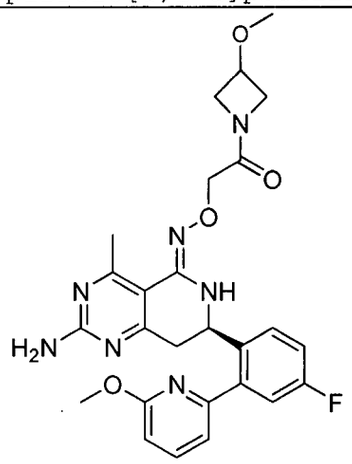
	2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona		
122	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-metoxipiperidin-1-il)etanona	549,6	550
123	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etanona	527,5	528

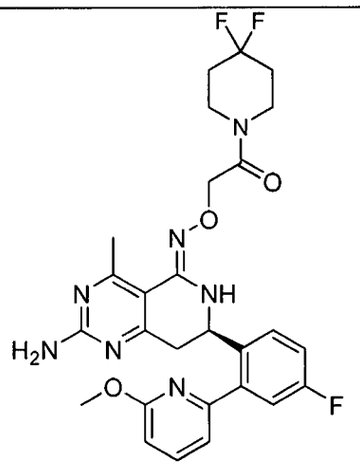
124	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(metoximatil)piperidin-1-il)etanona	563,6	564
125	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)acetamida	536,6	537
126	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-	546,6	547

	ilidenaminooxi)-N-(isoxazol-3-ylmetil)-N-metilacetamida		
127	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(thiazol-4-ylmetil)acetamida	562,6	563
128	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirazin-2-il)etanona	557,6	558
129	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-	562,6	563

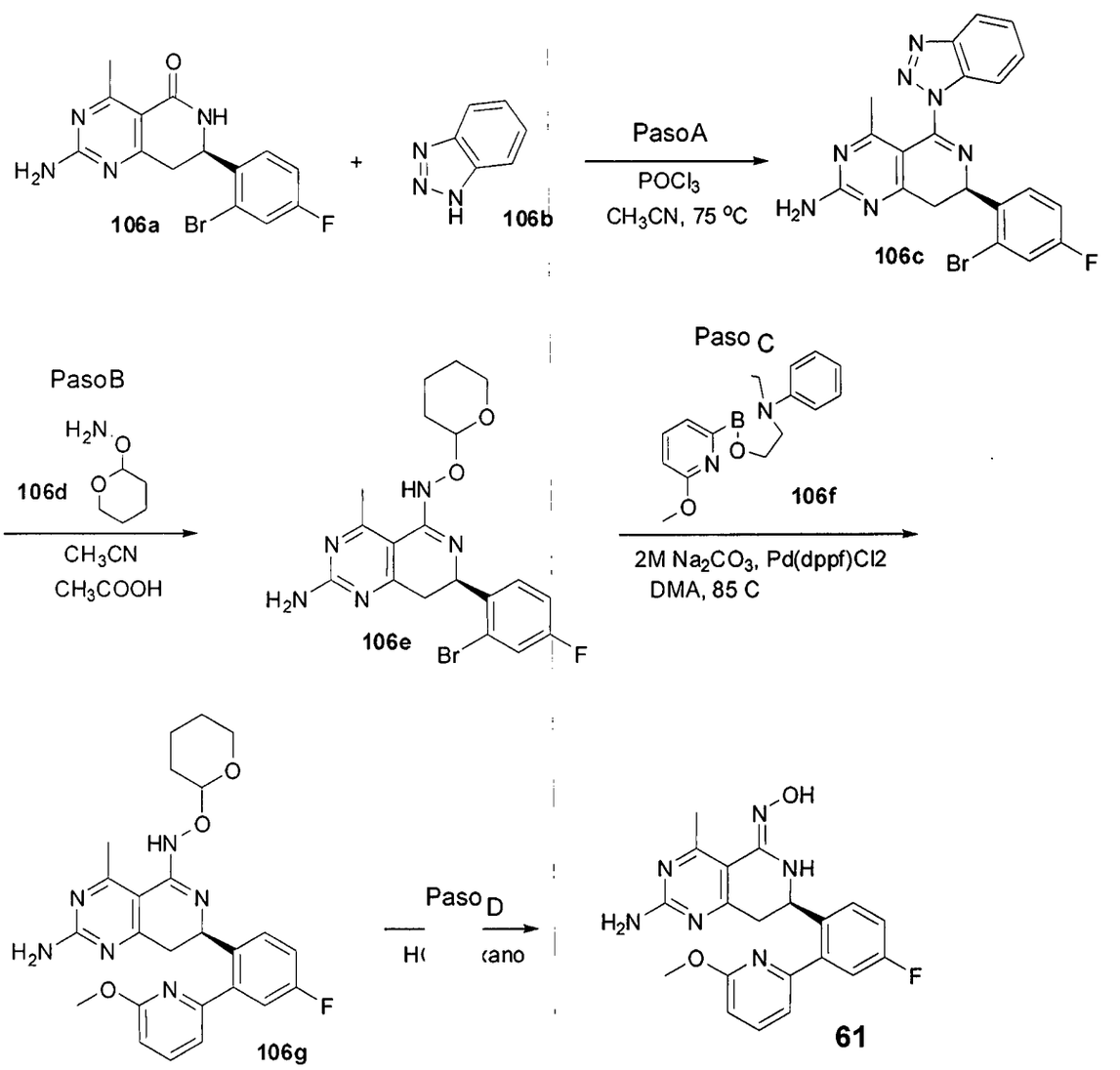
	2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona		
130	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(2-metiltetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)etanona	574,6	575
131	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-((5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)acetamida	559,6	560

132	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(2-metil-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etanona	571,6	572
133	 2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(hidroximatil)pirrolidin-1-il)etanona	535,6	536

134	 2-(2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)acetil)hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona	574,6	575
135	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-metoxiazetidin-1-il)etanona	521,5	522

136	 (R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanona	555,6	556

Ejemplo 106. Síntesis alternativa de (*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona oxima (Compuesto 61)



Paso A. Síntesis de (R)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (Compuesto 106c)

[00686] En un balón de 2 bocas, bajo una matna de nitrógeno se agregó (*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-

5(6*H*)-ona (**106a**, 1,00 g, 2,85 mmol), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (**106b**, 0,678 g, 5,70 mmol) y acetonitrilo anhidro (14 mL). Se agregó tricloruro de fosforilo (0,796 mL, 8,54 mmol) lentamente a la mezcla y la reacción se calentó en un baño de aceite a 75 °C durante 18 horas. Por LC/MS alrededor de 7-10% del compuesto 1 permaneció sin reaccionar. La mezcla de reacción se concentró, luego se diluyó con 80 mL de acetato de etilo y la mezcla resultante se agregó lentamente a 40 mL de bicarbonato de sodio saturado. Las fases se repartieron. La fase acuosa se lavó una vez más con 40 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para obtener un sólido marrón claro, amarillo, 1,72 g, que contenía alrededor de 0,37 g de exceso de benzotriazol. El material en bruto se llevó al paso siguiente sin purificación. MS (ES) [M+H] calculado para $C_{20}H_{15}BrFN_7$, 452; experimental, 452,3-454,3. ^{1}H RNM (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 1,96 (s, 3 H), 2,74 (dd, *J* = 16,42, 14,91 Hz, 1 H), 3,13 (dd, *J* = 16,55, 4,17 Hz, 1 H), 5,20 (dd, *J* = 14,91, 4,04 Hz, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 7,03 - 7,12 (m, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 8,21, 2,65 Hz, 1 H), 7,47 - 7,52 (m, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,74 (dd, *J* = 8,84, 6,06 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 9,35 Hz, 2 H).

Paso B. Síntesis de (7R)-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxiamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (Compuesto 106e)

[00687] (*R*)-5-(1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-il)-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-amina (1,13 g, 2,50 mmol) y *O*-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (0,322 g, 2,75 mmol) se combinaron en 15

mL de acetonitrilo. Luego se agregó ácido acético (0,858 mL, 15,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Al día siguiente, la reacción estuvo completa y se concentró al vacío y se purificó luego por cromatografía flash en columna, SiO_2, gradient 30-100% acetato de etilo/hexane. Obtained 0,838 g of compuesto 5, 74,5 % yield. MS (ES) [M+H] calculado para $C_{19}H_{21}BrFN_5O_2$, 450; experimental, 450,3-452,3. ^{1}H RNM (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) □ 1,45 - 1,97 (m, 6 H), 2,72 (s, 3 H), 2,91 (ddd, *J* = 16,17, 10,86, 7,83 Hz, 1 H), 3,05 - 3,26 (m, 1 H), 3,58 - 3,71 (m, 1 H), 3,86 - 4,08 (m, 1 H), 4,92 - 5,06 (m, 1 H), 5,25 (dd, *J* = 5,81, 2,27 Hz, 1 H), 5,63 (d, *J* = 4,04 Hz, 2 H), 5,79-5,88 (d, *J* = 36 Hz, 1 H), 6,93 - 7,11 (m, *J* = 16,07, 8,19, 8,19, 2,65 Hz, 1 H), 7,28 - 7,34 (m, 1 H), 7,35-7,44 (ddd, *J* = 36 Hz, 1 H).

Paso C. Síntesis de (7R)-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxiamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-2-amina (Compuesto 106g)

[00688] (7*R*)-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxiamino)-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-amina (0,838 g, 1,86 mmol), 2-(6-metoxipiridin-2-il)-6-fenil-1,3,6,2-dioxazaborocano (1,33 g, 4,47 mmol), solución 2M de carbonato de sodio (3,72 mL, 7,44 mmol) se combinaron en *N, N*-Dimetilacetamida (12 mL) y luego la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Luego se agregó complejo de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocendicloro paladio (II) diclorometano (0,136 g, 0,186 mmol) y la reacción se calentó en un baño de aceite a 85°C hasta la mañana siguiente. Al día siguiente, la reacción se diluyó con

acetato de etilo 80 mL, se lavó con salmuera (80 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta obtener un producto en bruto que luego se purificó por cromatografía flash en columna, SiO_2, gradiente 20-100 % acetato de etilo/hexano para dar un sólido blanco, 1,11 g de producto, contaminado con la impureza de masa 182 (sub-producto del éster borónico 6). MS (ES) [M+H] calculado para $C_{25}H_{27}FN_6O_3$, 479; experimental, 479,4.

Paso D. Síntesis de (R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima (Compuesto 61)

(7*R*)-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-5-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxiamino)-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-amina (0,891 g, 1,86 mmol) se disolvió en 10 mL de dioxano. Luego se agregó 4M de HCl en dioxano (1,86 mL, 7,45 mmol) lentamente a la solución agitada. Luego de que se agregó todo el HCl, se formó un sólido amarillo en la parte inferior del matraz de reacción. La desprotección se permitió continuar durante 30 minutos, luego se decantó el sobrenadante. Se agregó diclorometano para lavar el sólido, luego se decantó. Este proceso se repitió algunas veces. No se encontró nada de producto en los lavados de dioxano y diclorometano. El producto sólido se purificó luego por fromatografía flash en columna, SiO_2, gradiente 2-15% metanol/cloroformo para dar 0,404 g de producto, 63,5 % de rendimiento en 2 pasos. MS (ES) [M+H] calculado para $C_{20}H_{19}FN_6O_2$, 395; experimental, 395,3. ^{1}H RNM (400 MHz, METHANOL-d_4) □ 2,60 (s, 3 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H),3,29-3,34 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 5,45 (br. s., 1 H), 6,82 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 6,57 Hz, 1 H), 7,19 -

7,30 (m, 2 H), 7,55 (dd, *J* = 8,59, 5,56 Hz, 1 H), 7,79 (dd, *J* = 8,34, 7,33 Hz, 1 H).

Ejemplo 107. Preparación de (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima benzoato Forma A.

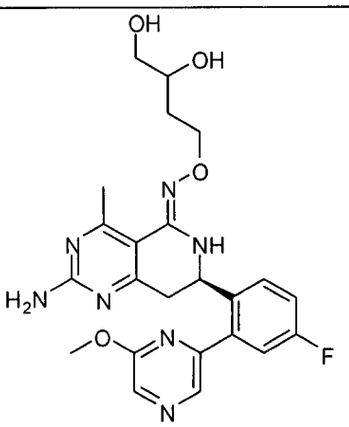
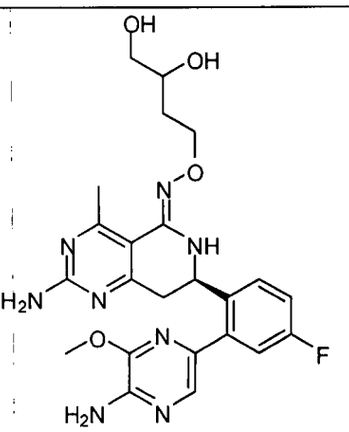
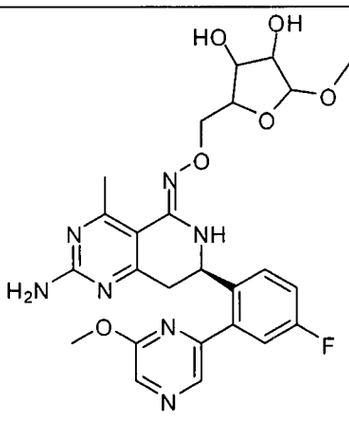
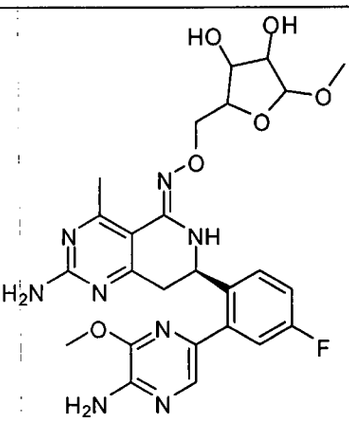
[00689] (*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima (Compuesto **37**, 20 mg, un polvo blanco) se pesó en un recipiente de reacción equipado con una barra de agitación magnética. Se agregaron cloroformo (5 mL) y ácido benzoico en 1,4-dioxano (340 µL, 0,124 mol/L), y la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C. El solvente se evaporó con un suave chorro de nitrógeno, suministrando una pasta.

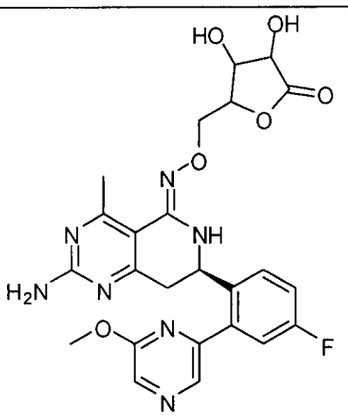
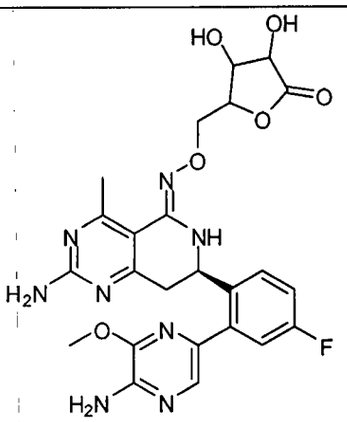
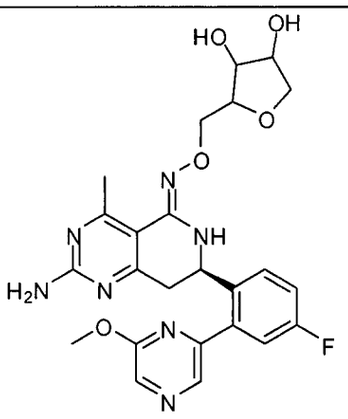
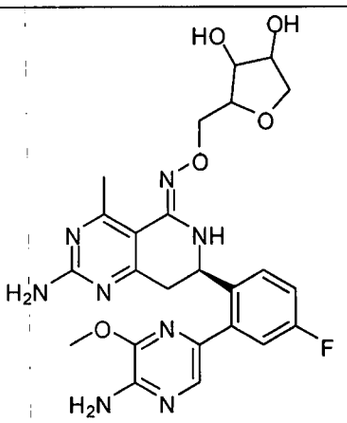
[00690] Se agregó acetona (2,5 mL) al residuo. La mezcla se sonicó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución. Se agregó heptano (1 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C. El solvente se evaporó con un suave chorro de nitrógeno suministrando un sólido.

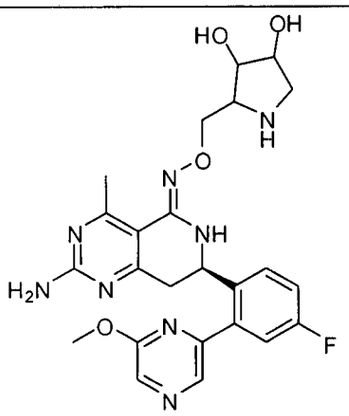
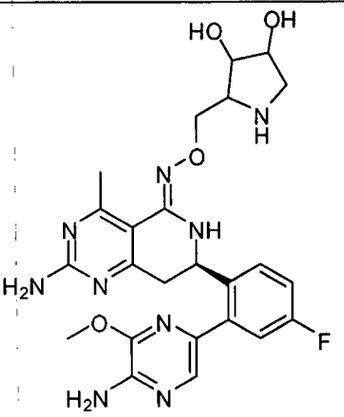
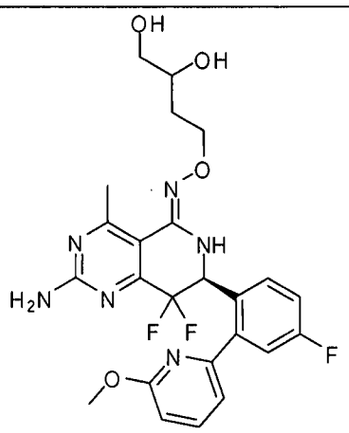
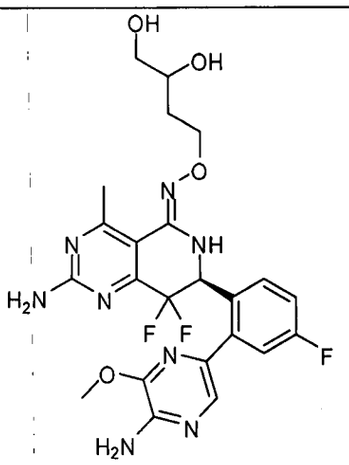
[00691] El sólido residual se caracterizó por la difracción del polvo por rayos X, calorimetría por barrido diferencial (DSC) y termogravimetría. La Figura 2 muestra el Difractograma de difracción del polvo por rayos X, que contiene líneas distintas características de un producto cristalino. La Figura 3 muestra un termograma de DSC que muestra una endotermia que se inicia a 128 °C. El sólido posee un punto de fusión de 128 °C.

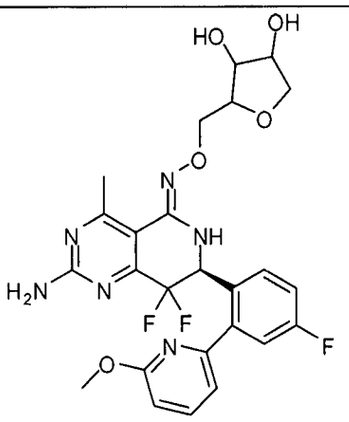
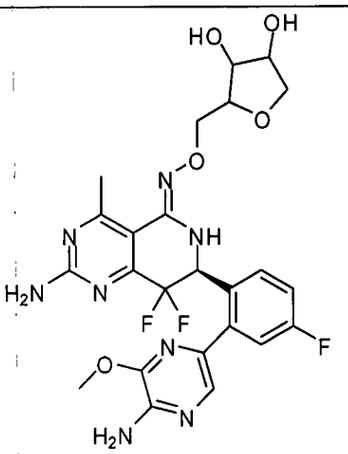
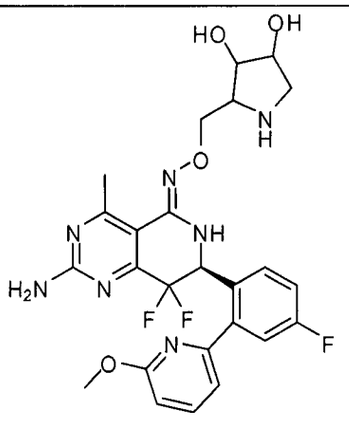
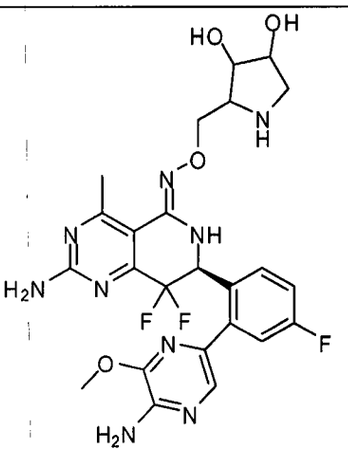
[00692] Además, los esquemas de reacción anteriores y sus variaciones pueden usarse para preparar los siguientes compuestos. Se entiende que la mención de un compuesto

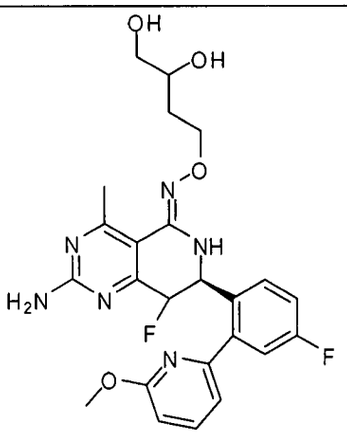
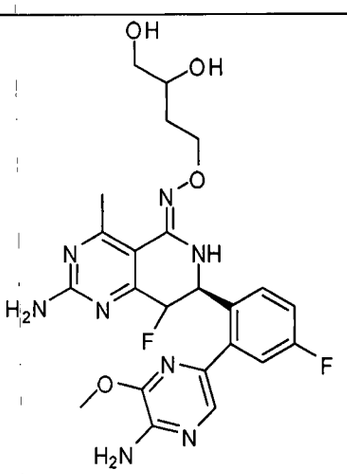
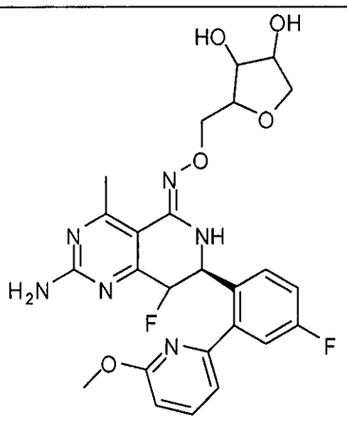
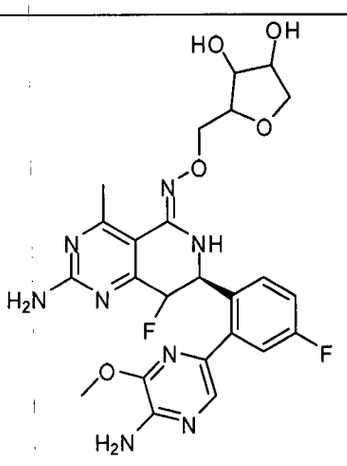
pretende abarcar todos los estereoisómeros diferentes posibles.

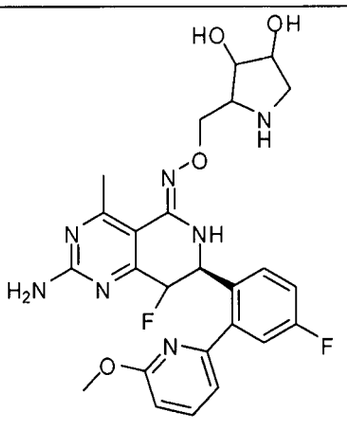
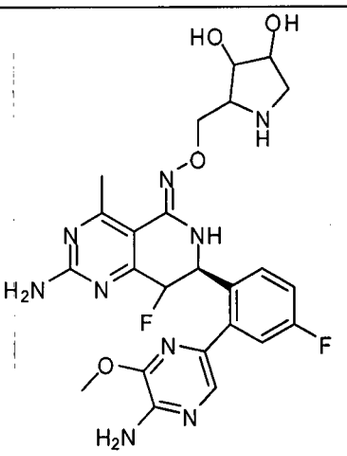
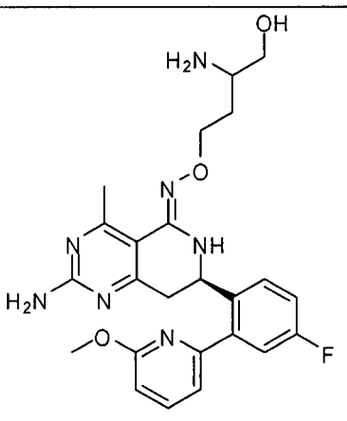
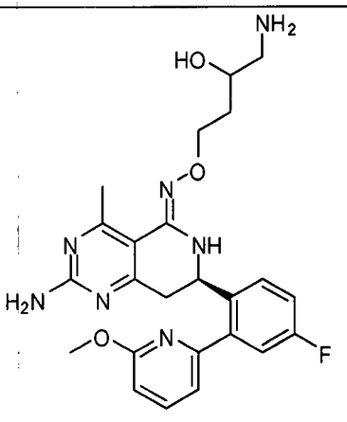
 (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima	 (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima
 (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima	 (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima

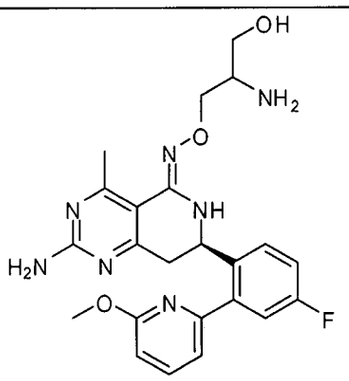
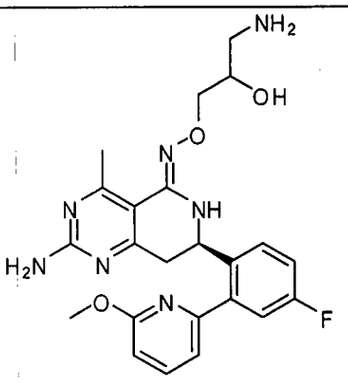
 5-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona	 5-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona
 (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima	 (7R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima

 (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima	 (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima
 (7*S*,*Z*)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima	 (7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima

 (7*S*,*Z*)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima	 (7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima
 (7*S*,*Z*)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-	 (7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-

d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima	*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima
 (7*S*,*Z*)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima	 (7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima
 (7*S*,*Z*)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-	 (7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-

dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima	dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima
 (7*S*,*Z*)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima	 (7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima
 (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-	 (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-

il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3-amino-4-hidroxibutil oxima	il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-4-amino-3-hidroxibutil oxima
 (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-amino-3-hidroxipropil oxima	 (7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3-amino-2-hidroxipropil oxima

Ejemplo A. Ensayos biológicos

1. Ensayo de Unión Enzimática (Polarización con Fluorescencia) para los Inhibidores de HSP90.

a. Preparación de la proteína HSP90α

[00693] Este ejemplo describe la clonación, expresión y la purificación de una proteína que comprende el dominio *N*-terminal de HSP90α. Debe observarse que una variedad de otros sistemas de expresión y huéspedes también pueden ser apropiados para la expresión de dicha proteína, como podría apreciarlo ampliamente una persona experta en el arte.

[00694] La secuencia de HSP90α humana de tipo salvaje se conoce bien en el arte; ver, Chen B. *et al. Genomics* **2005**

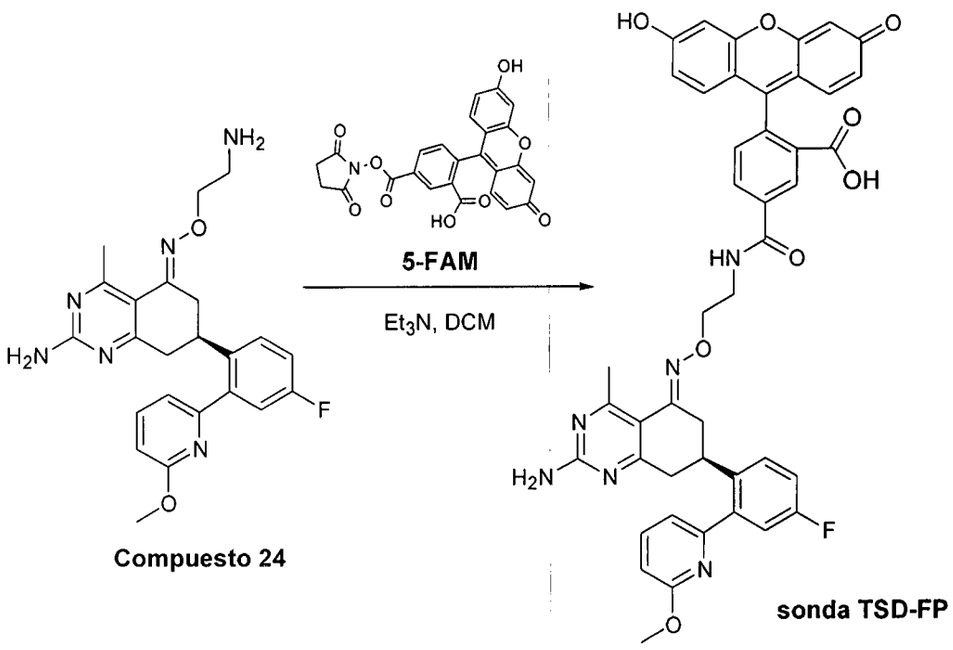
86:627-637. El gen que codifica la HSP90α puede aislarse a partir de bibliotecas de ARN, ADNc o ADNc. En este caso, el gen que codifica los residuos 9-236 del clon de imagen 5270926 de HSP90α (ATCC) fue aislado. Esta porción del gen que codifica una sección de la HSP90α humana que incluye el dominio de unión a nucleótidos *N*-terminal de HSP90α humana se clonó en el vector pET28a (Novagen). La secuencia de ADN del vector se muestra en la SEC ID NO: 1. La expresión de este vector produjo una proteína que consistía en el dominio de unión al nucleótido recombinante *N*-terminal de HSP90α con un rótulo de 6x-histidina separable y un sitio de separación en el *N*-término. La secuencia de aminoácidos de esta proteína recombinante se muestra en la SEC ID NO: 2.

[00695] La His_6-HSP90 α recombinante humana *N*-terminal truncada se expresó en células de E. coli (BL21) con inducción de IPTG. La pasta celular de 24 tubos x 60 ml (cultivados en un fermentador de elevación de aire de múltiples tubos) se lisó usando un lisador de muestras automático. En síntesis, el pellet en cada tubo se suspendió en 21 ml de buffer de lisis que consistía en 50 mM Tris pH 7,9, 50 mM NaCl, 1 mM $MgCl_2$, 0,6 g/L Lysozyme (Sigma), 100 µl/L Benzonase (Novagen). Luego de la lisis, se agregó buffer; los tubos se sonicaron durante 75 segundos, y luego se incubó durante 20 minutos. Luego de la incubación, se agregó NaCl 5 M para llevar la concentración final de sal a 400 mM. Los tubos se sonicaron durante 50 segundos y luego se centrifugaron a 3400 rpm durante 50 min. Los sobrenadantes se reunieron en pool y se agregó 4 ml de ProBond Ni (Invitrogen). Luego de por lo menos 30 minutos, la resina se centrifugó, se lavó con 25 mM Tris pH 7,6, 400 mM NaCl, 20 mM imidazol, se vertió en una columna y se lavó con 10

volúmenes de columna del mismo buffer. La proteína se eluyó de la columna usando 3 volúmenes de columna de 25 mM Tris pH 7,6, 400 mM NaCl, 400 mM imidazol. El eluato se cargó en una columna Supedex 200 (GE Healthcare) equilibrada con 25 mM Tris pH 7,6, 250 mM NaCl, 0,25 mM TCEP, 1 mM EDTA y se reunieron fracciones pico y se concentraron hasta ~6 mg/ml usando concentradores centrífugos 10 kDA MWCO (Millipore). Las alícuotas se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80 °C. Toda la purificación se hizo a 4 °C.

b. Preparación de la sonda de polarización por fluorescencia.

[00696] Se diseñó una molécula pequeña rotulada con fluoresceína y se sintetizó como una sonda (sonda TSD-FP) para la determinación de la afinidad de unión del compuesto experimental a proteínas HSP90. La síntesis de la molécula pequeña, (*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-aminoetil oxima (Compuesto **24**) se describió en los Ejemplos 24 y 25 anteriores. La sonda TSD-FP se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento:



[00697] A un vial de 4 ml que contenía una solución de Compuesto **24** (5 mg, 0,00908 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (0,6 ml) y trietilamina (6,3 µl, 0,0454 mmol) se agregó una solución de ácido (5-((2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)carbonil)-2-(6-hidroxi-3-oxo-3*H*-xanten-9-il)benzoico (5-FAM, 4,7 mg, 0,01 mmol, 1,1 eq.) en diclorometano (0,4 ml); la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Cuando que la reacción estaba completa, según se determinó por LC/MS, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó directamente por HPLC preparativa para dar la sonda TSD-FP como un sólido blanco (6,8 mg, 75%). ESI-MS: m/z 795,4 $(M+H)^+$.

c. Análisis de la actividad enzimática *in vitro* de los inhibidores de HSP90.

[00698] El efecto inhibidor de los compuestos de la invención contra HSP90α se determinó por el análisis de polarización con fluorescencia. El análisis se realizó

en una placa negra de 384 pocillos y en un buffer de ensayo que comprende 25 mM Hepes pH 7,3, 150 mM NaCl, 0,1 mM EDTA, 0,01% Brij35, 1 mM DTT.

[00699] A cada pocillo experimental, se agregaron una alícuota de buffer, 2 µl de compuesto experimental en 10% DMSO, 4 µl de 6,25 nM de sonda TSD FP, 4 µl de 12,5 nM de proteína purificada HSP90α. Para control positivo, 1 µM geldanamicina (GM) se usó en lugar del compuesto experimental (GM es una ansamicina de benzoquinona natural que se conoce por unirse al bolsillo de unión a ATP *N*-terminal de HSP90 e inhibe la unión de ATP y actividades de chaperona dependientes de ATP). Para el control negativo, no se agregó inhibidor. Las mezclas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente durante 60 min y hasta la mañana siguiente (960 min). La intensidad de la fluorescencia de las mezclas de ensayo (tanto incubación de 60 min y hasta la mañana siguiente) se obtuvo usando un Analyst HT (Molecular Devices) con longitud de onda de excitación de 485 nm y longitud de onda de emisión de 535 nm.

d. Cálculos de los valores de IC_{50}

[00700] El valor de IC_{50} puede calcularse por la adaptación de la curva no lineal de las concentraciones de compuesto y señal FP a la ecuación de IC_{50} estándar. *Ver*, J. Kim *et al.* "Development de a Fluorescence Polarization Assay for the Molecular Chaperone Hsp90" *J. Biomolecular Screening* **2004** *9*(5).

[00701] El porcentaje de inhibición de HSP90 de la concentración de un compuesto determinado se define como: 100% x [1 - (FPcompuesto/FPblanco)]

donde FPcompuesto es la fluorescencia poliarizada observada a una concentración dada de compuesto experimental y FPblanco es la fluorescencia polarizada observada en presencia de vehículo solo.

[00702] El valor de pIC_{50} (log negativo de la concentración molar del compuesto que produce 50% de inhibición) de un compuesto experimental se calcula por las curvas de cuadrados menos no lineales de la ecuación: Porcentaje de inhibición = 100% / (1 + (10-pIC_{50} / 10 log[I]))

al porcentaje de inhibición versus concentración de compuesto. El 50% de concentración inhibidora (IC_{50}) de un compuesto experimental se calcula elevando a 10 hasta el pIC_{50} negativo (10-pIC_{50}).

[00703] Como referencia, los Inhibidores de HSP90 conocidos, geldanamicina (GM) y 17 alilamino,17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), se analizaron y los resultados se resumieron en la Tabla 1. Se observa que estos dos inhibidores mostraron un comportamiento de dependencia del tiempo de unión de HSP90 que no son comunes, entre los inhibidores de moléculas pequeñas de la invención.

Tabla 1. Valores de IC_{50} de Inhibidores de HSP90 conocidos

Compuestos Estándar	**IC_{50} (nM) luego de 1 hora de incubación**	**IC_{50} (nM) luego de incubar hasta la mañana siguiente**
Geldanamicina	**90**	**10**
17-AAG	**400**	**110**

2. Ensayo de Viabilidad Celular

[00704] Se mantuvieron líneas celulares de tumor BT-474, HT-29, K-562 y MKN-45 de acuerdo con los proveedores (American Type Culture Collection, Rockville, MD o Human Science Research Resources Bank, Osaka, Japón). Se sembraron las células en microplacas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a 5,000-25,000 células por pocillo y se cultivaron durante 24 horas antes de la incorporación de de los compuestos o DMSO (dimetilsulfóxido) como vehículo. Una muestra en la cual las células sólo tratadas con DMSO se usó como control negativo y una muestra donde las células se trataron con 17-AAG se usó como control positivo. Luego de 72 horas de tratamiento con el compuesto de prueba, la conversión de MTS de sal de tetrazolio (Promega, Madison, WI) por células metabólicamente activas se determinó a través de la medición de $OD_{490\ nm}$ con un lector de microplacas Spectramax (Molecular Devices, San Diego, CA). Para generar las curvas de respuesta-concentración, se trataron las células por duplicado con un rango de diluciones seriales de compuesto (la concentración final de DMSO fue de 0,5%). El porcentaje de células viables por pocillo se determinó corrigiendo para antecedentes y normalización contra las células tratadas con DMSO. Los valores de EC_{50} para inhibición de viabilidad celular se calcularon usando el software de generación de curvas XLfit4 de Microsoft Excel.

3. Ensayo de inducción de HSP70β

[00705] El vector indicador de HSP70β/β-galactosidasa se adquirió de Stressgen Bioreagents Corporation (Victoria,

BC Canada). Este vector se transfectó en forma transitoria en 2 millones de células HeLa por pocillo de 10 cm^2 de acuerdo con el protocolo provisto por Stressgen usando el reactivo de transfección basado en lípidos HeLaMONSTER (Mirus Bio Corporation, Madison, WI). Posteriormente se colocaron las células en placas de 96 pocillos a razón de 20,000 células/ pocillo y luego de 24 horas de recuperación con dosis de compuestos de prueba durante 10 horas. Para generar las curvas de concentración -respuesta, las células se trataron por duplicado con un rango de diluciones de compuesto serial (la concentración final de DMSO fue de 0,5%). Para medir la actividad de β-galactosidasa, se prepararon los lisatos usando el Galacto-Star System (Applied Biosystems, Bedford, MA). La luminiscencia total no infrarroja se leyó en un lector de placas EnVision (Perkin Elmer, Turku, Finland). Los valores de EC_{50} para inducción de HSP70β/β-galactosidasa se calcularon usando el software de realización de curvas XLfit4 Microsoft Excel. Una muestra donde las células se trataron solo con DMSO se usó como control negativo, y una muestra de 17-AAG se usó como control positivo.

4. Transferencia Western de la Proteína Cliente HSP90 HER-2

[00706] Se sembró 1 millón de células SKOV3 (American Type Culture Collection, Rockville, MD) en pocillos de 35 mm^2 en medio 5A de McCoy que contenía 10% de suero de feto de bovino. 24 horas después del sembrado, se trataron las células con diluidos en forma serial 2,5 veces en DMSO (la concentración final de DMSO fue de 0,5%). Luego de 16 horas de incubación con el compuesto de prueba, se

456

prepararon lisatos celulares completos lisando células en 62,5 mM Tris-HCl, pH 7, 1% SDS, 10% glicerol. Las proteínas se resolvieron por SDS-PAGE y se transfirieron a membranas de PVDF. Se sondearon las membranas con anticuerpos primarios apropiados seguido de incubación con anticuerpos secundarios IRDye conjugados con 680- o 800CW- (Li-Cor, Lincoln, NE). Se analizó HER-2/ERBB2 usando anticuerpos monoclonales (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA). Los niveles totales de HSP70 también se analizaron usando un anticuerpo monoclonal de ratón (Stressgen, Ann Arbor, MI). PCNA se usó como control para la carga de proteínas y se detectó por un anticuerpo monoclonal (Calbiochem, San Diego, CA). Se barrieron transferencias en el Odyssey (Li-Cor, Lincoln, NE) y las señales correspondientes a PCNA, HER-2/ERBB2, se cuantificaron usando el software Li-Cor. La pérdida de valores de EC_{50}s de proteína total HER-2/ERBB2 se obtuvieron adaptando las curvas de las relaciones de señal total de HER-2/ERBB2 sobre la señal de proteína PCNUA usando el software de realización de curvas XLfit4 Microsoft Excel.

Ejemplo B. Afinidad de Unión *In vitro* a HSP90 del Compuesto de la invención

[00707] Las actividades enzimáticas de los compuestos de la presente invención contra HSP90 se determinaron usando el método descrito en el Ejemplo A-1. Los compuestos de la invención son inhibidores de HSP90; los valores de IC50 de los compuestos ejemplificados normalmente son menores que 1 μM y más normalmente menores que 100 nM, los valores de IC50 de los compuestos seleccionados se informan en la Tabla 2.

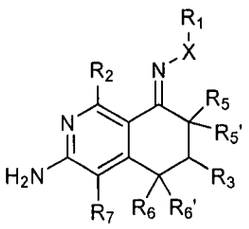
457

Tabla 2: IC_{50} de los Compuestos Ejemplificados Contra HSP90

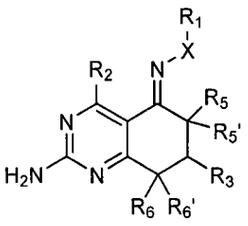
Compuesto No	**Afinidad de Unión**
	IC_{50} (nM)
33	4
35	13
37	6
40	10
45	10
58	5
59	8
61	3
65	10
75	10
78	4
79	6
83	8
85	4
93	8
96	13
99	8

REIVINDICACIONES

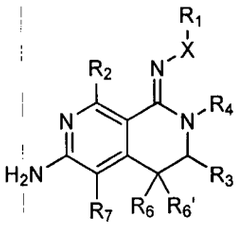
1. Un compuesto de la fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



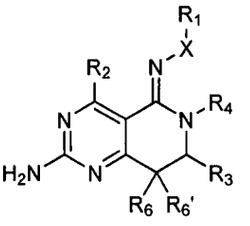
I



II



III



IV

o uno de sus tautómeros, estereoisómeros o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en los cuales

X es O, NR_8 o $CR_9R_{9'}$;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino alquilo (C_{1-6}) (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo

459

(C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), alquenilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), (C_{3-12})cicloalquilo, hetero(C3-12)cicloalquilo,

460

bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), (C_{4-12})arilo, hetero(C_{1-10})arilo, bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes y los sustituyentes en los átomos adyacentes pueden tomarse juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, oxicarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}),

bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, siempre que $R_{6'}$ esté ausente cuando A es $CR_5R_{5'}$;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), héteroalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), , sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),

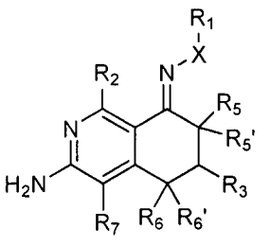
462

hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, sulfonilamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

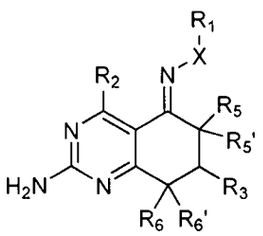
siempre que para la Fórmula II, cuando X es O, R_1 es alquilo (C_{1-6}) sustituido con por lo menos dos grupos hidroxilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en la fórmula



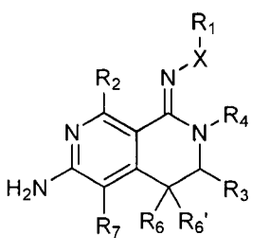
I

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en la fórmula



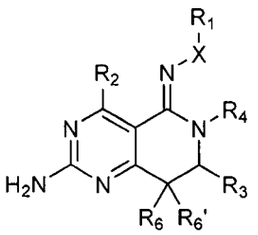
II

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en la fórmula



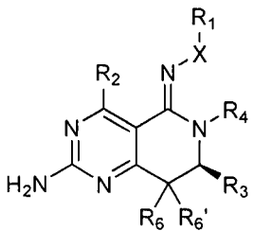
III

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que consiste en la fórmula



IV

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que consiste en la fórmula



IVa

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual X es O.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual X es NR_8,
donde

R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual R_8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxilalquilo (C_{1-3}), alquilo (C_{1-3}), aminoalquilo (C_{1-3}), y alcoxialquilo (C_{1-3}).

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual R_8 es hidrógeno.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual X es $CR_9R_{9'}$
donde

R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo (C_{1-3}), hidroxialquilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-3}), amino, arilo y heteroarilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual uno de R_9 y $R_{9'}$ es hidrógeno.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual R_9 y $R_{9'}$ son ambos hidrógeno.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), oxaalquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-6}) alquilo (C_{1-6}), hetero cicloalquil (C_{3-5}) alquilo (C_{1-6}), aril (C_{4-6}) alquilo (C_{1-10}), y heteroaril (C_{1-5}) alquilo (C_{1-6}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes, y los sustituyentes en los átomos adyacentes pueden tomarse juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 es $-L-R_{45}$,
donde

L está ausente o es una ligadura de 1-5 átomos, en el cual los átomos se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en C, N, O, y S, y están en forma independiente sustituidos o no sustituidos con 1-2 sustituyentes cada uno seleccionado en forma independiente del grupo que consiste en nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), oxo, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino,

alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, imino, alquilo (C_{1-10}), hetero alquilo (C_{1-10}), hidroxi alquilo (C_{1-10}), carbonil alquilo (C_{1-10}), tiocarbonil alquilo (C_{1-10}), sulfonil alquilo (C_{1-10}), sulfinil alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), aril alquilo (C_{1-10}), heteraril alquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), hetero cicloalquilo (C_{3-12}), arilo y heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional; o cualquiera de dos sustituyentes en los átomos adyacentes de L se toman para formar un anillo heterocíclico de 3, 4 y 5 miembros, cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{45} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo (C_{1-3}), hidroxialquilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-3}), amino, carbonilamino, aminocarbonilo, carbonilo, hidroxicarbonilo, arilo (C_{4-6}), heteroarilo (C_{1-5}), cicloalquilo, y heterocicloalquilo (C_{3-5}), cada uno no está sustituido o está sustituido en forma adicional.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el cual L está ausente.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual L es $(-CR_{46}R_{47}-)_n$,
donde
n es 1, 2, 3, 4, o 5;

R_{46} y R_{47} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, oxo, carboniloxi, alcoxi (C_{1-6}), ariloxi (C_{4-6}), heteroariloxi (C_{1-5}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino

(C_{1-10}), imino, alquilo (C_{1-6}), hetero alquilo (C_{1-6}), hidroxi alquilo (C_{1-6}), carbonil alquilo (C_{1-6}), tiocarbonil alquilo (C_{1-6}), sulfonil alquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C_{3-6}) alquilo (C_{1-6}), hetero cicloalquil (C_{3-6}) alquilo (C_{1-6}), aril alquilo (C_{1-6}), heteroaril alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-6}), hetero cicloalquilo (C_{3-6}), arilo y heteroarilo, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el cual L es $(-CR_{46}R_{47}-)_5$.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el cual L es $(-CR_{46}R_{47}-)_4$.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el cual L es $(-CR_{46}R_{47}-)_3$.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el cual L es $(-CR_{46}R_{47}-)_2$.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el cual L es $-CR_{46}R_{47}-$.

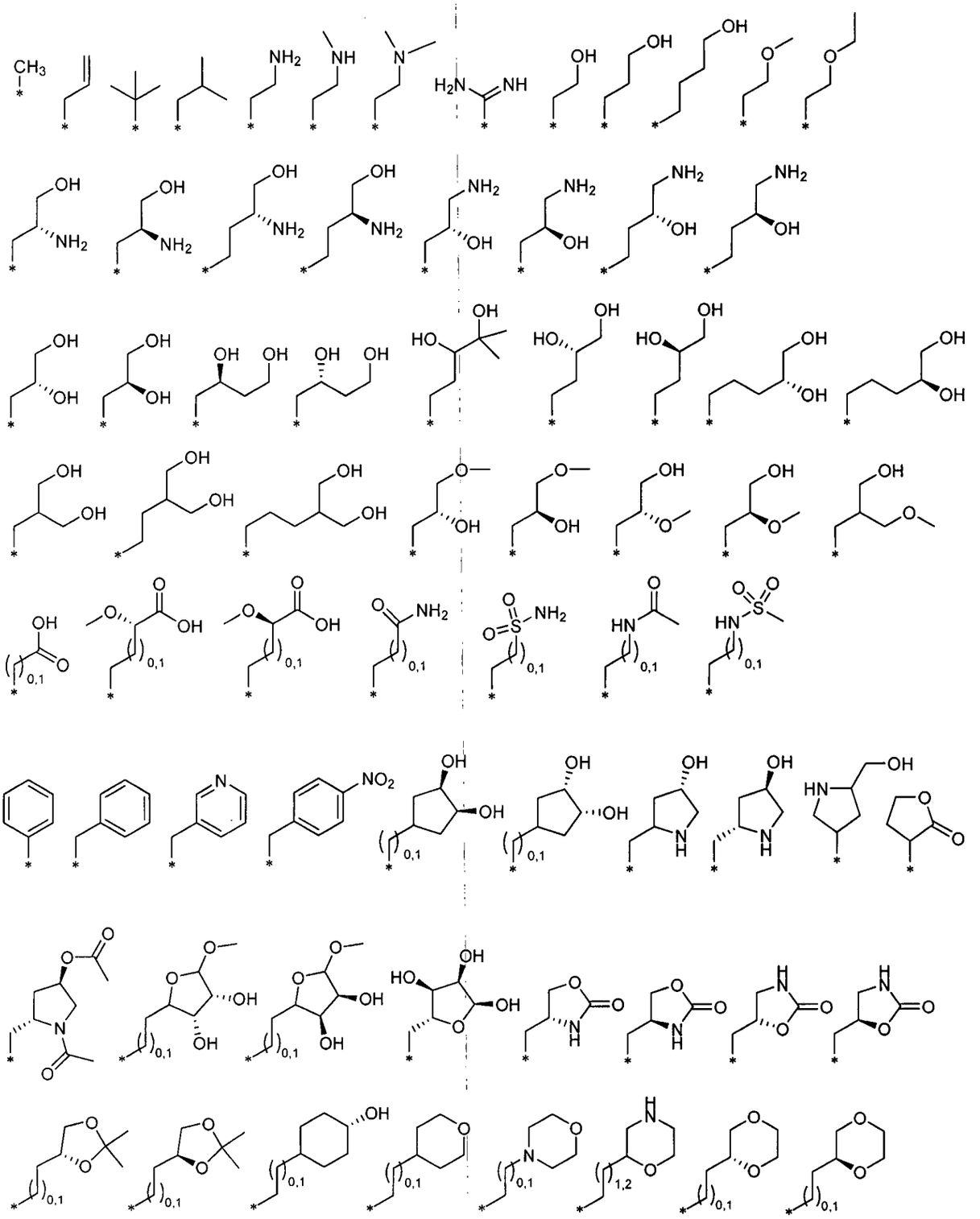
24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-23, en el cual cada R_{46} o R_{47} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), oxo, amino, imino, alquilo (C_{1-6}), aril(C_{4-6}) alquilo (C_{1-6}), heteroaril (C_{1-5}) alquilo cicloalquilo (C_{3-6}), alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil (C_{1-5}) alquilo (C_{1-6}), arilo (C_{4-6}), heteroarilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}), y

heterocicloalquilo (C_{1-5}) cada uno no sustituido o sustituido.

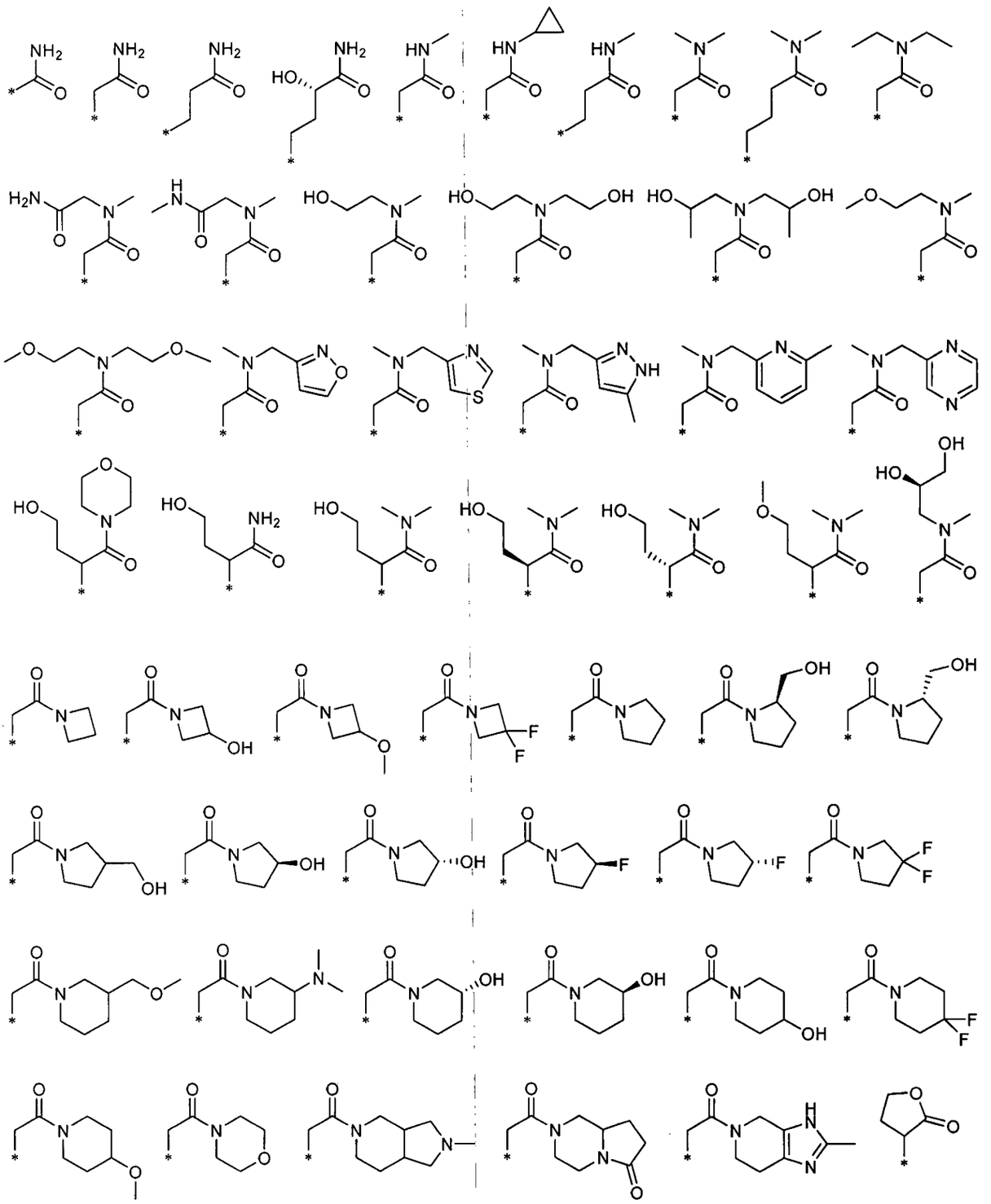
25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-23 en el cual R_{46} y R_{47} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, oxo, alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), amino y aminocarbonilo, cada uno sustituido o no sustituido.

26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-23, en el cual R_{46} y R_{47} son ambos hidrógeno.

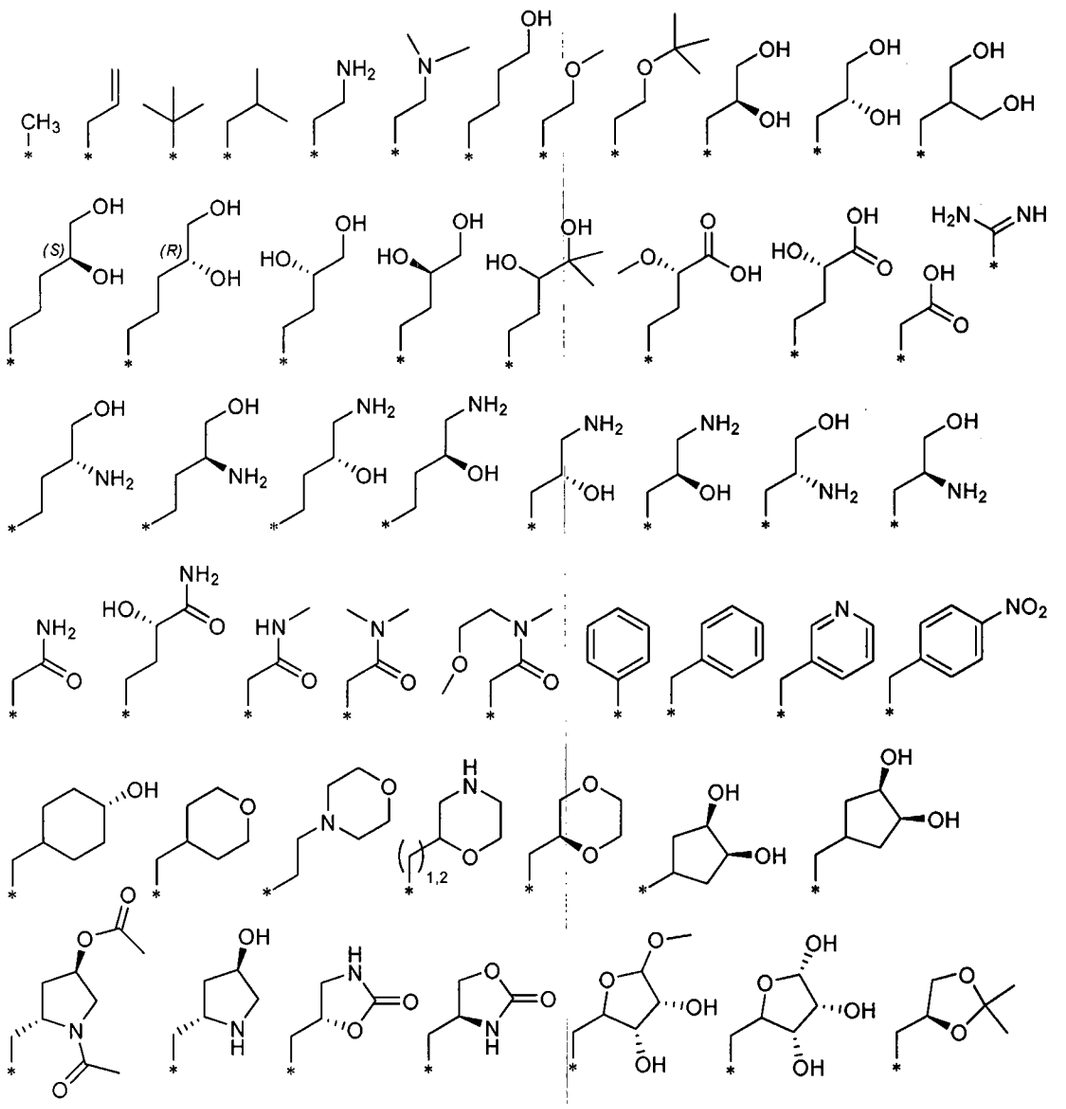
27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno



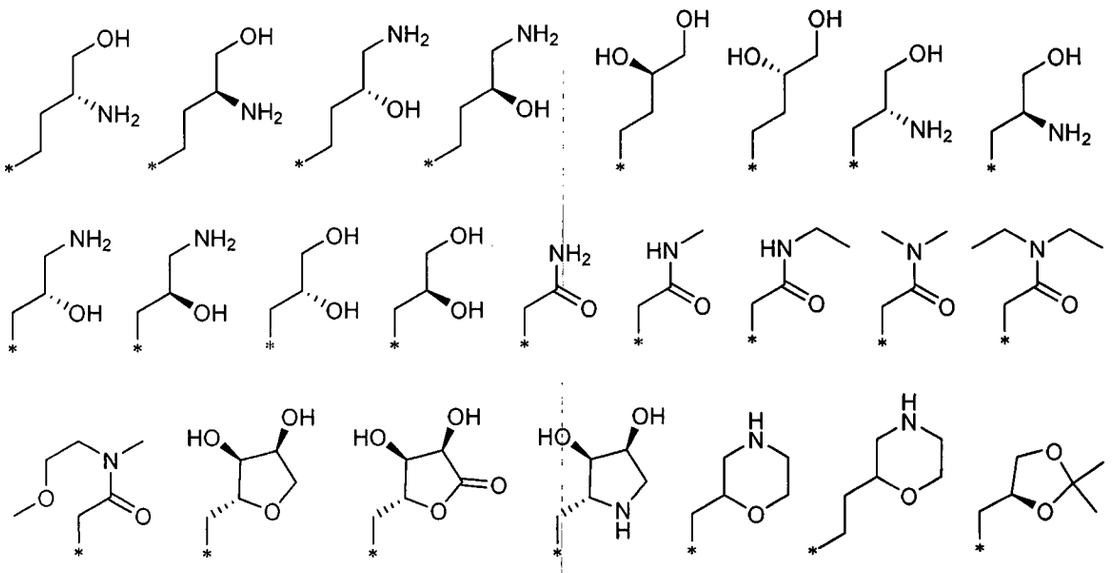
28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno

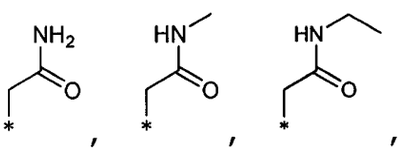


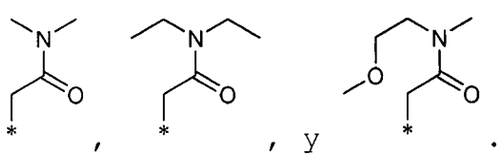
29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en



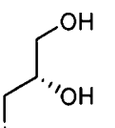
30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en

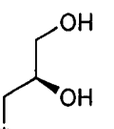


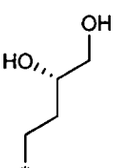
31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, 

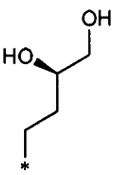


32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 es hidrógeno.

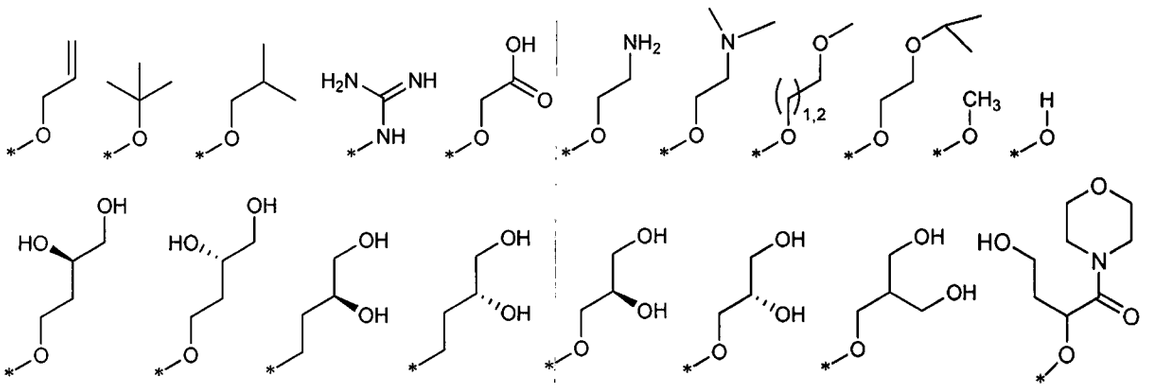
33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 es  .

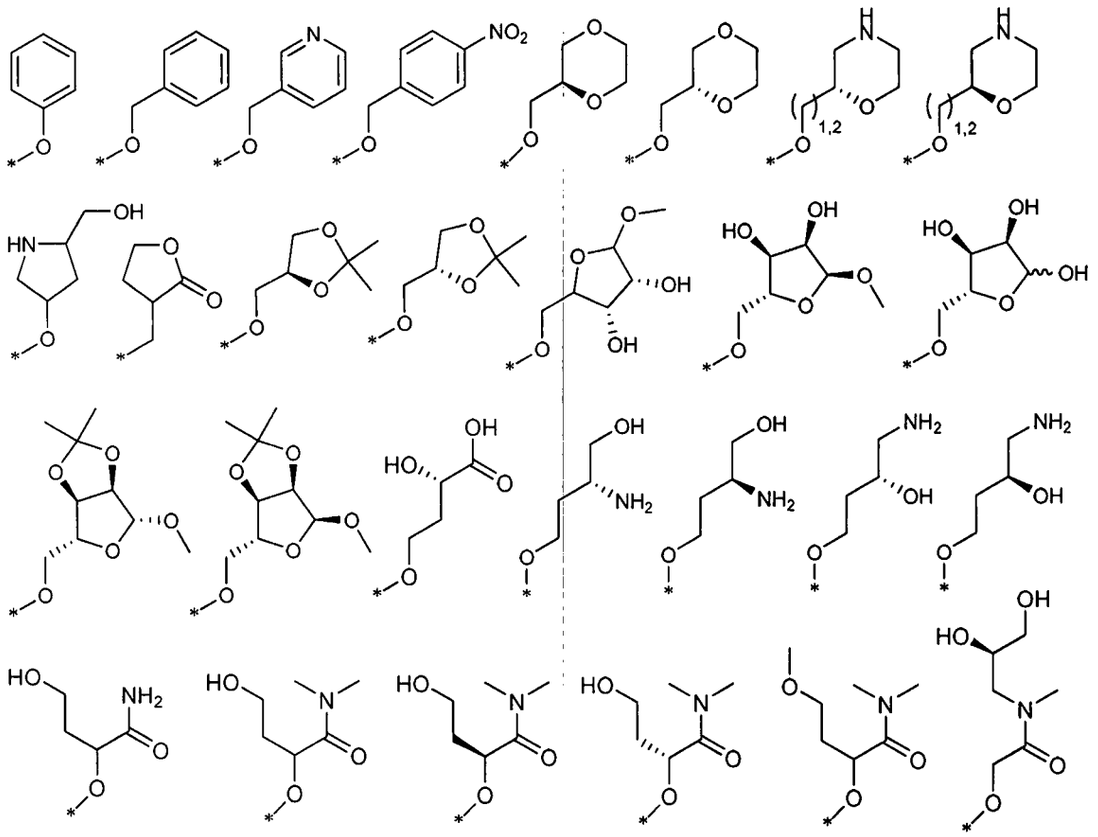
34. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 es  .

35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 es  .

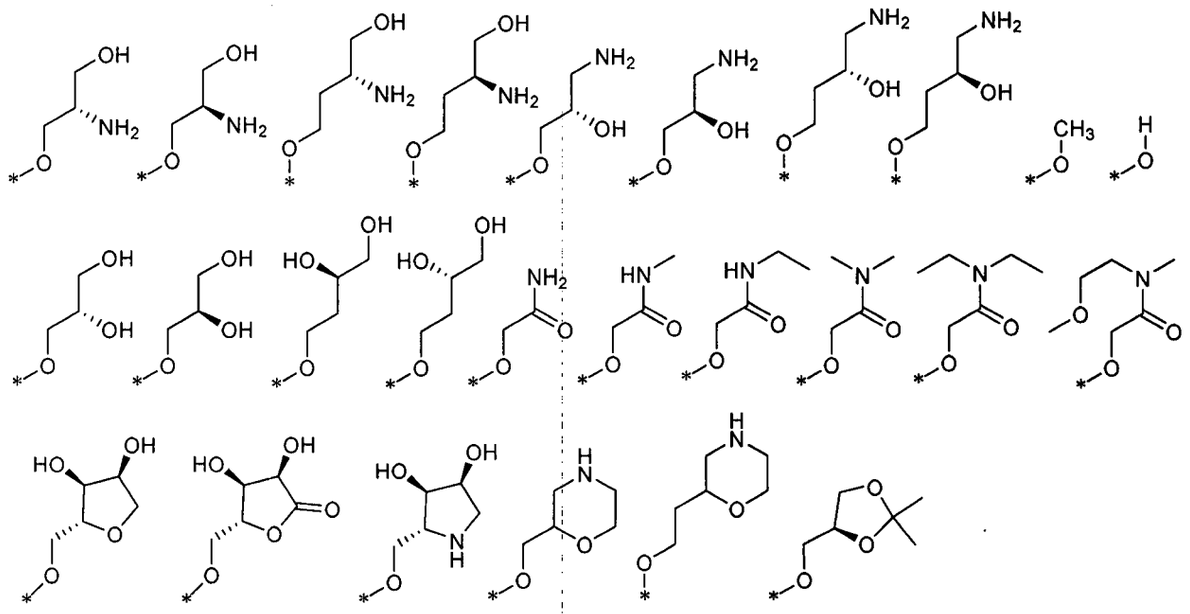
36. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el cual R_1 es  .

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual $-X-R_1$ se selecciona del grupo que consiste en

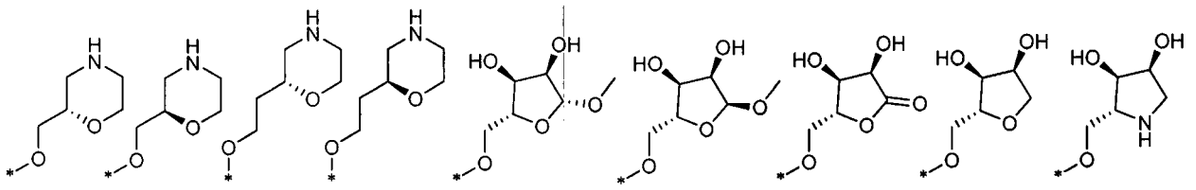




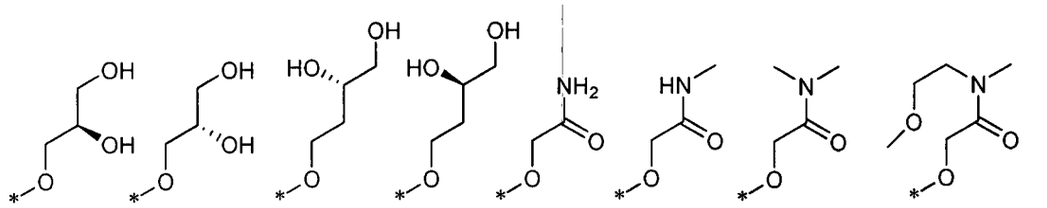
38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual -X-R_1 se selecciona del grupo que consiste en



39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual -X-R1 se selecciona del grupo que consiste en

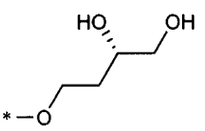


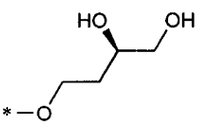
40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual -X-R1 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, metoxi,

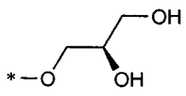


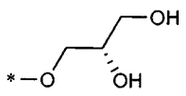
41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual -X-R_1 es -OH.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual -X-R_1 es -OCH3.

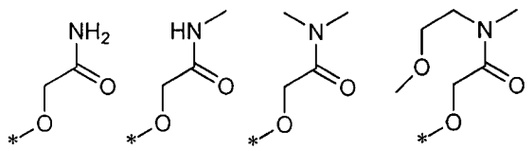
43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual -X-R_1 es  .

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual -X-R_1  .

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual $-X-R_1$ es  ;

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual $-X-R_1$ es  .

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual $-X-R_1$ se selecciona del grupo que consiste en:



48. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en el cual R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, tiol, alcoxi (C_{1-6}), alquiltiol (C_{1-6}), heteroalquilo (C_{1-6}), arilalquilo (C_{1-6}), heteroalquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C_{1-5}), alquilo (C_{1-6}), heterocicloalquil (C_{1-5}) alquilo (C_{1-6}), arilo (C_{4-6}), heteroarilo (C_{1-5}) cicloalquilo (C_{1-6}) y heterocicloalquilo (C_{1-5}) cada uno sustituido y no sustituido.

49. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en el cual R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), azaalquilo (C_{1-6}), y oxaalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido.

50. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en el cual R_2 es hidrógeno.

51. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en el cual R_2 es metilo.

52. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4-51, en el cual R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{4-6}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), heteroarilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), cada uno no sustituido o sustituido.

53. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4-51, en el cual R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, alilo, 3-metilbutilo, isobutilo, 2-hidroxietilo, 3-aminopropilo, 1-(4-metoxifenil)etilo, (2-metil-2-morfolin-4-il)propilo, piridin-4-ilmetilo, tetrahidropiran-4-ilmetilo, bencilo, 2,4-dimetoxi-bencilo, 3-cloro-bencilo, 2-cloro-bencilo, 2-fluoro-bencilo, 4-fluoro-bencilo, 3-trifluorometil-bencilo, pirazin-2-ilo, y $-(CH_2)_3NHC(O)O-C(CH_3)_3$.

54. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 4-51, en el cual R_4 es hidrógeno.

55. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 7-51, en el cual R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, carbonilo,

aminocarbonilo, sulfonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}) y carbonilalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido;.

56. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 7-51, en el cual R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_{1-6}), $-OR_{42}$, $-SR_{42}$, $-N(R_{42})_2$, $-OC(O)R_{42}$, $-NR_{42}C(O)R_{42}$, y $-N(R_{42})S(O)_2R_{42}$, donde R_{42} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}), arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo (C_{3-7}), cada uno no sustituido o sustituido.

57. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 7-51, en el cual R_5 y $R_{5'}$ son ambos hidrógeno.

58. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en el cual R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-10}) y heteroalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido.

59. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en el cual R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C_{1-6}), $-OR_{43}$, $-SR_{43}$, $-N(R_{43})_2$, $-OC(O)R_{43}$, $-NR_{43}C(O)R_{43}$, y $-N(R_{43})S(O)_2R_{43}$, donde R_{43} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, amino,

alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}), arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo (C_{3-7}), cada uno no sustituido o sustituido.

60. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en el cual R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_{1-6}) sustituido o no sustituido.

61. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-57, en el cual uno de R_6 y $R_{6'}$ son ambos hidrógeno.

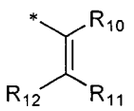
62. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 7-61, en el cual R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), alcoxi (C_{1-10}), y alcoxi (C_{1-10}) alquilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido.

63. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 y 7-61, en el cual R_7 es hidrógeno.

64. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63 donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, (C_{1-6}) alquenilo (C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-15}), hetero cicloalquil (C_{1-14}) cicloalquenilo, arilo (C_{4-15}), y hetero arilo (C_{1-14}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-4 sustituyentes cada

uno de los cuales se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), hetero ariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo alquilo (C_{1-10}), hidroxi alquilo (C_{1-10}), carbonil alquilo (C_{1-10}), tiocarbonil alquilo (C_{1-10}), sulfonil alquilo (C_{1-10}), sulfinil alquilo (C_{1-10}), hetero(C_{1-10})alquilo, imino(C_{1-10})alquilo, cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilo alquilo (C_{1-10}), hetero arilo (C_{1-10}) (C_{1-5})alquilo, (C_{9-12})bicicloarilo alquilo (C_{1-5}), hetero bicicloarilo (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), hetero cicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero bicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), arilo hetero(C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y bicicloarilo hetero(C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes, o los sustituyentes en átomos adyacentes pueden tomarse juntos para formar un anillo sustituido o no sustituido.

65. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 64, donde R_3 es de la fórmula:



en la cual

R_{10} y R_{11} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-}

$_{10}$), heteroaril (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{10} y R_{11} se toman juntos para formar el Anillo C que se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo monocíclico, bicíclico, saturado, insaturado, aromático, cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, nitro, halo, ciano, tio, oxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi, heteroariloxi, carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

R_{12} se selecciona de un grupo que consiste en C4-12)arilo, heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}), y heterocicloalquilo (C_{2-11}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma

independiente del grupo que consiste en hidroxi, halo, nitro, ciano, tio, alquiltio, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), haloalcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, amino, amido, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, imino, alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilalquilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12})alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10})alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12})alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12})alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), sustituido o no sustituido; o uno de dichos 1-3 sustituyentes en R_{12} y uno de dichos 1-3 sustituyentes en el anillo C se toman juntos para formar un anillo aromático saturado, insaturado o aromático de seis o siete miembros que no está sustituido o está sustituido con 1-4 sustituyentes.

66. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, en el cual R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), y heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cada uno no sustituido o sustituido.

67. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, en el cual R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo (C_{1-10}) sustituido o no sustituido, y heteroalquilo (C_{1-10}) sustituido o no sustituido.

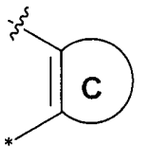
68. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, en el cual R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo (C_{1-6}) sustituido o no sustituido.

69. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-68, en el cual R_{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), oxoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cada uno no sustituido o sustituido.

70. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-68, en el cual R_{11} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo (C_{1-10}) sustituido o no sustituido, y heteroalquilo (C_{1-10}) sustituido o no sustituido.

71. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-68, en el cual R_{11} es metilo.

72. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, en el cual R_{10} y R_{11} se toman juntos para formar dicho Anillo C y R_3 es de fórmula



en la cual

el Anillo C se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-11}), cicloalquilo (C_{3-12}), y heterocicloalquilo (C_{1-11}), cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con dichos 1-3 sustituyentes.

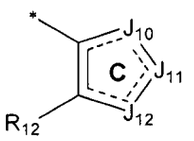
73. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en el cual el Anillo C se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, indolilo, oxadiazol, tiadiazol, furanoilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, morfolino, piperidinilo, pirrolidinilo, tienilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, y ciclopentenilo, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con dichos 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alcoxi, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo, y haloalcoxi.

74. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en el cual el Anillo C se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-6}) o heteroarilo (C_{1-5}), cada uno no sustituido o sustituido con dichos 1-3 sustituyentes selecciona del grupo que consiste en halo, alcoxi, alquilo, amino, alquilamino, haloalquilo, y haloalcoxi.

75. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en el cual el Anillo C se selecciona del grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, tiazolilo, y tienilo, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con dichos 1-3 sustituyentes.

76. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 72-75, en el cual por lo menos uno de los 1-3 sustituyentes en el Anillo C se selecciona del grupo que consiste en fluoro, metilo, y metoxi.

77. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72 es de la fórmula:



en la cual

J_{10} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{26}, y $CR_{27}R_{27'}$;

J_{11} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{28}, y $CR_{29}R_{29'}$; y

J_{12} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{30}, y $CR_{31}R_{31'}$;

donde

R_{26}, R_{28} y R_{30} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}),

sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{26}, R_{28}, y R_{30} están cada uno en forma independiente ausentes cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble, y

R_{27}, $R_{27'}$, R_{29}, $R_{29'}$, R_{31}, y $R_{31'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{27'}$, $R_{29'}$, $R_{31'}$ están cada uno en forma

independiente ausentes cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

78. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 77, en el cual

R_{26}, R_{28} y R_{30}, se seleccionan, cada uno en forma individual, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), y heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{26}, R_{28}, y R_{30} están cada uno en forma independiente ausentes cuando el nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble; y

R_{27}, $R_{27'}$, R_{29}, $R_{29'}$, R_{31}, y $R_{31'}$ se seleccionan, cada uno en forma individual, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{27'}$, $R_{29'}$, $R_{31'}$ están cada uno en forma

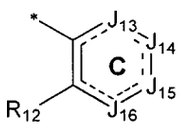
independiente ausentes cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

79. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 77, en el cual

R_{26}, R_{28} y R_{30}, se seleccionan, cada uno en forma individual, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilamino (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6}), haloalquilo(C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), carbonilalquilo (C_{1-6}), azaalquilo(C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{26}, R_{28}, y R_{30} cada uno está independientemente ausente cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble; y

R_{27}, $R_{27'}$, R_{29}, $R_{29'}$, R_{31}, y $R_{31'}$ se seleccionan, cada uno en forma individual, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-6}), carbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-6}), oxaalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{27'}$, $R_{29'}$, $R_{31'}$ están cada uno en forma independiente ausentes cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

80. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en el cual R_3 es de la fórmula:



donde

J_{13} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{32}, y $CR_{33}R_{33'}$,

J_{14} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{34}, y $CR_{35}R_{35'}$,

J_{15} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{36}, y $CR_{37}R_{37'}$,

J_{16} se selecciona del grupo que consiste en O, S, NR_{38}, y $CR_{39}R_{39'}$,

donde

R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} están cada uno en forma independiente ausentes cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble, y

R_{33}, $R_{33'}$, R_{35}, $R_{35'}$, R_{37}, $R_{37'}$, R_{38}, y $R_{38'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}),

haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{33'}$, $R_{35'}$, $R_{37'}$, y $R_{39'}$ están cada uno en forma independiente ausentes cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

81. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 80, en la cual

R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} están cada uno en forma independiente ausentes cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble, y

R_{33}, $R_{33'}$, R_{35}, $R_{35'}$, R_{37}, $R_{37'}$, R_{39}, y $R_{39'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), oxicarbonilo, aminocarbonilo,

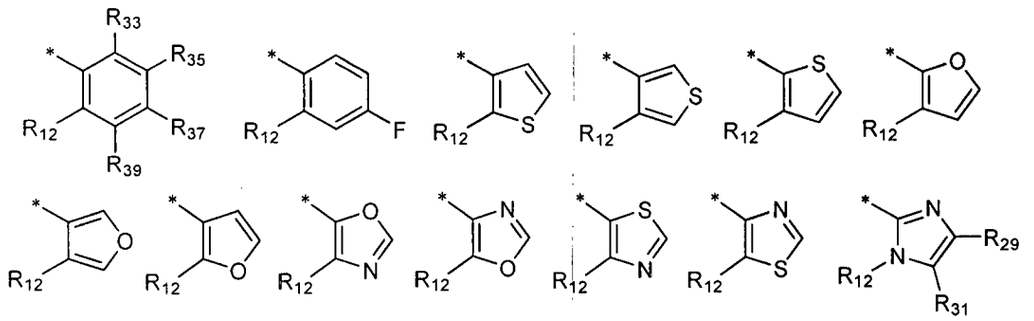
amino, alquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{33'}$, $R_{35'}$, $R_{37'}$, y $R_{39'}$ están cada uno en forma independiente ausentes cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

82. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 80, en la cual

R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, oxi, hidroxi, alquilamino (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), azaalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido, o R_{32}, R_{34}, R_{36}, y R_{38} están cada uno en forma independiente ausentes cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble, y

R_{33}, $R_{33'}$, R_{35}, $R_{35'}$, R_{37}, $R_{37'}$, R_{39}, y $R_{39'}$ se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-6}), aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-6}), alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), carbonilalquilo (C_{1-6}), azaalquilo (C_{1-6}), oxaalquilo (C_{1-6}), cada uno sustituido o no sustituido, o $R_{33'}$, $R_{35'}$, $R_{37'}$, y $R_{39'}$ están cada uno en forma independiente ausentes cuando el átomo de carbono al cual está unido forma parte de un enlace doble.

83. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 72, en el cual el R_3 se selecciona del grupo que consiste en



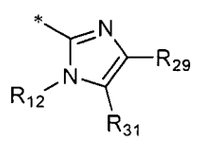
donde

R_{29} y R_{31} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), y heteroalquilo (C_{1-10}), cada uno sustituido o no sustituido

R_{33}, R_{35}, R_{37}, y R_{39} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alcoxi (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}); y

R_{34} y R_{36} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en alquilo, azaalquilo (C_{1-10}), hidroxilalquilo (C_{1-10}).

84. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 83, en el cual el R_3 es de la fórmula



donde

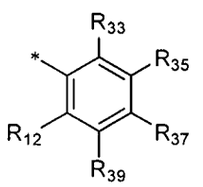
R_{29} y R_{31} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo (C_{1-6}), alquenilo (C_{2-6}), alquinilo (C_{2-6}), amino o amino sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo (C_{3-7}), cicloalquenilo (C_{5-7}), (C_{3-7})heterocicloalquilo, $-OR_{40}$, $-SR_{40}$, $-C(O)R_{40}$, $-C(O)OR_{40}$, $-C(O)N(R_{40})_2$, $-S(O)R_{40}$, $-S(O)_2R_{40}$, $-S(O)_2N(R_{40})_2$, $-OC(O)R_{40}$, $-NR_{40}C(O)R_{40}$, y $-N(R_{40})S(O)_2R_{40}$;

donde

R_{40} se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo sustituido o no sustituido, tiazolilo sustituido o no sustituido, piridilo sustituido o no sustituido, pirazinilo sustituido o no sustituido, y pirimidinilo sustituido o no sustituido, 2-aminoetilo, 2-piperidiniletilo, 2-piperaziniletilo, 2-morfoliniletilo, y 2-(N-metilpiperazinil)etilo.

85. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en el cual R_{40} se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo, ciclopentilo, y 2-aminoetilo.

86. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 83, en el cual el R_3 es de la fórmula

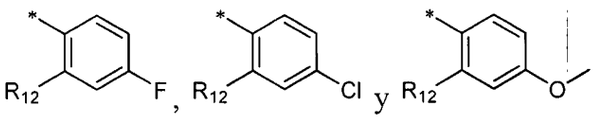


donde

R_{33}, R_{35}, R_{37}, y R_{39} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno,

alquilo, alcoxi, halo, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido.

87. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 86, en el cual el R_3 se selecciona del grupo que consiste en



88. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-87, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}), y heterocicloalquilo (C_{2-11}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes.

89. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-87, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste en furanoilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzimidazolilo, purinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, piridona, y pirimidona, cada uno de los cuales está sustituido o no sustituido con 1-3 sustituyentes.

90. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 o la reivindicación 89, en el cual los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en halo,

ciano, oxi, oxo, (C_{1-6})alcoxi, ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, amino, amido, sulfonilo, alquilo (C_{1-6}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido.

91. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 o la reivindicación 89, en el cual los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo (C_{1-6}), (C_{1-6})alcoxi, amino, acetamido, carbonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo, cada uno no sustituido o sustituido.

92. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 88 o la reivindicación 89, en el cual los 1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en fluoro, difluoro, cloro, bromo, ciano, amino, metilamino, etilamino dimetilamino, hidroxietilamino, metilo, etilo, etinilo, trifluorometilo, aminometilo, metoxi, etoxi, dimetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi, fenoxi, acetamido, etoxiacetamido, acetilo, metoxicarbonilo sustituido, etoxiaminocarbonilo, metansulfonilamino, 4-trifluorometoxifenoximatilo, 3-trifluorometoxifenoximatilo, e isotiazolidin 1,1 dióxido.

93. El compuesto de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 88 o la reivindicación 89 en el cual los

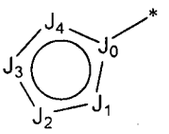
1-3 sustituyentes en R_{12} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en fluoro, cloro, metoxi, etoxi, y amino.

94. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-87, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste en (2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(5-metil-piridin-2-il)-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-ilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, 2-acetamidofenilo, 2-aminocarbonilfenilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-cloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-fenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2-difluoro-3-metoxifenilo, 2-etil-fenilo, 2-etoxi-tiazol-4-ilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 2-fluoro-piridin-3-ilo, 2-hidroximatil-3-metoxifenilo, 2-hidroximatilfenilo, 2-isoquinolin-4-ilo, 2-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, 2-metoxi-tiazol-4-ilo, 2-metil-fenilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-fenoxifenilo, 2-piridin-3-ilo, 2-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-acetamidofenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-bromo-fenilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-etil-4-metil-fenilo, 3-etinil-fenilo, 3-fluoro-6-metoxi-piridin-2-ilo,

3-fluorofenilo, 3-fluoro-pirazin-2-ilo, 3-metansulfonilaminofenilo, 3-metoxicarbonilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-metoxi-pirazin-2-ilo, 3-metil-3H-imidazo[4,5-b]pirazin-5-ilo, 3-metilfenilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 3-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4,5-dimetoxi-pirimidin-2-ilo, 4-amino-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-cloro-2,5-dimetoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-5-metil-fenilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 4-difluoro-2-metil-fenilo, 4-etoxi-5-fluoro-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-2-ilo, 4-etoxi-pirimidin-5-ilo, 4-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxi-5-metil-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-piridin-3-ilo, 4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 4-metoxi-pirimidin-5-ilo, 4-metil-fenilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 4-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-ilo, 5,6-dimetoxi-pirazin-2-ilo, 5-acetil-tiofen-2-ilo, 5-amino-6-etoxi-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-3-metil-pirazin-2-ilo, 5-amino-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-cloro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-dimetilamino-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-fluoro-4-metoxi-pirimidin-2-ilo, 5-fluoro-6-metoxi-pirazin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 5-metoxi-tiofen-2-ilo, 5-trifluorometil-pirimidin-2-ilo, 6-acetil-piridin-2-ilo, 6-cloro-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-pirazin-2-ilo, 6-etoxi-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-5-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-5-metil-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 5-amino-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-ilo, y 6-trifluorometil-piridin-2-ilo.

500

95. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-87, en el cual R_{12} es un arilo o heteroarilo de cinco miembros de fórmula



en la cual

J_0 se selecciona del grupo que consiste en N y C;

J_1 se selecciona del grupo que consiste en O, S, N, NR_{13} y CR_{14},

J_2 se selecciona del grupo que consiste en O, S, N, NR_{15} y CR_{16},

J_3 se selecciona del grupo que consiste en O, S, N, NR_{17} y CR_{18},

J_4 se selecciona del grupo que consiste en O, S, N, NR_{19} y CR_{20},

donde

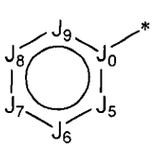
R_{13}, R_{15}, R_{17}, y R_{19} se seleccionan, cada uno en forma individual, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), azaalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), heteroalquilo (C_{1-10}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido;

501

R_{14}, R_{16}, R_{18}, y R_{20} se seleccionan, cada uno en forma individual, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, oxi, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), heteroariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, aminosulfonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

uno de R_{13}, R_{14}, R_{19} y R_{20} puede tomarse junto con R_{11} para formar un anillo aromático, saturado o insaturado de 6 o 7 miembros, cada uno no está sustituido o está sustituido en forma adicional con 1-3 sustituyentes, y uno de R_{13}, R_{14}, R_{19} y R_{20} puede tomarse junto con uno de dichos sustituyentes en Ring para formar un anillo aromático, saturado o insaturado de 6 o 7 miembros, cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes.

96. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-87, en el cual R_{12} es un arilo o heteroarilo de seis miembros de fórmula



en la cual

J_0 se selecciona del grupo que consiste en N y C;

J_5 se selecciona del grupo que consiste en $NR_{21'}$, CR_{21} y C(O);

J_6 se selecciona del grupo que consiste en $NR_{22'}$, CR_{22} y C(O);

J_7 se selecciona del grupo que consiste en $NR_{23'}$, CR_{23} y C(O);

J_8 se selecciona del grupo que consiste en $NR_{24'}$, CR_{24} y C(O);

J_9 se selecciona del grupo que consiste en $NR_{25'}$, CR_{25} y C(O);

donde

R_{21}, $R_{21'}$, R_{22}, $R_{22'}$, R_{23}, $R_{23'}$, R_{24}, $R_{24'}$, R_{25} y $R_{25'}$ se seleccionan, cada uno en forma individual, del grupo que consiste en hidrógeno, halo, nitro, ciano, tio, alquiltio, hidroxi, oxi, alcoxi (C_{1-10}), haloalcoxi (C_{1-10}), ariloxi, heteroariloxi, carboniloxi, carbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxiaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), hidroxialquilamino (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10})carbonilamino, sulfonilamino, alquilosulfonilamino, arilosulfonilamino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo, ariloxialquilo, carbonilalquilo (C_{1-10}), alcoxicarbonilalquilo, ariloxicarbonilalquilo, tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), cicloalquil sulfonilalquilo, sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), alcoxicarbonilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), heterobicicloaril (C_{8-}

503

$_{12}$) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y heterobicicloarilo (C_{4-12}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-4 sustituyentes, y $R_{21'}$, $R_{22'}$, $R_{23'}$, $R_{24'}$, y $R_{25'}$ pueden estar ausentes en forma individual cuando el átomo de nitrógeno al cual está unido forma parte de un enlace doble; y

uno de R_{21} y R_{25} puede tomarse junto con R_{11} para formar un anillo aromático, saturado o insaturado de 6 o 7 miembros, cada uno no está sustituido o está sustituido en forma adicional con 1-3 sustituyentes; y uno de R_{21} y R_{25} puede tomarse junto con un sustituyente en el anillo formado tomando R_{10} y R_{11} juntos para formar un anillo aromático, saturado o insaturado de 6 o 7 miembros, cada uno no está sustituido o está sustituido en forma adicional con 1-3 sustituyentes.

97. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 96, en el cual

J_5 es N o CR_{21} donde R_{21} es hidrógeno, o fluoro;

J_6 es N o CR_{22} donde R_{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxi, fluoro, metilo, etilo, metoxi, y etoxi;

J_7 es N o CR_{23} donde R_{23} es hidrógeno, o fluoro;

J_8 es N o CR_{24} donde R_{24} es hidrógeno, o fluoro; y

J_9 es N o CR_{25} donde R_{25} es hidrógeno, o fluoro.

98. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 97, en el cual

J_5 es N;

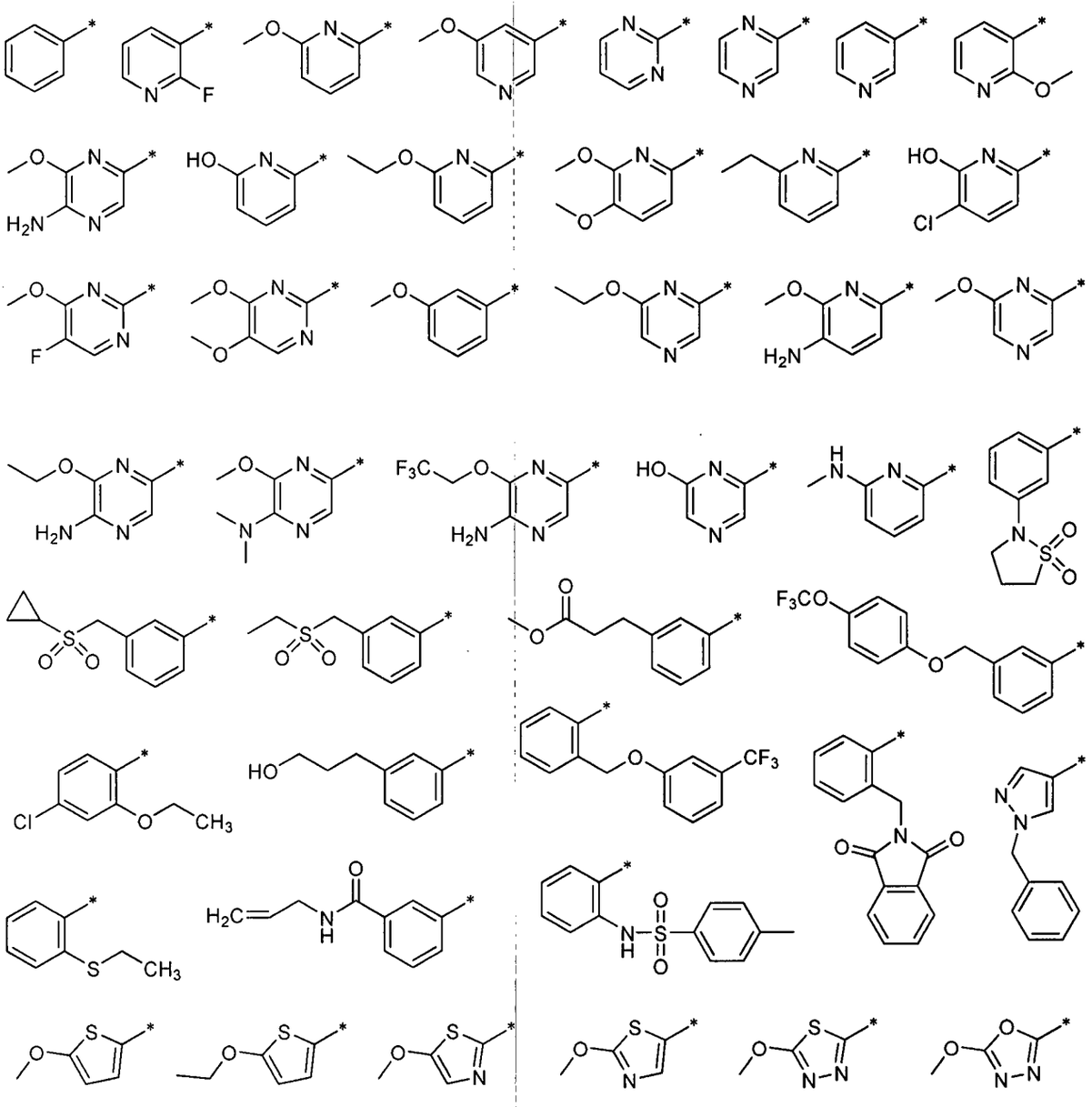
J_6 es N o $C(OCH_3)$;

J_7 es CH;

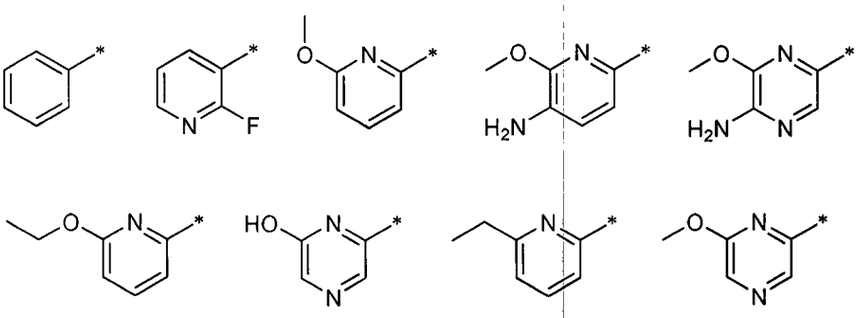
J_8 es CH; y

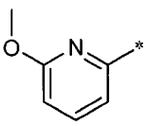
J_9 es N o CH.

99. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-87, donde R_{12} se selecciona del grupo que consiste en:

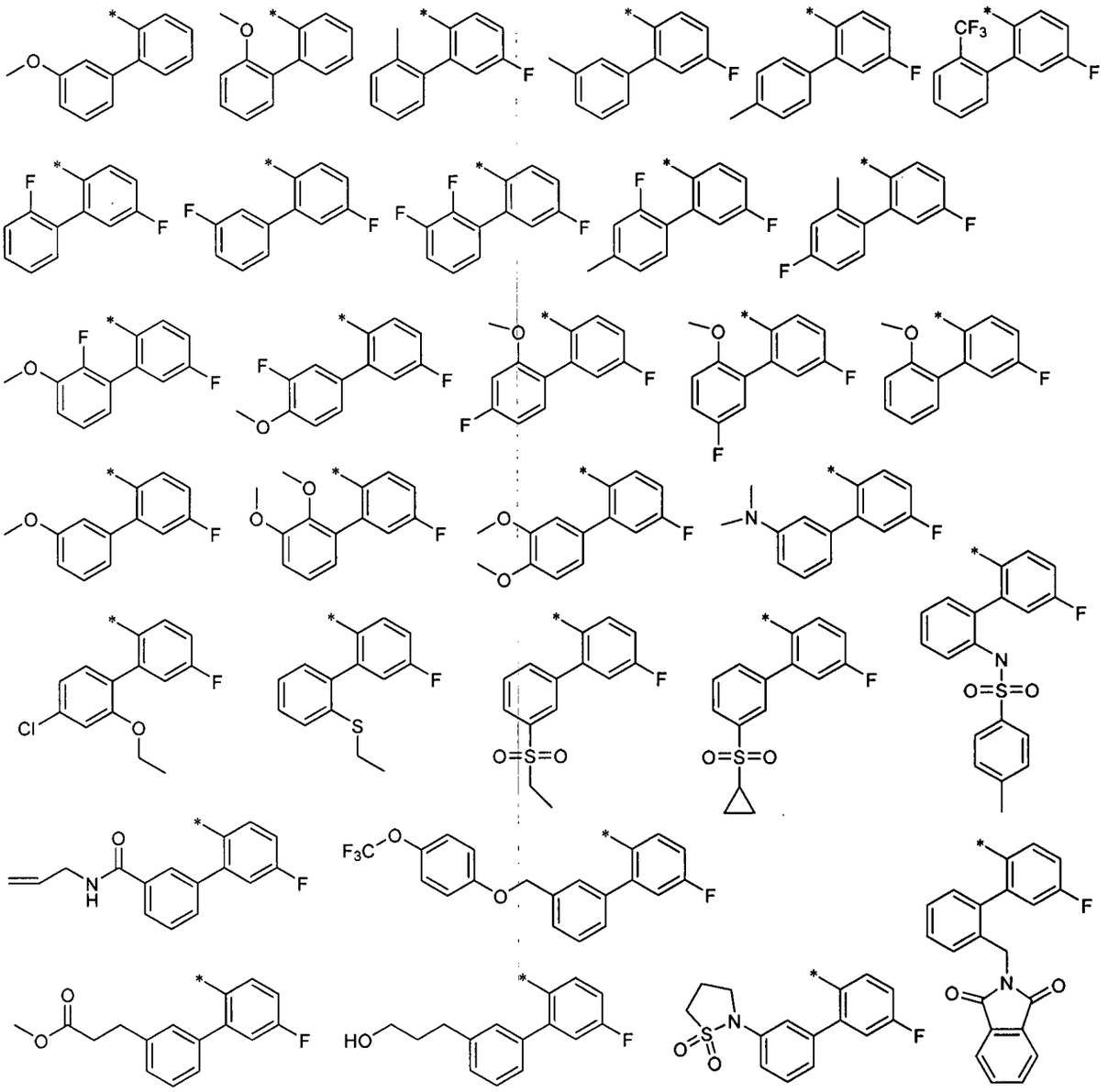


100. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-87, donde R_{12} se selecciona del grupo que consiste en:

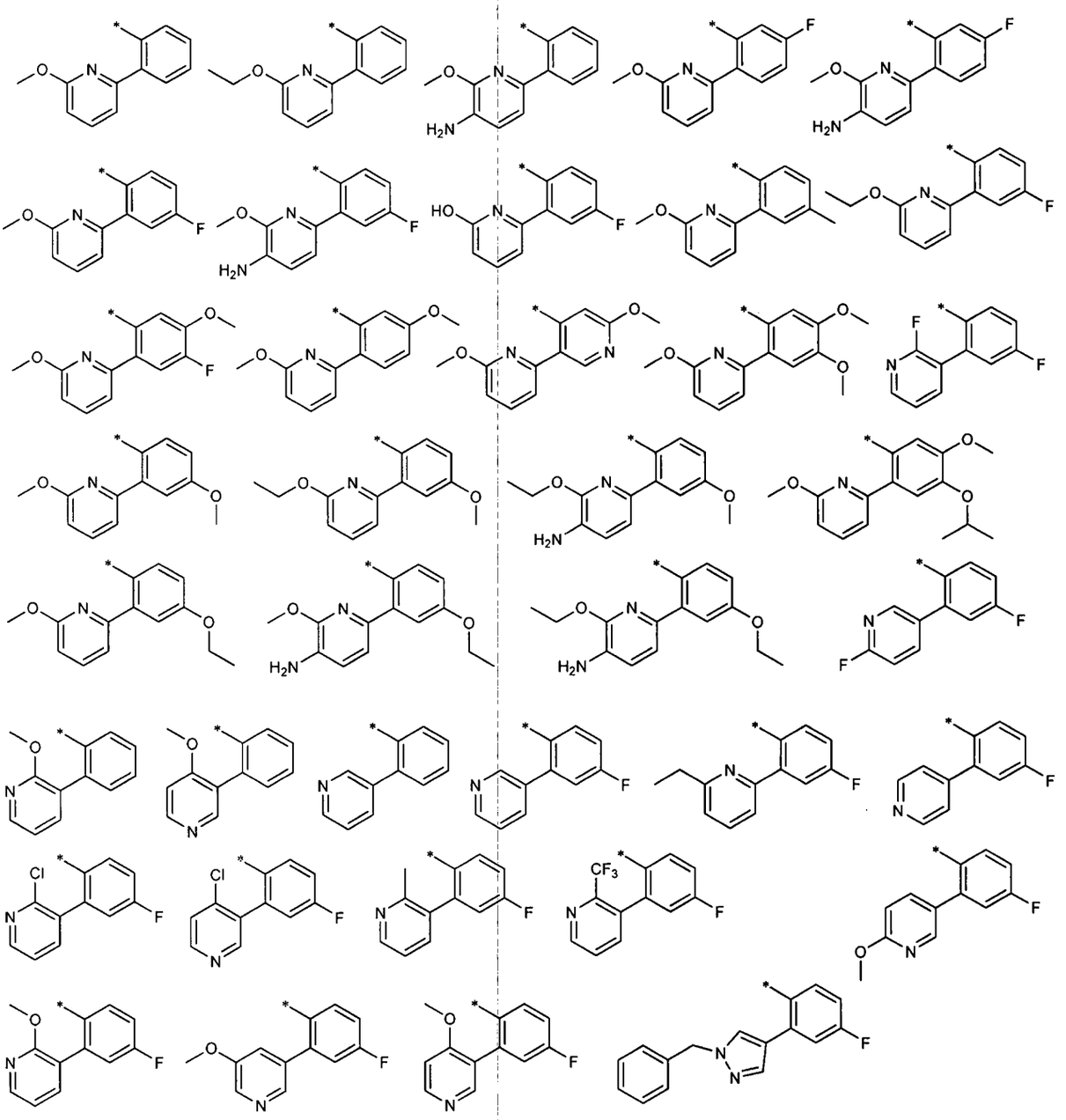


101. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 65-87, en el cual R_{12} es de la fórmula  .

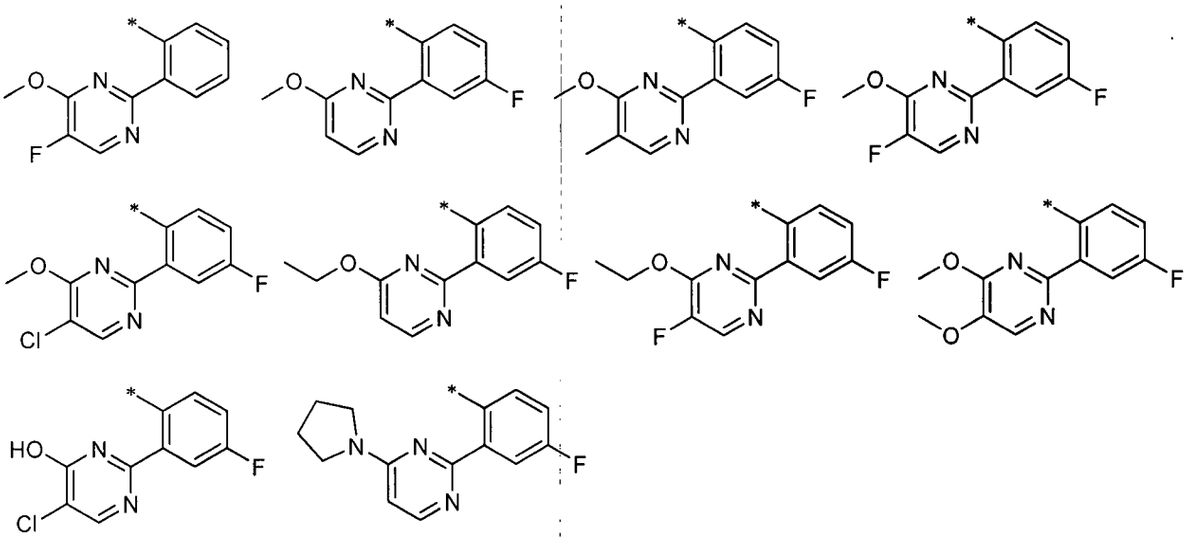
102. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en el cual R_3 se selecciona del grupo que consiste en



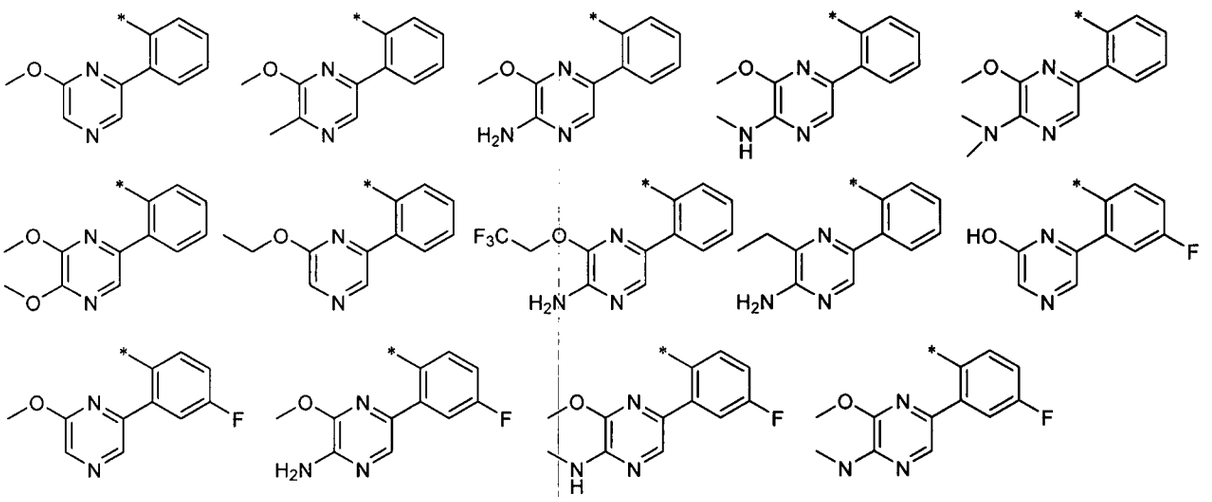
103. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en el cual R_3 se selecciona del grupo que consiste en

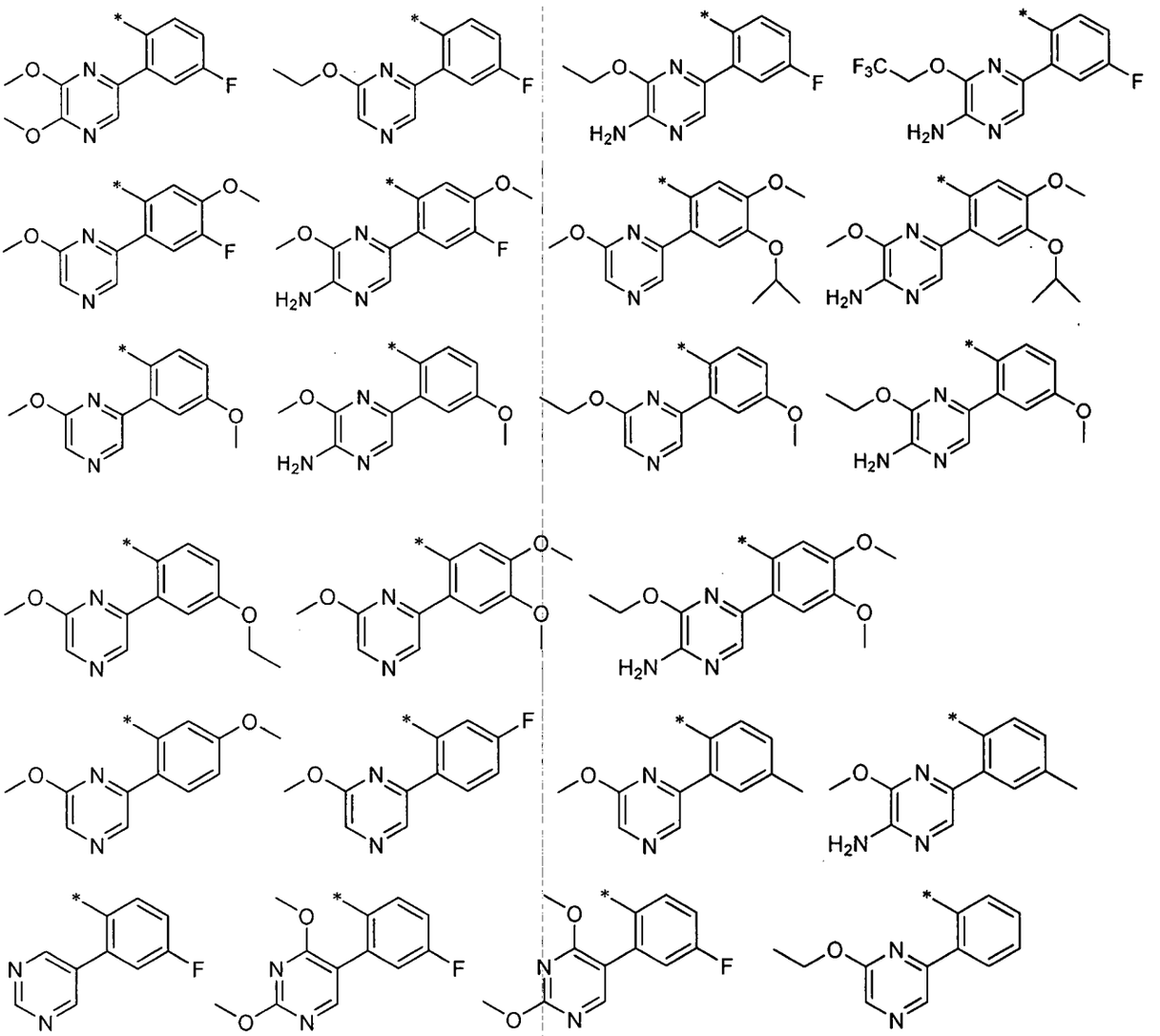


104. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en el cual R_3 se selecciona del grupo que consiste en

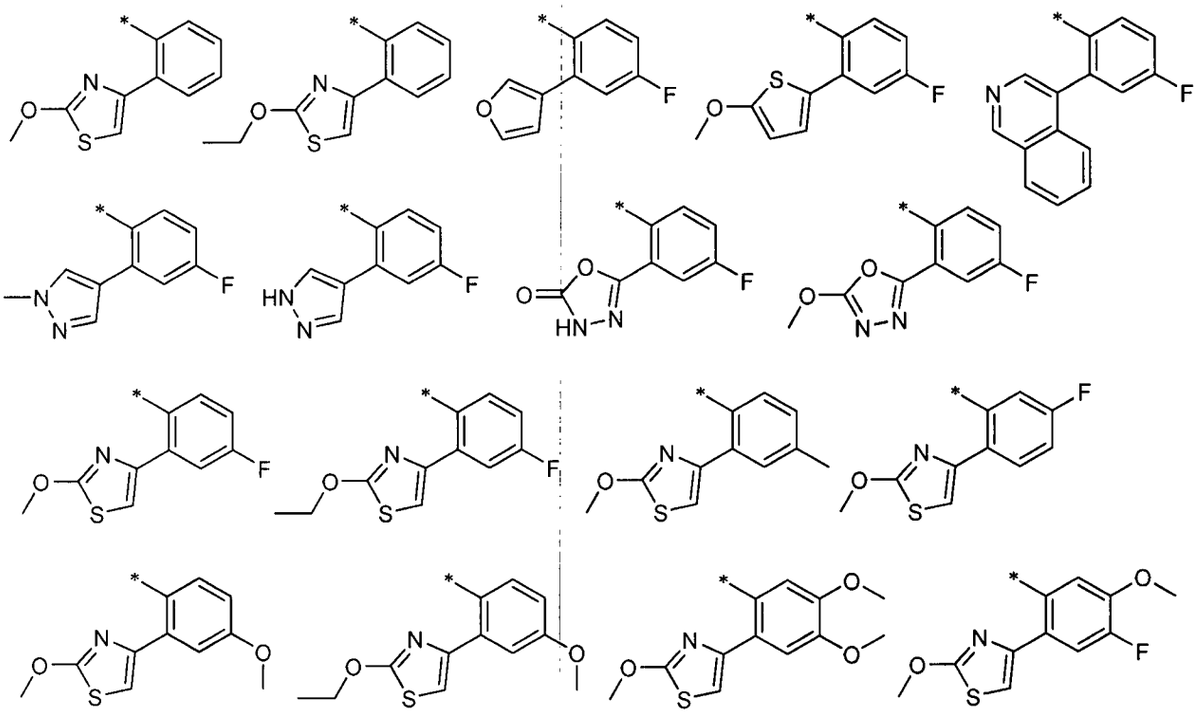


105. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-63, donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en

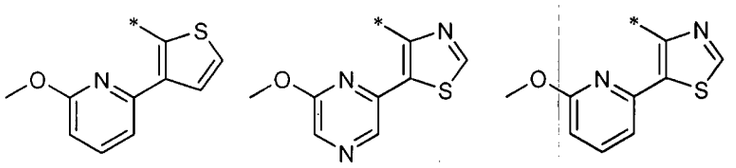




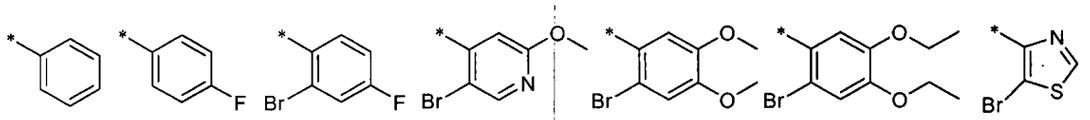
106. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en el cual R_3 se selecciona del grupo que consiste en



107. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en el cual R_3 se selecciona del grupo que consiste en

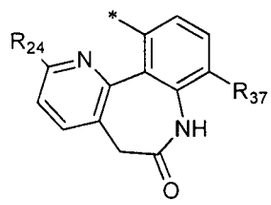
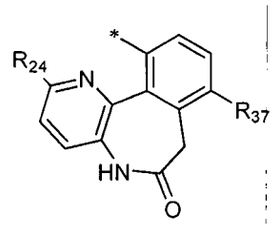
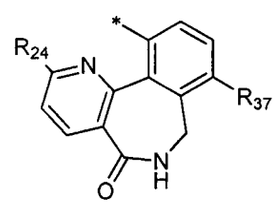
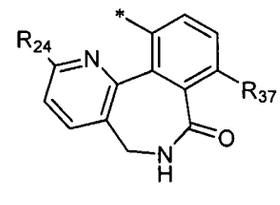
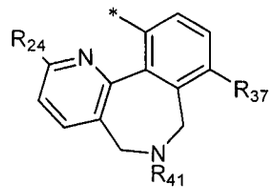
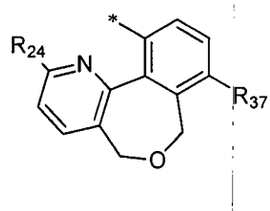
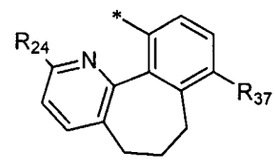


108. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en el cual R_3 se selecciona del grupo que consiste en



511

109. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en el cual R_3 se selecciona del grupo que consiste en

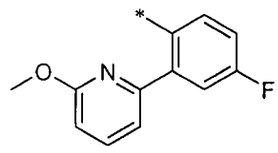
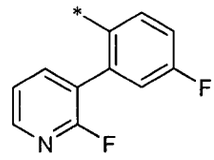
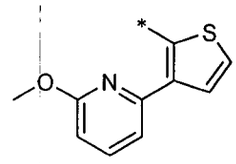
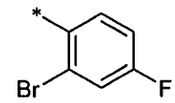
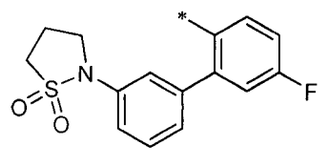
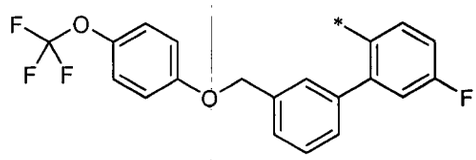
donde

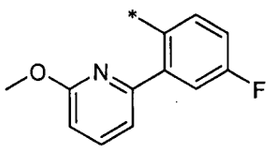
R_{24} se selecciona del grupo que consiste en metoxi y etoxi;

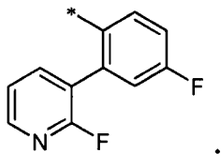
R_{37} se selecciona del grupo que consiste en halo, alcoxi y alquilo, cada uno no sustituido o sustituido; y

R_{41} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, oxaalquilo (C_{1-6}) y alquilo (C_{1-6}).

110. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en el cual R_3 se selecciona del grupo que consiste en

111. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en el cual R_3 es  .

112. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en el cual R_3 es  .

113. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-metil oxima;

(*R*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-metil oxima

(*S*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-metil oxima

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-alil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-ter-butil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-isobutil oxima;

513

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-bencil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-fenil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-4-nitrobencil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-metoxietil oxima;

(*R,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-metoxietil oxima

(*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-metoxietil oxima

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*R,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona *O*-2-ter-butoxietil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-metoxipropil oxima;

ácido (*E*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)acético;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-ona *O*-(*S*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*R*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*S*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-aminoetil oxima;

(*R*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-aminoetil oxima;

(*S*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-2-aminoetil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-piridin-3-ilmetil oxima;

(*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-piridin-3-ilmetil oxima;

(*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil oxima;

(*R*,*E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil oxima;

515

(*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil oxima;

(*E*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-iliden)hydrazinecarboximidamida;

(*S,E*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidroquinazolin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)amino)butano-1,2-diol;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-morfolin-2-ilmetil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-morfolin-2-ilmetil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-morfolin-2-ilmetil oxima;

(R,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*2R,3S,4R*)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*2R,3S,4R,5R*)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(*R*,*Z*)-2-Amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*3aR,4R,6R,6aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((*2R,3S,4R,5S*)-3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-

5(6*H*)-ona *O*-((*3aR,4R,6S,6aR*)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)metil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(3'-(ciclopropylsulfonil)-5-fluorobifenil-2-il)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(*R, Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona O-((2*R*, 3*S*, 4*R*)-3, 4, 5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il) metil oxima;

(R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-((2R, 3S, 4*S*)-3, 4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il) metil oxima;

(R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-ona O-((2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il) metil oxima;

(3R, 5S)-1-acetil-5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi) metil) pirrolidin-3-il acetato,

(2S, 4R)-metil 4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi) pirrolidine-2-carboxilate;

ácido (2S, 4R)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-iliden) aminooxi) pirrolidin-2-carboxílico;

(R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-(3R, 5S)-5-(hidroximetil) pirrolidin-3-il oxima;

518

(R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-((2R, 3R, 4S)-3, 4-dihidroxipirrolidin-2-il) metil oxima;

(7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-(3R, 4S)-3, 4-dihidroxiciclopentil oxima;

(7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-((3R, 4S)-3, 4-dihidroxiciclopentil) metil oxima;

(7R, Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-ona O-3, 4-dihidroxi-4-metilpentil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima;

(*R*)-4-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-morfolinoetil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil oxima;

(*R,Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-((1*s*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)metil oxima;

(*S*)-4-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanamida;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-(morfolin-2-il)etil oxima;

(*S*)-4-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)-3-benciloxazolidin-2-ona;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*R*)-2-amino-3-hidroxipropil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metil oxima;

(*R*)-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-5-imino-4-metil-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-*d*]pirimidin-2-amina;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(2-metoxitiazol-4-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(*S*)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropiridol[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(S)-4,5-dihidroxipentil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(S)-3-amino-2-hidroxipropil oxima;

520

(S)-5-(((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)metil)oxazolidin-2-ona;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-3-hidroxipropil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-4-hidroxibutil oxima;

(7R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-3-hidroxi-2-metoxipropil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(R)-4,5-dihidroxipentil oxima;

(*R*,*Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-dimetilacetamida;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-1-((*S*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-d] pirimidin-5(6H)-iliden) aminooxi)-1-((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il) etanona;

ácido (S)-4-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-2-hidroxibutanoico;

3-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi) dihidrofuran-2(3*H*)-ona;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxibutanamida;

(S,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(R)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(S,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(R)-3,4-dihidroxibutil oxima;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-*N*,*N*-dimetilbutanamida;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida;

(S)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida;

(R)-2-((Z)-((R)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-N,N-dimetilbutanamida;

(*R*)-2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida;

(*S*)-2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4,3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-hidroxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida;

522

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-4-hidroxi-1-morfolinobutan-1-ona;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il) fenil)-4-metil-7, 8-dihidropirido [4, 3-*d*] pirimidin-5(6*H*)-iliden) aminooxi)-4-metoxi-*N*, *N*-dimetilbutanamida;

2-((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)-*N*-((*S*)-2,3-dihidroxipropil)-*N*-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(2-hidroxietil)-N-metilacetamida;

(*R,Z*)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ilidenaminooxi)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-methilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-hidroxietil)acetamida;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-N,N-bis(2-hidroxipropil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(azetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-

5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-((6-metilpiridin-2-il)metil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-bis(2-metoxietil)acetamida;

(R,Z)-N-(2-amino-2-oxoetil)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metilacetamida;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(2-metoxietil)-N-metilacetamida;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-

524

5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-hidroxipiperidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-hidroxiazetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4-metoxipiperidin-1-il)etanona

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(metoximetil)piperidin-1-il)etanona;

525

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(2-(metilamino)-2-oxoetil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-(isoxazol-3-ylmetil)-N-metilacetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-(thiazol-4-ylmetil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(pirazin-2-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(dimetilamino)piperidin-1-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(2-metiltetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metil-N-((5-metil-1H-pirazol-3-il)metil)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(2-metil-6,7-dihidro-3H-imidazo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)etanona;

2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-

526

5(6H)-iliden)aminooxi)-1-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etanona;

2-(2-((Z)-((R)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-iliden)aminooxi)acetil)hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-6(7H)-ona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(3-metoxiazetidin-1-il)etanona;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-1-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etanona;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxi-5-metoxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

5-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona;

5-(((*Z*)-((*R*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-iliden)aminooxi)metil)-3,4-dihidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7R,Z)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipirazin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

528

(7*S*,*Z*)-2-amino-8,8-difluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8,8-difluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3,4-dihidroxibutil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-8-fluoro-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*S*,*Z*)-2-amino-7-(2-(5-amino-6-metoxipirazin-2-il)-4-fluorofenil)-8-fluoro-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-(3,4-dihidroxipirrolidin-2-il)metil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3-amino-4-hidroxibutil oxima;

529

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-4-amino-3-hidroxibutil oxima;

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-2-amino-3-hidroxipropil oxima; y

(7*R*,*Z*)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-*d*]pirimidin-5(6*H*)-ona *O*-3-amino-2-hidroxipropil oxima.

114. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-113, en el cual el compuesto está en la forma de una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

115. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-113, en el cual el compuesto está presente como una mezcla de estereoisómeros.

116. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-113, en el cual el compuesto está presente como un estereoisómero individual.

117. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-116.

118. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 117, en el cual la composición es una formulación sólida adaptada para administración oral.

530

119. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 117, en la cual la composición es una formulación líquida adaptada para administración oral.

120. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 117, en el cual la composición es un comprimido.

121. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 117, en el cual la composición es una formulación líquida adaptada para administración parenteral.

122. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 117, en el cual la composición está adaptada para administración por una vía seleccionada del grupo que consiste en vía oral parenteral, intraperitoneana, endovenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, por vía vaginal, intraocular, por administración local, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, e intra tecal.

123. Un kit que comprende:

un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-116; e

instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas del grupo que consiste en indicar un estado patológico para el cual debe administrarse el compuesto, información de conservación para el compuesto, información de posología e instrucciones respecto de cómo administrar el compuesto.

124. El kit de la reivindicación 123, en el cual el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiples.

125. Un artículo de fabricación que comprende:

un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-116; y

materiales para envasado.

126. El artículo de fabricación de la reivindicación 125, en el cual el material de envasado comprende un envase para contener el compuesto.

127. El artículo de fabricación de la reivindicación 126, en el cual el envase comprende un rótulo que indica uno o más miembros del grupo que consiste en un estado patológico para el cual debe administrarse el compuesto, información sobre conservación, información sobre dosificación y/o instrucciones respecto de cómo administrar el compuesto.

128. El artículo de fabricación de la reivindicación 125, en el cual el artículo de fabricación comprende el compuesto en una forma de dosificación múltiple.

129. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-116 para la fabricación de un medicamento para inhibir HSP90.

130. El uso de un primer compuesto para la fabricación de un medicamento para inhibir HSP90, en donde el primer compuesto es convertible en un Segundo compuesto que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-116.

131. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-116 para la preparación de un medicamento para tratar un estado patológico para el cual HSP90 posese actividad que contribuye con la patología y/o sintomatología del estado patológico.

132. El uso de un primer compuesto para la fabricación de un medicamento para tratar un estado patológico para el cual HSP90 posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología del estado patológico, en donde el primer compuesto es convertible en un Segundo compuesto que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-116.

133. El uso de acuerdo con la reivindicación 131 o la reivindicación 132, en donde el estado patológico se selecciona del grupo que consiste en cancer, inflamación, enfermedad de inflamación intestinal, psoriasis, artritis o rechazo a los transplantes.

134. El uso de acuerdo con la reivindicación 133, dn donde el estado patológico es cáncer.

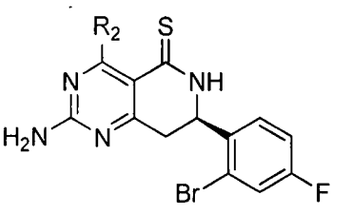
135. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-116 para la preparación de un medicamento para el cáncer.

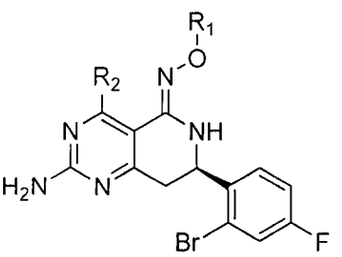
136. El uso de acuerdo con la reivindicación 135, en el cual el cáncer se selecciona del grupo que consiste en carcinoma de células escamosas, astrocitoma, Sarcoma de Kaposi, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de vesícula, cáncer de cabeza y cuello,

melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colo-rectal, cáncer genitourinario, cáncer gastrointestinal, cáncer renal, cánceres hematológicos, linfoma no de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiple, leucemia (incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica), síndrome mielodisplásico, y mesotelioma.

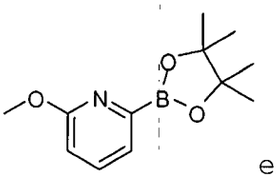
137. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 129-134, en el cual la HSP90 es una HSP90α.

138. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 129-134, en el cual la HSP90 es una HSP90β.

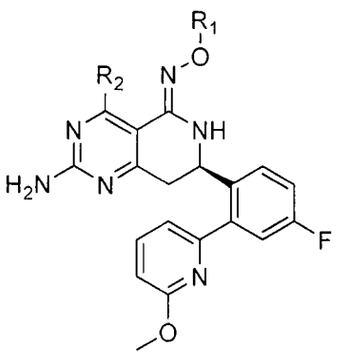
139. Un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula  con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-O-R_1 en condiciones que forman un intermediario que tiene la fórmula



hacer reaccionar el intermediario con un compuesto



que tiene la fórmula en condiciones que forman un producto que tiene la



fórmula

en donde

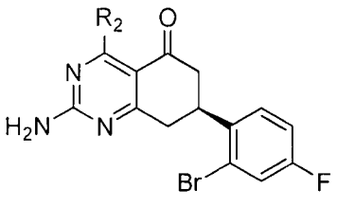
R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), halo alquilo (C_{1-10}), hetero alquilo (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxi alquilo (C_{1-10}), alcoxi(C_{1-10})alquilo, aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), hetero aril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero bicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), hetero cicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero bicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), hetero arilo (C_{1-10}), (C_{9-12})bicicloaril y hetero bicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; y

537

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, alcoxi (C_{1-10}), ariloxi (C_{4-12}), hetero ariloxi (C_{1-10}), carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), hetero aril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero bicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), hetero cicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero bicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), hetero arilo (C_{1-10}), bicicloaril (C_{9-12}) y hetero bicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

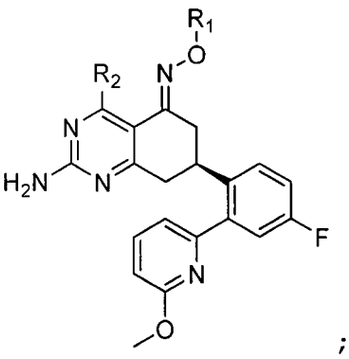
140. Un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



con un compuesto que tiene la fórmula en condiciones que forman an intermediate que tiene la fórmula

536

hacer reaccionar el intermediario con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-O-R_1 en condiciones que forman un producto que tiene la fórmula  ;

en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, hidroxicarbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo (C_{1-10}), aminoalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), carbonilaminoalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), hidroxilcarbonilalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilalquilo (C_{1-10}), aminosulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilaminoalquilo (C_{1-10}), alquilsulfonilamino (C_{1-6}) alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), hetero aril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero bicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), hetero cicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero bicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), hetero arilo (C_{1-10}), (C_{9-12})bicicloaril y hetero bicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido; and

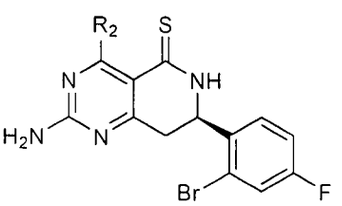
R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, tio, hidroxi, carboniloxi, (C_{1-10})alcoxi, (C_{4-12})ariloxi, hetero(C_{1-10})ariloxi,

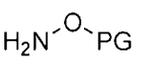
537

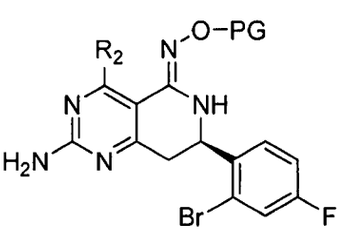
carbonilo, oxicarbonilo, aminocarbonilo, amino, (C_{1-10})alquilamino, sulfonamido, sulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), hetero aril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero bicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), hetero cicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), hetero bicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), hetero arilo (C_{1-10}), (C_{9-12})bicicloarilo y hetero bicicloarilo (C_{4-12}), cada uno sustituido o no sustituido.

141. Un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula



con Material de Partida I que tiene la fórmula  en condiciones que forman en el Intermediario F que tiene la fórmula;

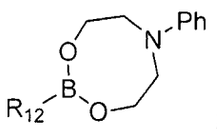


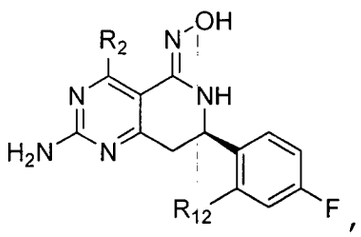
en el cual

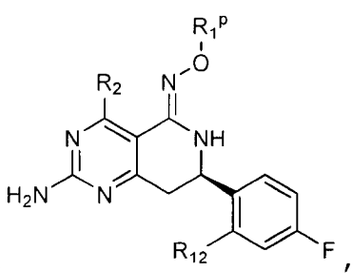
PG es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en alquil sililo (C_{1-6}), ((alquil (C_{1-6}))$_{3-k}$)fenil$_k$)sililo donde k es 0-3, bencilo y tetrahidropiranilo; y

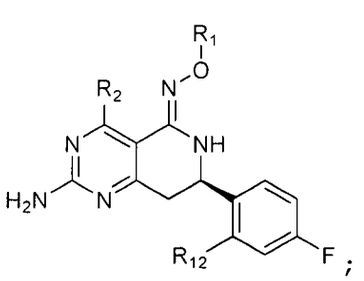
538

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), halo alquilo (C_{1-6}), aza alquilo (C_{1-6}), oxa alquilo (C_{1-6}), cada uno no sustituido o sustituido.

142. El proceso de la reivindicación 141, que comprende, además, acoplar el Material de partida II que tiene la fórmula  ;

a dicho Intermediario F que forma el Intermediario G que tiene la fórmula  ,

acoplar el Material de Partida III que tiene la fórmula  , a dicho Intermediario G en condiciones que forman el Intermediario H que tiene la fórmula  ,

desproteger dicho intermediario H en condiciones que formen el Producto que tiene la fórmula  ;

en la cual

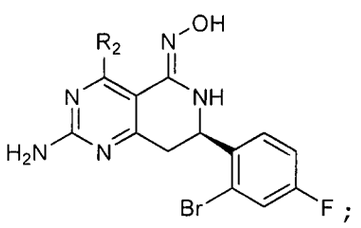
R_1^P es una forma protegida de R_1.

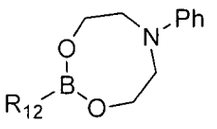
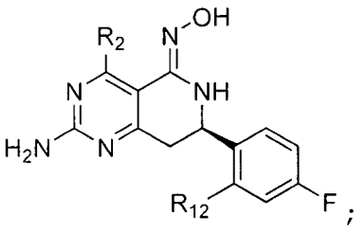
R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), imino alquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), y heteroarilo (C_{1-10});

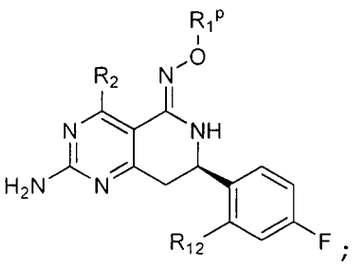
R_{12} se selecciona de un grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}), y heterocicloalquilo (C_{2-11}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes, en el cual uno de dichos sustituyentes en R_{12} y uno de dichos sustituyentes en dicho Anillo C pueden tomarse juntos para formar un anillo aromático de seis o siete miembros, saturado, insaturado o aromático que está sustituido o no sustituido con 1-4 sustituyentes.

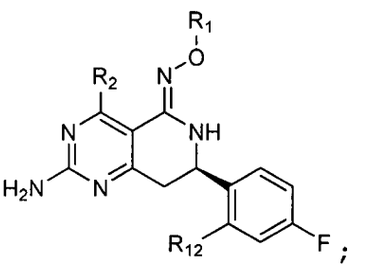
143. El proceso de la reivindicación 141, que además comprende:

desproteger el Intermediario F en condiciones que forman el Intermediario F' que tiene la fórmula



acoplar el Material de Partida II que tiene la fórmula  a dicho Intermediario F' que forma el Intermediario G que tiene la fórmula  ;

acoplar el Material de Partida III que tiene la fórmula  a dicho Intermediario G en condiciones que forman el Intermediario H que tiene la fórmula  ;

desproteger dicho Intermediario H en condiciones que del Producto que tiene la fórmula  ;

en el cual

R_1^p es una forma protegida de R_1;

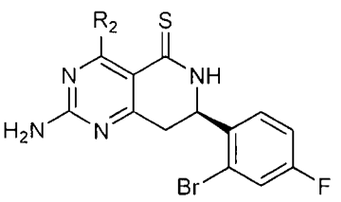
R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),

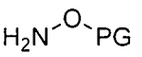
heterocicloalquil (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril alquilo (C_{1-10}) (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), amino, aminoalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilo, cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no está sustituido o está sustituido en forma adicional; y

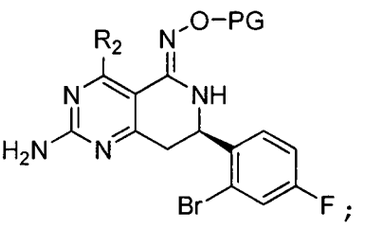
R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}), y heterocicloalquilo (C_{2-11}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes.

144. Un proceso que comprende:

hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula

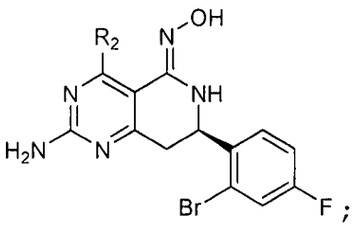


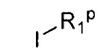
con el Material de Partida I que tiene la fórmula  en condiciones que forman el Intermediario F que tiene la fórmula

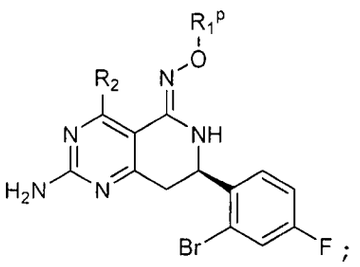


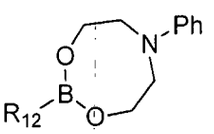
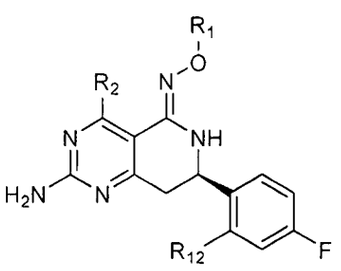
;

Desproteger dicho Intermediario F en condiciones que forman el Intermediario F' que tiene la fórmula



acoplar el Material de Partida III que tiene la fórmula  al Intermediario F' en condiciones que forman el Intermediario J que tiene la fórmula



desproteger y luego acoplar el Material de Partida II que tiene la fórmula  al intermediario J en condiciones que forman el Producto que tiene la fórmula 

en la cual

R_1^p es una forma protegida de R_1;

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}),

heterocicloalquil (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril alquilo (C_{1-10}) (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), amino, aminoalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilo, cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no está sustituido o está sustituido en forma adicional;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), haloalquilo (C_{1-6}), azaalquilo (C_{1-6}), oxaalquilo (C_{1-6}), cada uno no sustituido o sustituido; y

R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}), heterobicicloarilo (C_{4-12}), cicloalquilo (C_{3-12}), y heterocicloalquilo (C_{2-11}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3 sustituyentes.

145. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 142-144, en el cual R_1 es-L-R_{45},

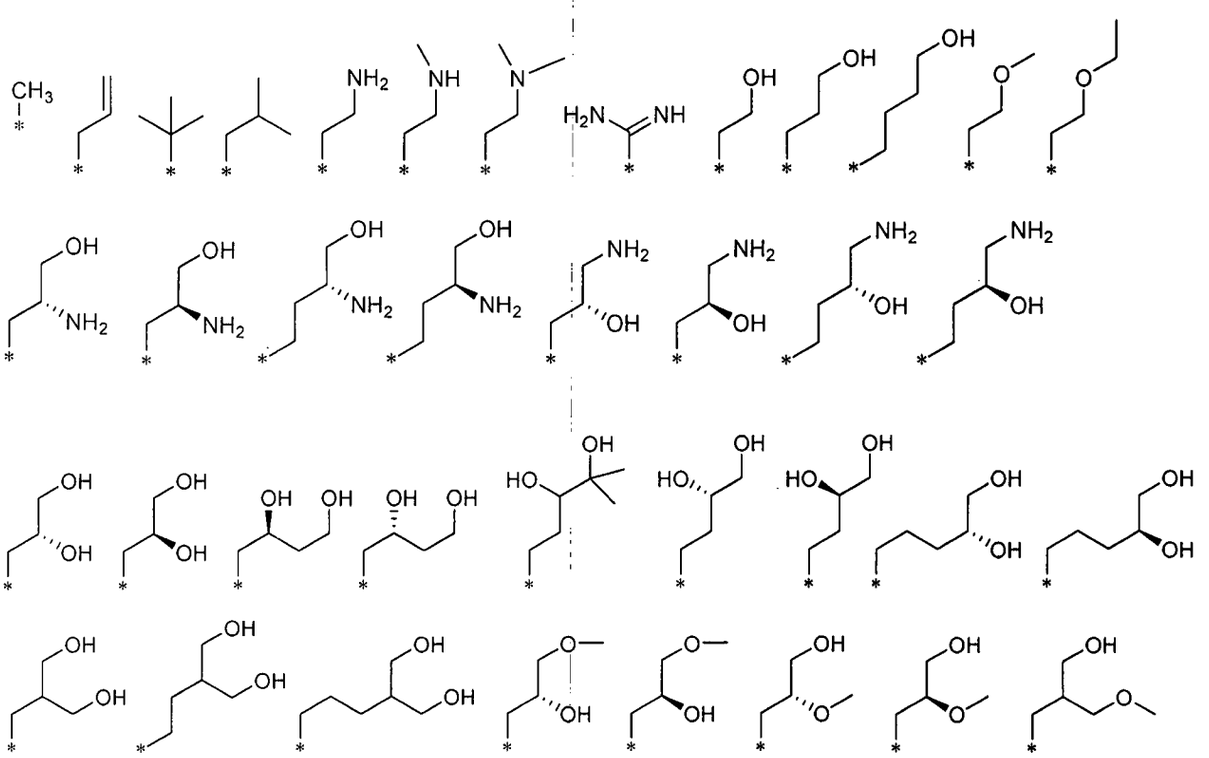
donde

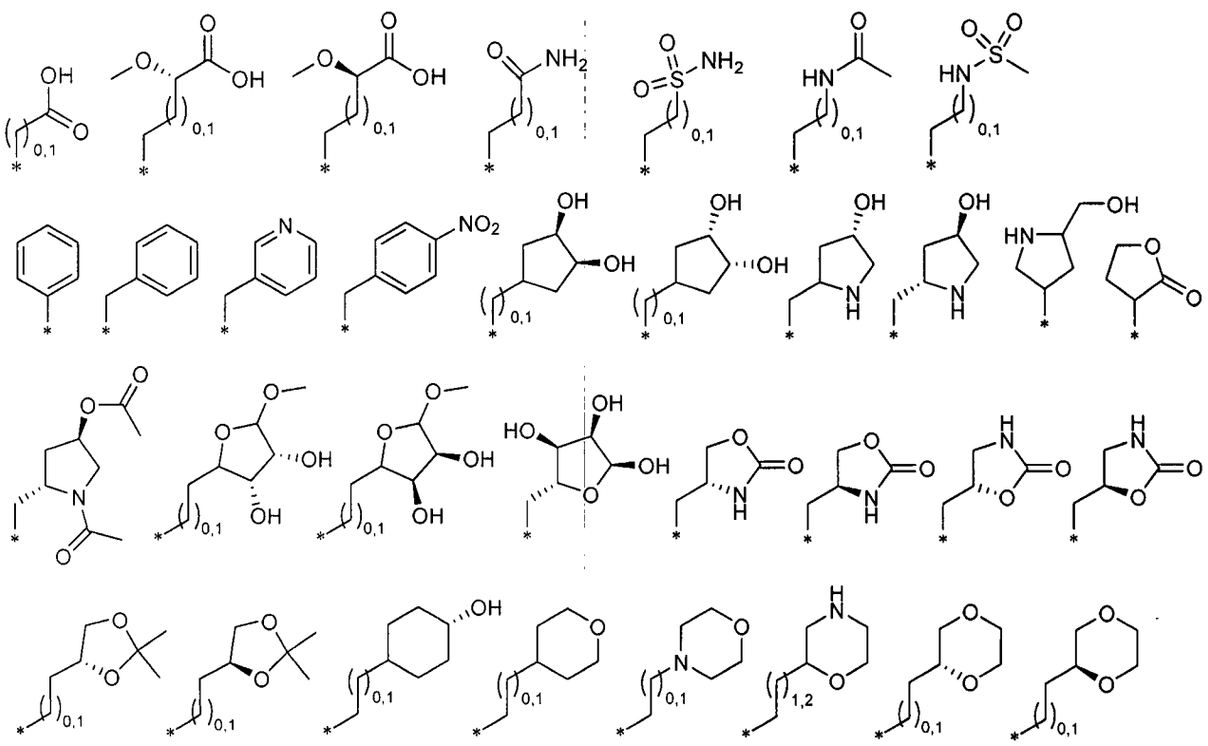
L es $(-CR_{46}R_{47}-)_n$, donde n es 1, 2, 3, 4, o 5; donde R_{46} y R_{47} se seleccionan cada uno en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidroxi alquilo (C_{1-6}), alcoxi (C_{1-6}), oxo, amino, imino, alquilo (C_{1-6}), aril (C_{4-6}) alquilo (C_{1-6}), hetero aril (C_{1-5}) alquilo (C_{1-6}), cicloalquil (C_{3-6}) alquilo (C_{1-6}), hetero cicloalquil (C_{1-5}) alquilo (C_{1-6}), arilo (C_{4-6}), hetero

arilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-6}), y hetero cicloalquilo (C_{1-5}), cada uno no sustituido o sustituido; y

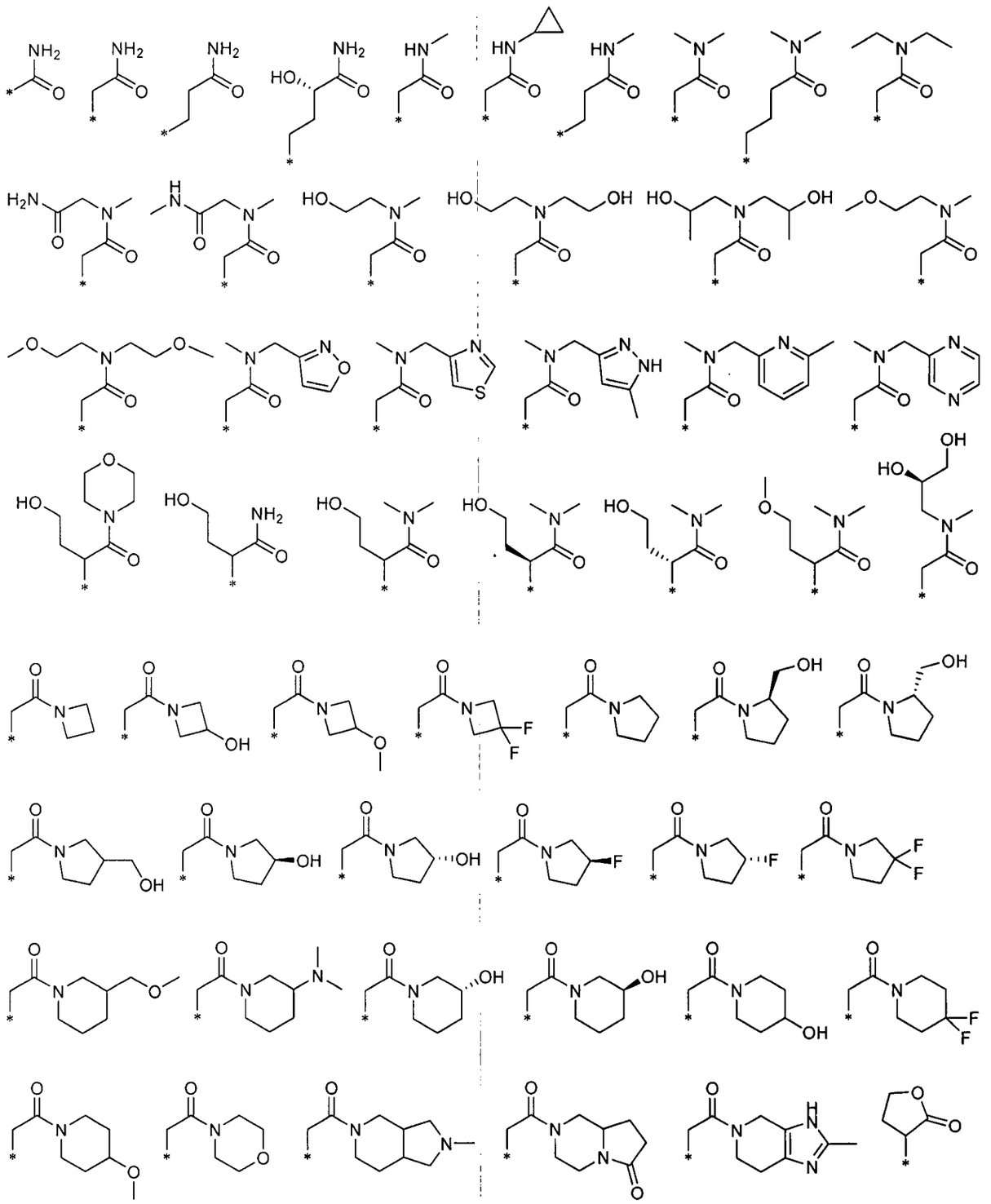
R_{45} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halo, alquilo (C_{1-3}), hidroxialquilo (C_{1-3}), alcoxi (C_{1-3}), amino, , carbonilamino, aminocarbonilo, carbonilo, hidroxilcarbonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y hetero cicloalquilo, cada uno no sustituido o sustituido en forma adicional;

146. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 142-144, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

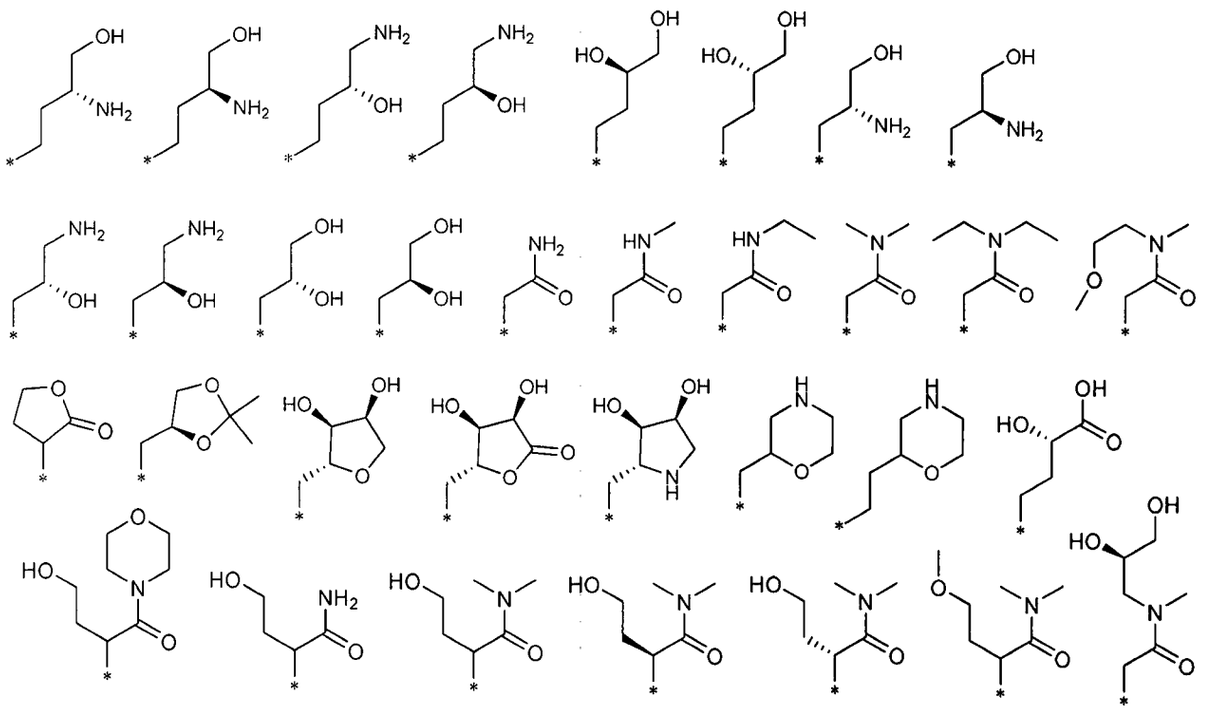




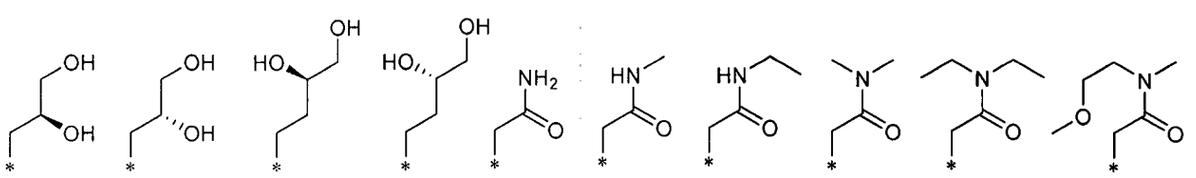
147. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 142-144, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



148. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 142-144, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno



149. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 142-144, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



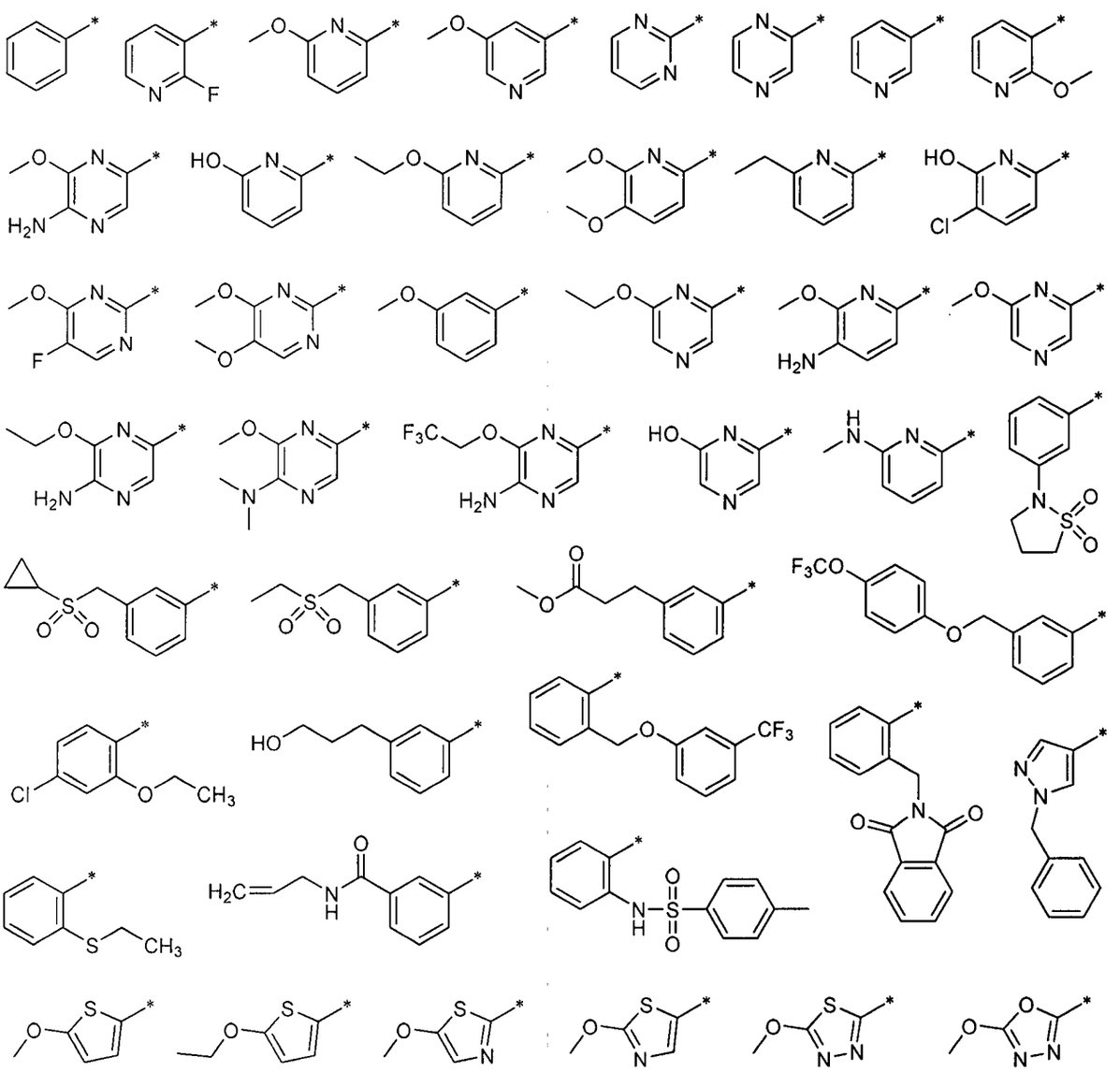
.

150. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 141-149, en el cual R_2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_{1-6}) sustituido o no sustituido.

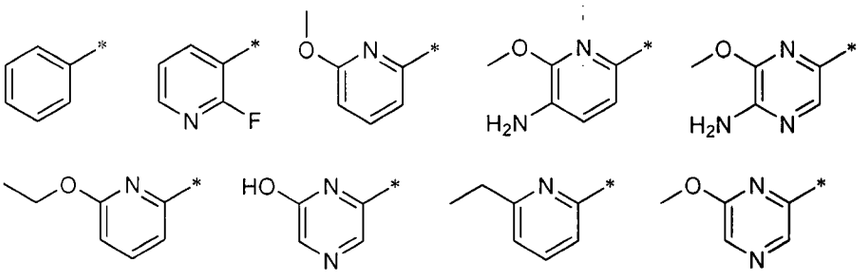
151. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 144-149, en el cual R_2 es metilo.

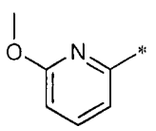
152. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 144-149, en el cual R_2 es hidrógeno.

153. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 142-152, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste en:

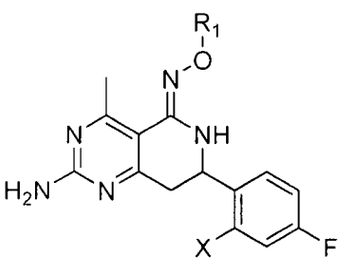


154. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 144-152, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste en:



155. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 142--152, en el cual R_{12} tiene la fórmula  .

156. Un compuesto intermedio que tiene la fórmula:



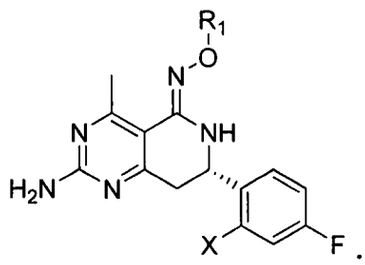
en el cual

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, alquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}), sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), iminoalquilo (C_{1-10}), cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12})alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido con 1-3

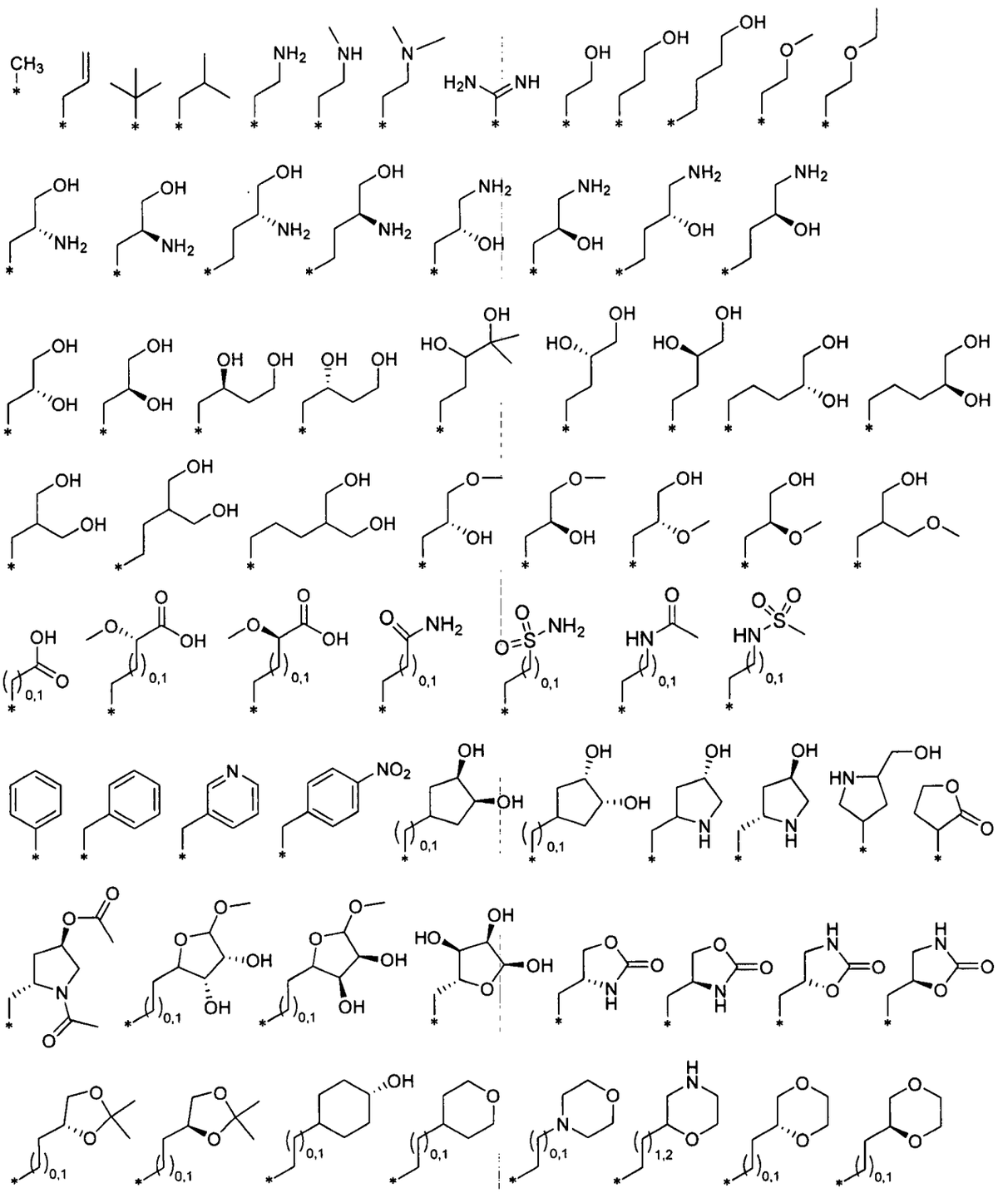
sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), amino, aminoalquilo (C_{1-10}), aminocarbonilo, cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no está sustituido o está sustituido en forma adicional; y

X es un grupo saliente.

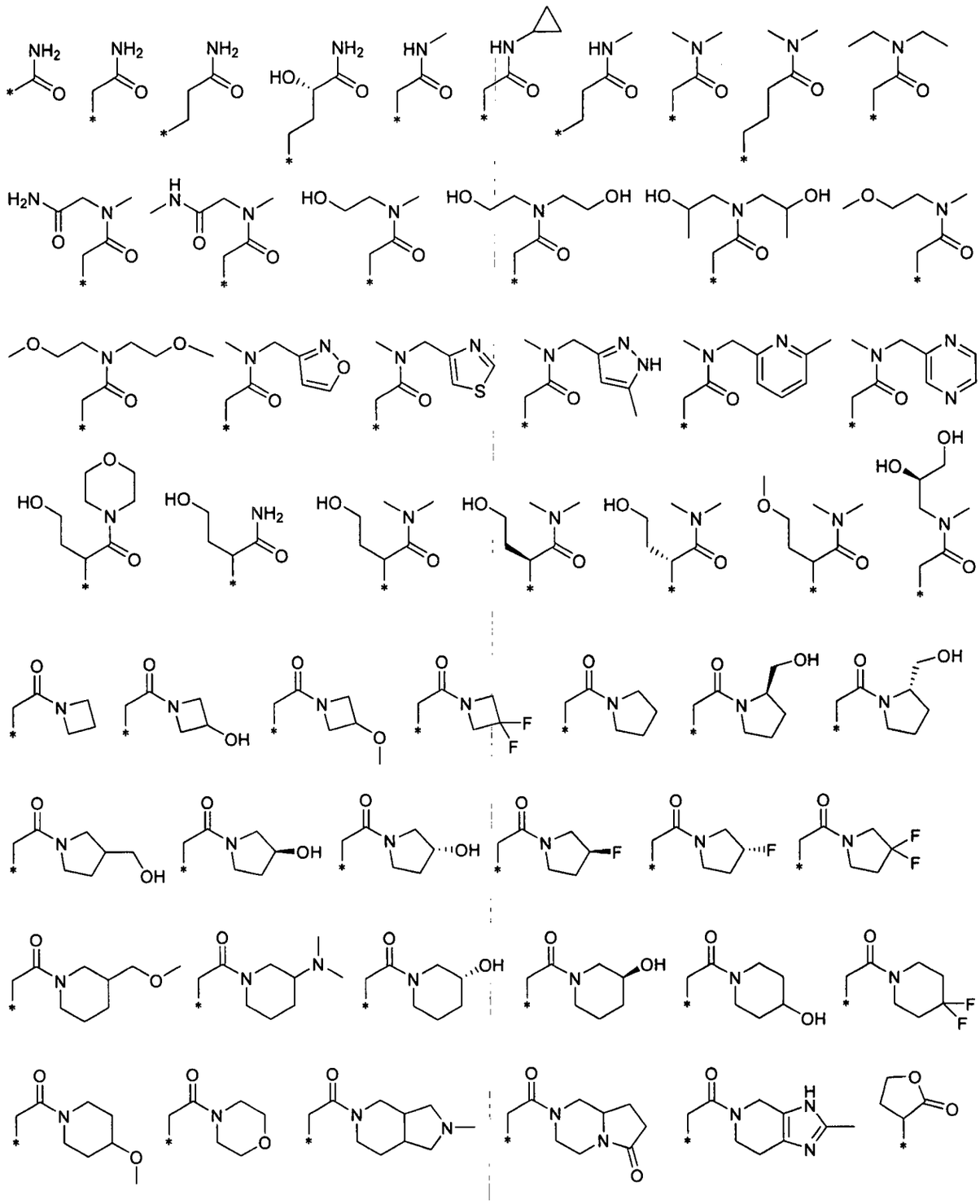
157. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 156 que tiene la fórmula



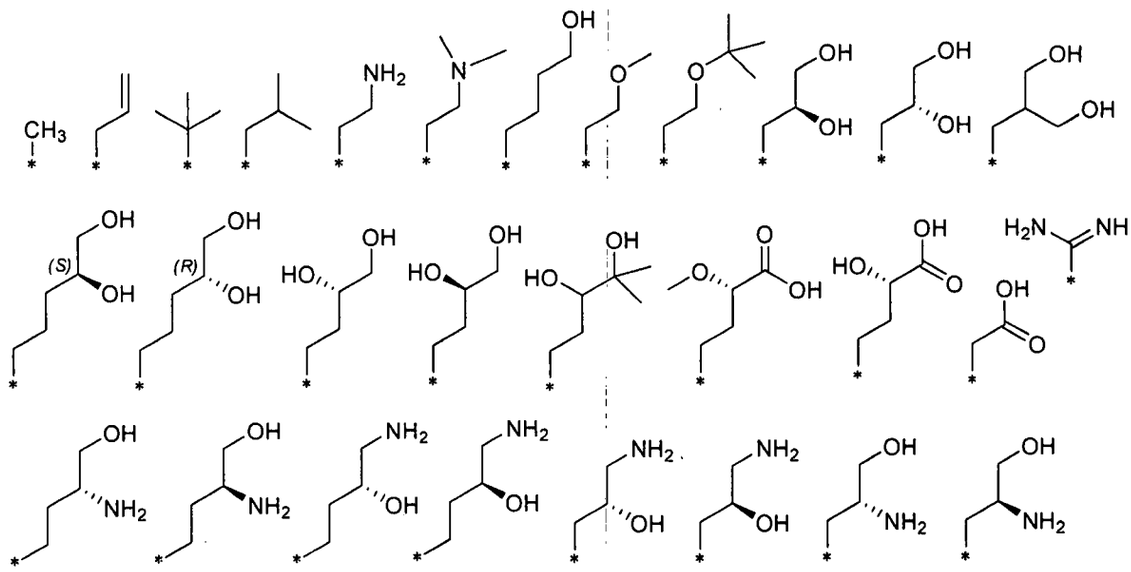
158. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 156 o 157, en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

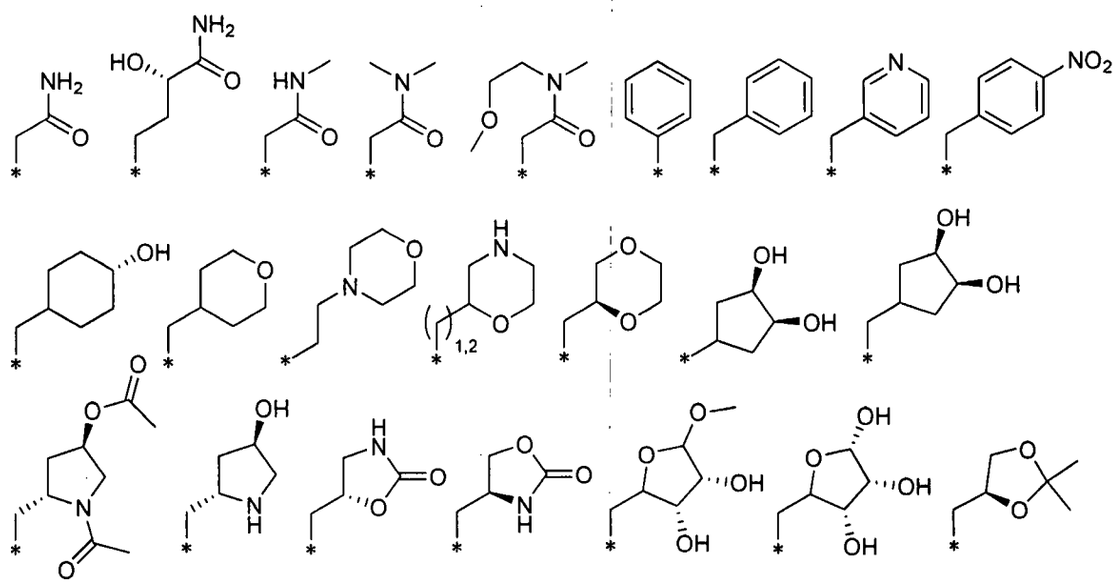


159. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 156 o 157, en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

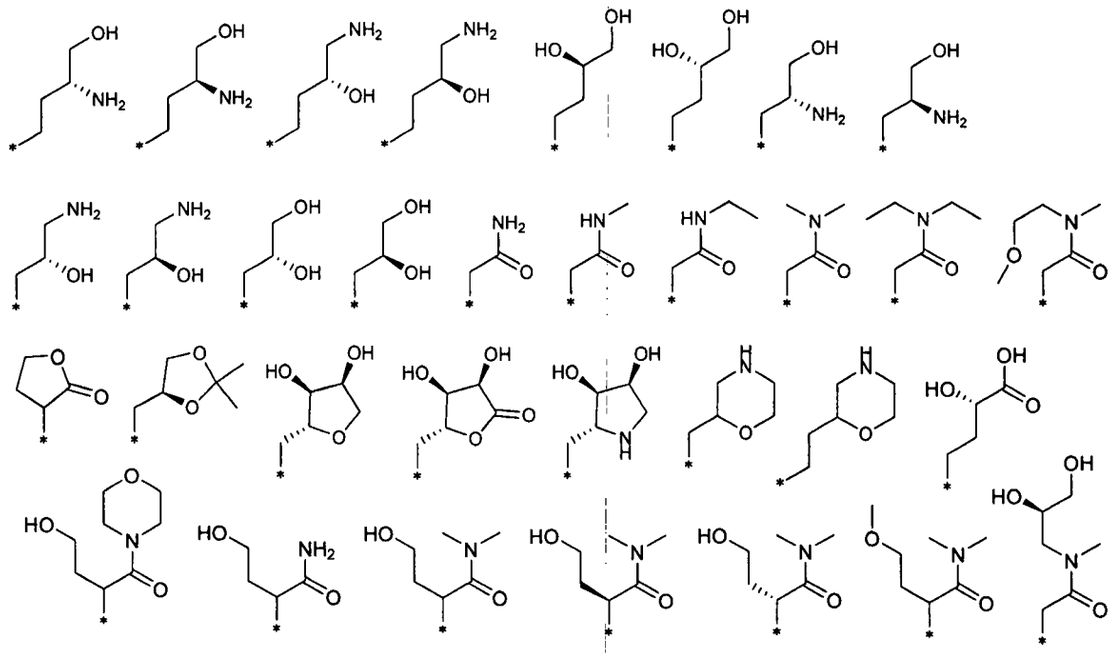


160. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 156 o 157, en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,

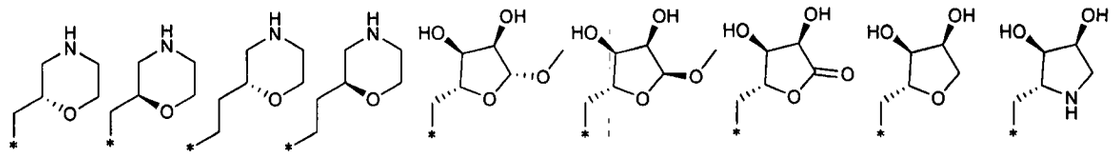




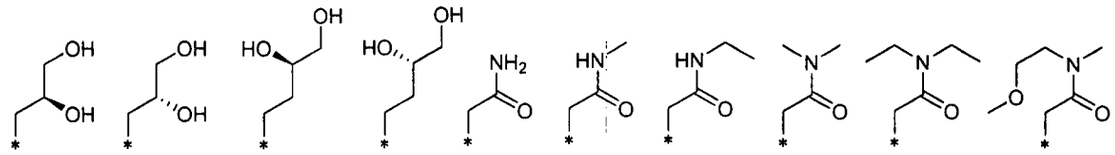
161. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 156 o 157, en donde R1 se selecciona del grupo que consiste en

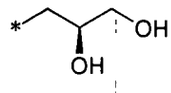
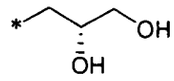


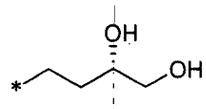
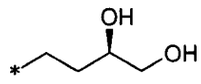
162. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 156 o 157, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en



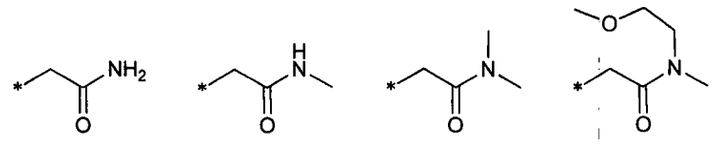
163. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 156 o 157, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en



164. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 156 o 157, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en  y  .

165. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 156 o 157, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en  u  .

166. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 156 o 157, en el cual R_1 se selecciona del grupo que consiste en



167. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 156 o 166, en el cual X es un grupo

saliente seleccionado del grupo que consiste en halo, y alquilsulfonato sustituido y no sustituido.

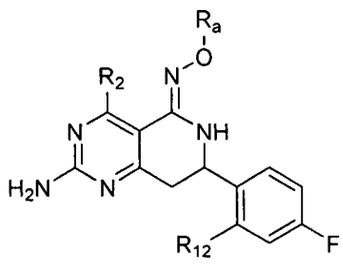
168. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 167, en el cual X es bromo.

169. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 167, en el cual X es cloro.

170. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 167, en el cual X es iodo.

171. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 167, en el cual X es trifluorometansulfonato.

172. Un compuesto intermediario que consiste en la fórmula:



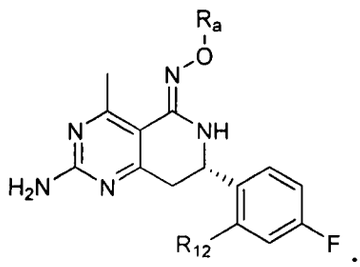
en el cual

R_a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C_{1-6}), y grupos protectores; y

R_{12} se selecciona del grupo que consiste en arilo (C_{4-12}) y heteroarilo (C_{1-10}), cada uno no sustituido o sustituido, con 1-3 sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, tio, alquiltio, alcoxi (C_{1-10}), haloalcoxi (C_{1-10}), hidroxi, ariloxi, heteroariloxi, carboniloxi, carbonilo, alquilaminocarbonilo, amino, alquilamino (C_{1-10}), sulfonilamino, sulfonilo, aminosulfonilo, sulfinilo, alquilo (C_{1-10}), haloalquilo (C_{1-10}), hidroxialquilo (C_{1-10}), carbonilalquilo (C_{1-10}), tiocarbonilalquilo (C_{1-10}),

sulfonilalquilo (C_{1-10}), sulfinilalquilo (C_{1-10}), heteroalquilo (C_{1-10}), alcoxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, cicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-5}), heterocicloalquil (C_{3-12}) alquilo (C_{1-10}), arilalquilo (C_{1-10}), heteroaril (C_{1-10}) alquilo (C_{1-5}), bicicloaril (C_{9-12}) alquilo (C_{1-5}), hetero bicicloaril (C_{8-12}) alquilo (C_{1-5}), cicloalquilo (C_{3-12}), heterocicloalquilo (C_{3-12}), bicicloalquilo (C_{9-12}), heterobicicloalquilo (C_{3-12}), arilo (C_{4-12}), heteroarilo (C_{1-10}), bicicloarilo (C_{9-12}) y hetero bicicloarilo(C_{4-12}).

173. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 172 que tiene la fórmula



174. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 172 o 173 en el cual R_a es hidrógeno.

175. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 172 o 173 en el cual R_a es metilo.

176. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 172 o 173 en el cual R_a es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en (alquil $(C_{1-6})_3$)sililo, ((alquil (C_{1-6}))$_{3-k}$)fenil$_k$)sililo donde k es 0-3, bencilo, y tetrahidropiranilo.

177. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 176, en el cual R_a se selecciona del grupo que consiste en

trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, *ter*-butildimetilsililo, y *ter*-butildifenilsililo.

178. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 176, en el cual R_a es *ter*-butildimetilsililo.

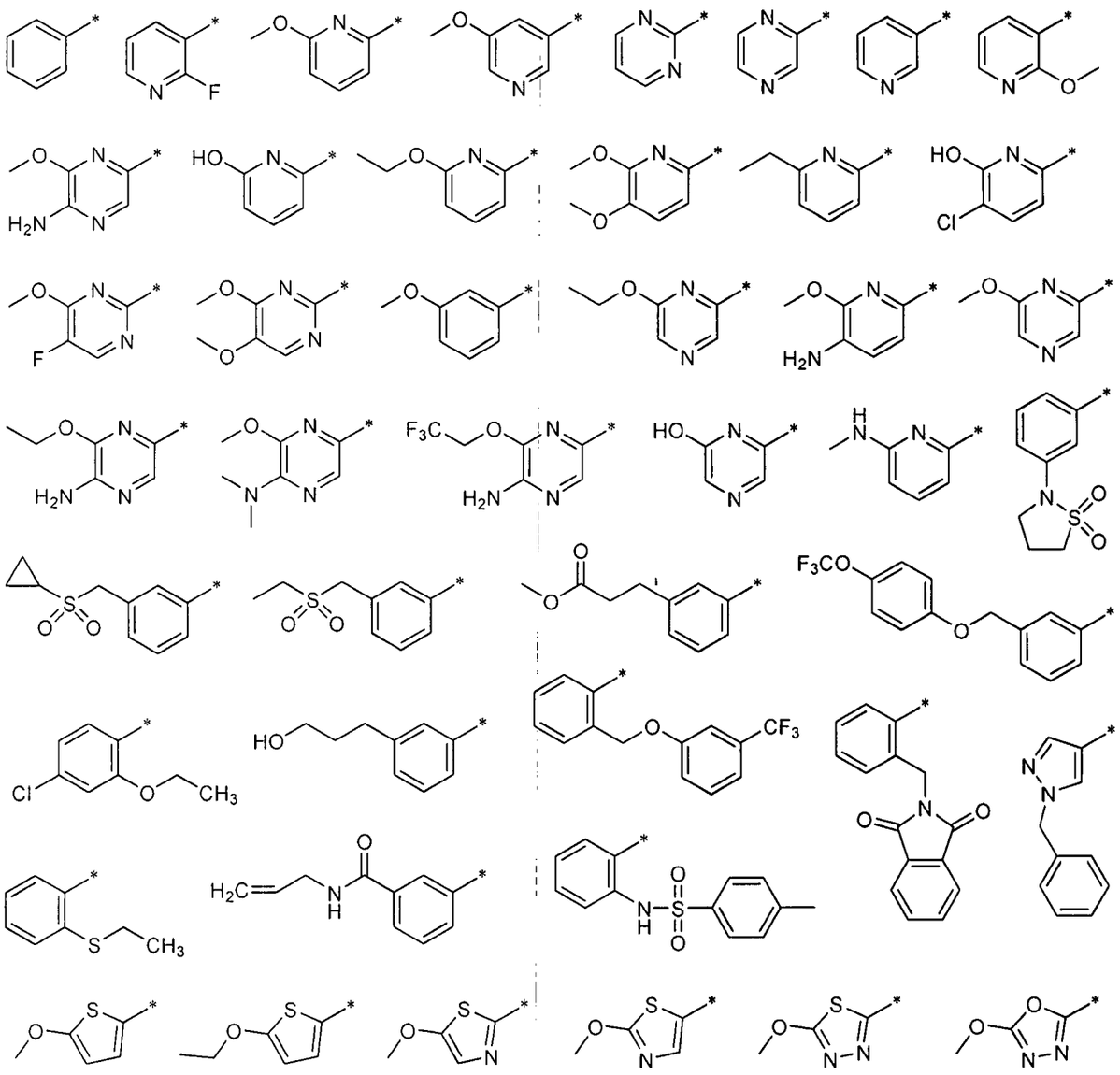
179. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 176, en el cual R_a es trimetilsililo.

180. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 176, en el cual R_a es bencilo.

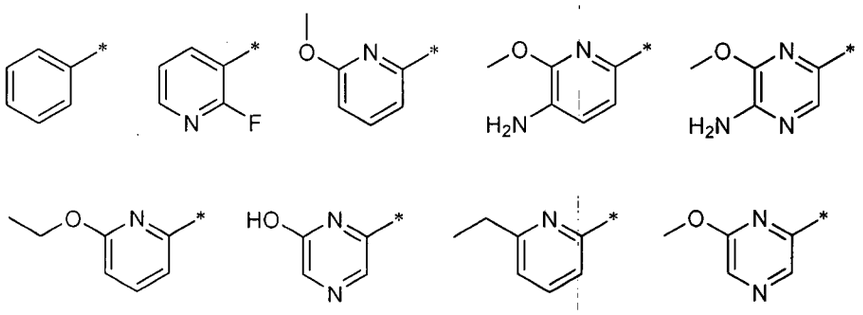
181. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 176, en el cual R_a es tetrahidropiranilo.

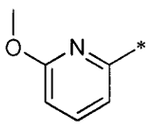
182. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 172-181, en el cual R_{12} es fenilo o hetero arilo (C_{1-5}), cada uno no sustituido o sustituido con dichos 1-3 sustituyentes.

183. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 182, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste en halo,



184. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 182, en el cual R_{12} se selecciona del grupo que consiste en bromo,



185. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 182, en el cual R_{12} es  .

186. Un compuesto intermedio del grupo que consiste en:

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-ter-butildimetilsilil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(4-fluoro-2-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(S)-3,4-dihidroxibutil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil oxima;

(R,Z)-2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ona O-(R)-2,3-dihidroxipropil oxima;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)acetamida;

(R,Z)-2-(2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N-metilacetamida; y

(R,Z)-2-(2-amino-7-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-5(6H)-ilidenaminooxi)-N,N-dimetilacetamida.

Secuencia de cDNA humana que codifica los residuos 9-236 de HSP90α humano

(incluyendo un codón de inicio y un codón de terminación)

[SEC. ID NO: 1]

```
ATGGACCAAC CGATGGAGGA GGAGGAGGTT GAGACGTTCG CCTTTCAGGC AGAAATTGCC      60
CAGTTGATGT CATTGATCAT CAATACTTTC TACTCGAACA AAGAGATCTT TCTGAGAGAG     120
CTCATTTCAA ATTCATCAGA TGCATTGGAC AAAATCCGGT ATGAAAGCTT GACAGATCCC     180
AGTAAATTAG ACTCTGGGAA AGAGCTGCAT ATTAACCTTA TACCGAACAA ACAAGATCGA     240
ACTCTCACTA TTGTGGATAC TGGAATTGGA ATGACCAAGG CTGACTTGGT CAATAACCTT     300
GGTACTATCG CCAAGTCTGG GACCAAAGCG TTCATGGAAG CTTTGCAGGC TGGTGCAGAT     360
ATCTCTATGA TTGGCCAGTT CGGTGTTGGT TTTTATTCTG CTTATTTGGT TGCTGAGAAA     420
GTAACTGTGA TCACCAAACA TAACGATGAT GAGCAGTACG CTTGGGAGTC CTCAGCAGGG     480
GGATCATTCA CAGTGAGGAC AGACACAGGT GAACCTATGG GTCGTGGAAC AAAAGTTATC     540
CTACACCTGA AAGAAGACCA AACTGAGTAC TTGGAGGAAC GAAGAATAAA GGAGATTGTG     600
AAGAAACATT CTCAGTTTAT TGGATATCCC ATTACTCTTT TTGTGGAGAA GGAACGTGAT     660
AAAGAAGTAA GCGATGATGA GGCTGAATAA                                      690
```

Secuencia de aminoácidos para los residuos 9-236 de HSP90α humano con una marca N-terminal de 6x-histidina y sitio de separación (subrayado)

[SEC. ID NO: 2]

```
MGSSHHHHHH SSGLVPRGSH MDQPMEEEEV ETFAFQAEIA QLMSLIINTF YSNKEIFLRE      60
LISNSSDALD KIRYESLTDP SKLDSGKELH INLIPNKQDR TLTIVDTGIG MTKADLVNNL     120
GTIAKSGTKA FMEALQAGAD ISMIGQFGVG FYSAYLVAEK VTVITKHNDD EQYAWESSAG     180
GSFTVRTDTG EPMGRGTKVI LHLKEDQTEY LEERRIKEIV KKHSQFIGYP ITLFVEKERD     240
KEVSDDEAE
```

FIGURA 1

563

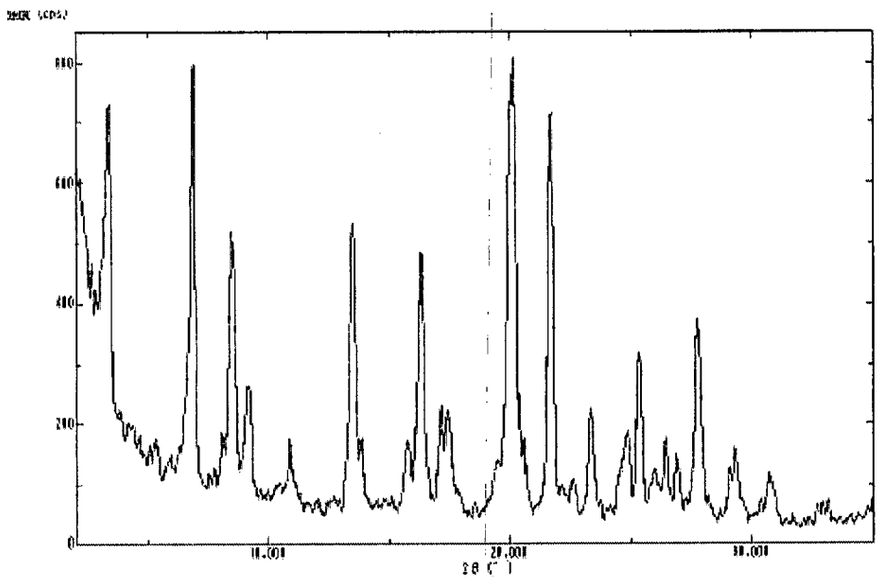


FIGURA 2

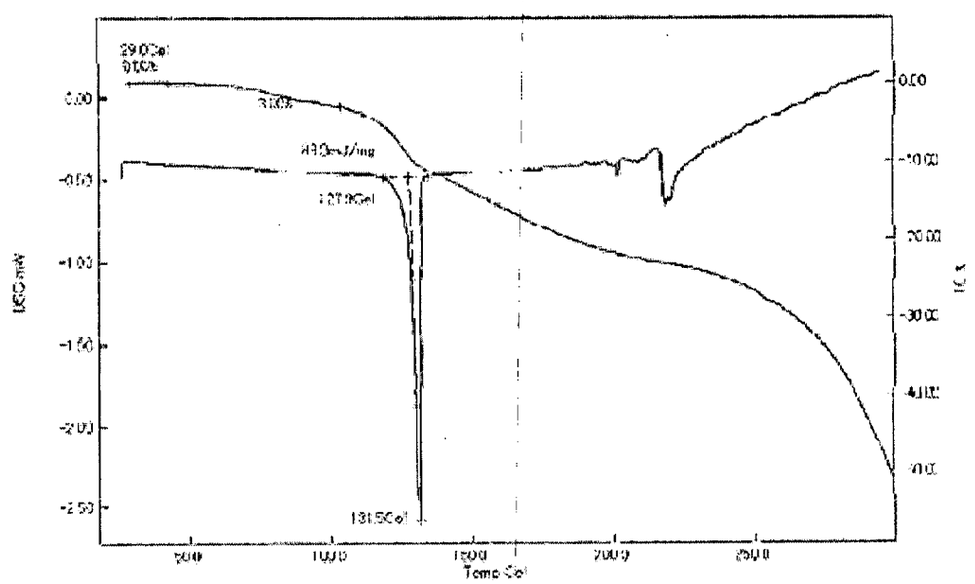


FIGURA 3

564

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	**Form PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.036.211 MT/FOP 20090101/0.20.5.15
0-5	**Petition** The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	HSP90-5003WO
I	**Title of Invention**	HSP90 INHIBITORS
II	**Applicant**	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
II-5	Address	1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 541-0045 Japan
II-6	State of nationality	JP
II-7	State of residence	JP
III-1	**Applicant and/or inventor**	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CHEN, Young, K.
III-1-5	Address	9135 Judicial Drive #3328 San Diego, California 92122 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

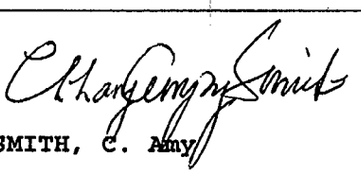
III-2	**Applicant and/or inventor**	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	CO, Erick Wang
III-2-5	Address	3509 Voyager Circle San Diego, California 92130 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	**Applicant and/or inventor**	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	GUNTUPALLI, Prasuna
III-3-5	Address	6323 Oleander Way San Diego, California 92130 United States of America
III-3-6	State of nationality	IN
III-3-7	State of residence	US
III-4	**Applicant and/or inventor**	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	LAWSON, John David
III-4-5	Address	6755 Xana Way Carlsbad, California 92009 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	**Applicant and/or inventor**	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	NOTZ, Wolfgang Reinhard Ludwig
III-5-5	Address	4386 Idaho St. #1 San Diego, California 92104 United States of America
III-5-6	State of nationality	DE
III-5-7	State of residence	US

III-6	**Applicant and/or inventor**	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	STAFFORD, Jeffrey A.
III-6-5	Address	12752 Sandy Crest Court San Diego, California 92130 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	**Applicant and/or inventor**	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	TON-NU, Huong-Thu
III-7-5	Address	11258 Pepperview Terrace San Diego, California 92131 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	SMITH, C. Amy
IV-1-2	Address	TAKEDA SAN DIEGO, INC. 10410 Science Center Drive San Diego, California 92121 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	858.731.3538
IV-1-4	Facsimile No.	858-550-0992
IV-1-5	e-mail	asmith@takedasd.com
IV-1-5(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application.	Yes
IV-1-6	Agent's registration No.	42,931
IV-2	**Additional agent(s)**	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	BRUSTEIN,Mitchell R.(38,394);

		WEITZ,David J.(38,362); STEMERICK,David(40,187)
V	**DESIGNATIONS**	
V-1	**The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.**	
VI-1	**Priority claim of earlier national application**	
VI-1-1	Filing date	01 February 2008 (01.02.2008)
VI-1-2	Number	61/025,725
VI-1-3	Country	US
VI-2	**Priority claim of earlier national application**	
VI-2-1	Filing date	30 September 2008 (30.09.2008)
VI-2-2	Number	61/101,595
VI-2-3	Country	US
VI-3	**Priority document request** The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2
VI-4	**Incorporation by reference :** where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.	
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	**Check list**	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	✓
IX-2	Description	286	-
IX-3	Claims	70	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	2	-
IX-7	TOTAL	365	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-18	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-20	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**		
IX-21	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**		
X-1-1	Name (LAST, First)	SMITH, C. Amy	
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	**Date of actual receipt of the purported international application**	
10-2	**Drawings:**	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	**Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application**	
10-4	**Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)**	
10-5	**International Searching Authority**	ISA/EP
10-6	**Transmittal of search copy delayed until search fee is paid**	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	**Date of receipt of the record copy by the International Bureau**	

HSP90-5003WO

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for **SUBMISSION**)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	
0-2	Date stamp of the receiving Office	

0-4	**Form PCT/RO/101 (Annex)** **PCT Fee Calculation Sheet**				
0-4-1	Prepared Using		PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.036.211 MT/FOP 20090101/0.20.5.15		
0-9	**Applicant's or agent's file reference**		HSP90-5003WO		
2	**Applicant**		TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED		
12	**Calculation of prescribed fees**		fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee	T	⇨	240	
12-2-1	Search fee	S	⇨	2410	
12-2-2	International search to be carried out by		EP		
12-3	International filing fee (first 30 sheets)	i1	1210		
12-4	Remaining sheets		335		
12-5	Additional amount	(X)	14		
12-6	Total additional amount	i2	4690		
12-7	i1 + i2 =	i	5900		
12-12	EASY Filing reduction	R	-91		
12-13	Total International filing fee (i-R)	I	⇨	5809	
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested		2		
12-15	Fee per document	(X)	0		
12-16	Total priority document fee:	P	⇨		
12-17	Fee for restoration of priority rights	RP			
	Number of requests for restoration of priority rights		0		
	Total amount of fees for restoration of priority rights				
12-19	**TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P+RP)**		⇨	8459	

571

PCT

13-2-3	Validation messages Names	Green? Applicant 1:Telephone No. missing
	Validation messages Names	Green? Applicant 1:Facsimile No. missing
13-2-7	Validation messages Contents	Green? A power of attorney or a copy of a general power of attorney may be required by the receiving Office unless at least one of the applicants signs the request form. Please contact the receiving Office for further information.
	Validation messages Contents	Green? Figure of the drawings which should accompany the abstract not specified. Please verify.

572

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

Original (for **SUBMISSION**)

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

12-21	**Mode of payment**	authorization to charge deposit account
12-22	**Deposit account instructions** The receiving Office	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
12-22-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓
12-22-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above	✓
12-22-3	Authorization to charge the fee for priority document	✓
12-23	Deposit account No.	502256
12-24	Date	30 January 2009 (30.01.2009)
12-25	Name and signature	SMITH, C. Amy C. Amy Smith

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 August 2009 (06.08.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/097578 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 239/84 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/032728

(22) International Filing Date: 30 January 2009 (30.01.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/025,725 1 February 2008 (01.02.2008) US
61/101,595 30 September 2008 (30.09.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 (JP).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CHEN, Young, K.** [US/US]; 9135 Judicial Drive #3328, San Diego, California 92122 (US). **CO, Erick Wang** [US/US]; 3509 Voyager Circle, San Diego, California 92130 (US). **GUNTUPALLI, Prasuna** [IN/US]; 6323 Oleander Way, San Diego, California 92130 (US). **LAWSON, John David** [US/US]; 6755 Xana Way, Carlsbad, California 92009 (US). **NOTZ, Wolfgang Reinhard Ludwig** [DE/US]; 4386 Idaho St. #1, San Diego, California 92104 (US). **STAFFORD, Jeffrey A.** [US/US]; 12752 Sandy Crest Court, San Diego, California 92130 (US). **TON-NU, Huong-Thu** [US/US]; 11258 Pepperview Terrace, San Diego, California 92131 (US).

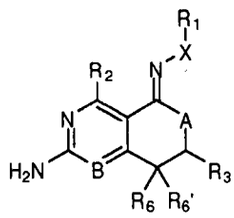
(74) Agent: **SMITH, C. Amy**; Takeda San Diego, Inc., 10410 Science Center Drive, San Diego, California 92121 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(54) Title: OXIM DERIVATIVES AS HSP90 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to HSP90 inhibiting compounds consisting of the formula: (I) wherein the variables are as defined herein. The invention also relates to pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds; methods and intermediates useful for making the compounds; and methods of using said compounds.

WO 2009/097578 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
HSP90-5003WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032728	30/01/2009	01/02/2008
Applicant		
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   OXIM DERIVATIVES AS HSP90 INHIBITORS

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/032728

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/84 C07D487/04 A61K31/519 A61K31/517 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/041362 A (NOVARTIS AG [CH]; MACHAJEWSKI TIMOTHY D [US]; SHAFER CYNTHIA M [US]; M) 12 April 2007 (2007-04-12) claim 1	1-186
Y	WO 2006/113498 A (CHIRON CORP [US]; MACHAJEWSKI TIMOTHY D [US]; GAO ZHENHAI [US]; LEVINE) 26 October 2006 (2006-10-26) claim 1	1-186
Y	WO 03/051844 A (HSP RES INST INC [JP]; MOCHIDA PHARM CO LTD [JP]; MATSUMOTO SHUJI [JP]) 26 June 2003 (2003-06-26) claim 1	1-186

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 March 2009	06/04/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Baston, Eckhard

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

576

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/032728

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	IKUINA Y ET AL: "Synthesis and antitumor activity of novel O-carbamoylmethyloxime derivatives of radicicol" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON.; US, vol. 46, no. 12, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 2534-2541, XP002975841 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-186
P,X	WO 2008/142720 A (DAC SRL [IT]; COURTNEY STEPHEN MARTIN [GB]; WHITTAKER MARK [GB]; MATHE) 27 November 2008 (2008-11-27) *Examples*	1-186

577

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/032728

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007041362 A	12-04-2007	AR 058072 A1	23-01-2008
		AU 2006297124 A1	12-04-2007
		CA 2624253 A1	12-04-2007
		EC SP088324 A	28-04-2008
		EP 1928875 A1	11-06-2008
		KR 20080057318 A	24-06-2008
WO 2006113498 A	26-10-2006	AU 2006236557 A1	26-10-2006
		CA 2604942 A1	26-10-2006
		CN 101198596 A	11-06-2008
		EP 1885701 A2	13-02-2008
		JP 2008536867 T	11-09-2008
		KR 20080006614 A	16-01-2008
WO 03051844 A	26-06-2003	AU 2002366305 A1	30-06-2003
		JP 2005139066 A	02-06-2005
WO 2008142720 A	27-11-2008	GB 2449293 A	19-11-2008

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

SMITH, C. Amy
Takeda San Diego, Inc.
10410 Science Center Drive
San Diego, California 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*	IMPORTANT NOTIFICATION
11 February 2009 (11.02.2009)	
Applicant's or agent's file reference	International application No.
HSP90-5003WO	PCT/US2009/032728

The applicant is hereby **notified** that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (for all designated States except US)
CHEN, Young, K. et al (for US)

International filing date: 30 January 2009 (30.01.2009)

Priority date(s) claimed: 01 February 2008 (01.02.2008)
30 September 2008 (30.09.2008)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau: 08 February 2009 (08.02.2009)

List of designated Offices:

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

ATTENTION: The applicant should carefully check the data appearing in this notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau. **In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex**, relating to:

- time limits for entry into the national phase - **see updated important information (as of April 2002)**
- requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 20

Authorized officer
Roslik-Milliquet Ana
e-mail pt03.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 03

599

International application No.
PCT/US2009/032728

INFORMATION ON ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the **"national phase" must be entered** before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with **other special requirements** applicable in certain Offices. It is the **applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The **applicable time limit** for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time,** in respect of certain designated or elected Offices. For **regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit),** Office by Office, refer to the *PCT Gazette* ("Section IV" part published on a weekly basis), to the *PCT Newsletter* (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the *PCT Applicant's Guide* (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages of the site, including those of the *Gazette*, *Newsletter* and *Guide*, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

Information about the requirements for **filing a demand for international preliminary examination** is set out in the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before the date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau and if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances (Rule 17.1(c)).

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit (and all other PCT time limits) is the filing date of the earliest application whose priority is claimed (Article 2(xi)(b)).

580

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

SMITH, C. Amy
Takeda San Diego, Inc.
10410 Science Center Drive
San Diego, California 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 12 February 2009 (12.02.2009)	
Applicant's or agent's file reference HSP90-5003WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2009/032728	International filing date *(day/month/year)* 30 January 2009 (30.01.2009)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 01 February 2008 (01.02.2008)
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 February 2008 (01.02.2008)	61/025,725	US	08 February 2009 (08.02.2009)
30 September 2008 (30.09.2008)	61/101,595	US	08 February 2009 (08.02.2009)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Beate Giffo-Schmitt
e-mail PT03.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 03

581

WO 2009/097578
PCT/US2009/032728

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
AVAILABILITY OF THE PUBLICATION
OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

To:

SMITH, C. Amy
Takeda San Diego, Inc.
10410 Science Center Drive
San Diego, California 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 06 August 2009 (06.08.2009)	
Applicant's or agent's file reference HSP90-5003WO	**IMPORTANT NOTICE**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032728	30 January 2009 (30.01.2009)	01 February 2008 (01.02.2008)

Applicant
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED et al

The applicant is hereby **notified** that the International Bureau:

☑ has **published** the above-indicated international application on 06 August 2009 (06.08.2009) under No. WO 2009/097578

☐ has **republished** the above-indicated international application on under No. WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (*as the case may be*) on the front page of the published international application.

A copy of the international application is available for viewing and downloading on WIPO's website at the following address: www.wipo.int/pctdb (in the appropriate field of the structured search, enter the PCT or WO number).

The applicant may also obtain a paper copy of the published international application from the International Bureau by sending an e-mail to patentscope@wipo.int or by submitting a written request to the contact details provided below.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Beate Giffo-Schmitt

e-mail: pt03.pct@wipo.int

582

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

PCT

To:

C. AMY SMITH
TAKEDA SAN DIEGO, INC.
10410 SCIENCE CENTER DRIVE
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

Confirmation No: 2379

NOTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION NUMBER AND OF THE INTERNATIONAL FILING DATE

(PCT Rule 20.2(c))

Date of mailing *(day/month/year)*	11 Feb 2009
Applicant's or agent's file reference: HSP90-5003WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032728	30 Jan 2009	01 Feb 2008

Applicant
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Title of the invention
HSP90 INHIBITORS

1. The applicant is hereby notified that the international application has been accorded the international application number and the international filing date indicated above.

2. The applicant is further notified that the record copy of the international application:

☒ was transmitted to the International Bureau on 11 Feb 2009.

☐ has not yet been transmitted to the International Bureau for the reason indicated below and a copy of this notification has been sent to the International Bureau*:

☐ because the necessary national security clearance has not yet been obtained.

☐ because *(reason to be specified)*:

* The International Bureau monitors the transmittal of the record copy by the receiving Office and will notify the applicant (with Form PCT/IB/301) of its receipt. Should the record copy not have been received by the expiration of 14 months from the priority date, the International Bureau will notify the applicant (Rule 22.1(c)).

3. FOREIGN TRANSMITTAL LICENSE INFORMATION Completed by: TS

☐ Additional license for foreign transmittal not required. This subject matter is covered by a license already granted or the equivalent U.S. national application. Refer to that license for information concerning its scope.

☐ License for foreign transmittal not required. 37 CFR. 5.11(e)(1) or 37 CFR 5.11(e)(2). However, a license may be required for additional subject matter. See 37 CFR 5.15(b).

☒ Foreign transmittal license granted. 35 U.S.C. 184; 37 CFR 5.11 on 05 Feb 2009 (date):

☐ 37 CFR 5.15(a) ☒ 37 CFR 5.15(b)

Name and mailing address of the receiving Office	Authorized officer
Mail Stop PCT, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450	Tyetta Staton
Facsimile No. 571-273-3201	Telephone No. 703-308-9290 EX 103

Form PCT/RO/105 (July 2008)

583

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
TAKEDA SAN DIEGO, INC.
Attn. Smith, C. Amy
10410 Science Center Drive
San Diego CA 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 06/04/2009	
Applicant's or agent's file reference HSP90-5003WO	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US2009/032728	International filing date *(day/month/year)* 30/01/2009
Applicant TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED	

1. [X] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Chantal Gottar ENTERED MPZ

Form PCT/ISA/220 (October 2005) *(See notes on accompanying sheet)*

584

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims,description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped),whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1–10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43*bis*.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide,* Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2009/097578
PCT/US2009/032728

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

SMITH, C. Amy
Takeda San Diego, Inc.
10410 Science Center Drive
San Diego, California 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 03 September 2009 (03.09.2009)	
Applicant's or agent's file reference HSP90-5003WO	**IMPORTANT NOTICE**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032728	30 January 2009 (30.01.2009)	01 February 2008 (01.02.2008)

Applicant
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED et al

1. **ATTENTION**: For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does apply**, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
06 August 2009 (06.08.2009)

   None

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   LU, TZ, UG

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

   For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of **19 months** from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph,** be **20 MONTHS** from the priority date.

   In practice, **time limits other than the 20-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Beate Giffo-Schmitt

e-mail: pt03.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

To:

C. AMY SMITH
TAKEDA SAN DIEGO, INC.
10410 SCIENCE CENTER DRIVE
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

PCT

NOTIFICATION CONCERNING PAYMENT OF PRESCRIBED FEES

(PCT Rules 12bis.1(c), 14, 15 and 16 and Administrative Instructions, Sections 102*bis*(c), 304, 323(b), 707(b) and 803)

Date of mailing *(day/month/year)*	11 Feb 2009
Applicant's or agent's file reference: HSP90-5003WO	PAYMENT DUE: see item 3 for time limits

International application No.	International filing date/Date of receipt *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032728	30 Jan 2009	01 Feb 2008

Applicant: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1. The applicant is hereby notified that this receiving Office has received:

☒ the payment of all the prescribed fees, and ☐ an overpayment, which will be refunded in due course.

☐ no or insufficient payment of the prescribed fees and the applicant is hereby invited to pay the balance due, as summarized under item 2, within the time limit(s) indicated under item 3.

2. Fees and payment calculation:

8,368.00	–	8,368.00	=	0.00
Total fees payable		Amount paid		Balance

☐ The details of the calculation are given in the Annex.

3. Time limit(s) for payment and amount(s) payable (Rules 14.1, 15.4 and 16.1(f)):

☐ within ONE MONTH from the date of receipt of the international application (for the transmittal fee (if any), the search fee and the international filing fee). The amount payable for each fee is the amount applicable on the date of receipt of the international application.

☐ within 16 MONTHS from the priority date (only for the fee for priority document). The applicant's attention is drawn to the fact that the request made by the applicant under Rule 17.1(b) will be considered not to have been made unless the fee is paid within that time limit.

4. Additional observations *(if necessary)*:

☐ The search copy will not be transmitted to the International Searching Authority until the search fee is paid (therefore the start of the international search will be delayed) (Rule 23.1(a) and (b)).

Name and mailing address of the receiving Office	Authorized officer
Mail Stop PCT, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450	Tyetta Staton
Facsimile No. 571-273-3201	Telephone No. 703-308-9290 EX 103

ANNEX TO FORM PCT/RO/102
CALCULATION OF THE PRESCRIBED FEES

International application No.
PCT/US2009/032728

T Transmittal Fee

Prescribed amount:		240.00 T	
Amount paid:	–	240.00	☒ correct amount
Balance:	=	0.00	☐ overpayment
			☐ balance due

S Search Fee

Prescribed amount:		2,410.00 S	
Amount paid:	–	2,410.00	☒ correct amount
Balance:	=	0.00	☐ overpayment
			☐ balance due

I International Filing Fee

Fixed amount for first 30 sheets: 1,028.00 i1

335 (Number of sheets in excess of 30) x 14.00 (Fee per sheet) = 4,690.00 i2

Additional component: .400 x 0.00 (Fee per sheet) = 0.00 i3

Reduction where the international application is filed *(See PCT Applicant's Guide, International Phase for details on the availability of this reduction)*:

using the PCT-EASY software:	–	0.00 r
or		
in electronic form where the text of the description, claims and abstract is not in character coded format:	–	0.00 r
or		
in electronic form where the text of the description, claims and abstract is in character coded format:	–	0.00 r
Sub-total:	=	5,718.00 i1+i2+i3-r

Applicants from certain States are entitled to a reduction of 90% of the international filing fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 10% of the sub-total entered at (i1+i2+i3-r); (see Notes to the Fee Calculation Sheet as annexed to the Request Form, PCT/RO/101, for details):

	=	5,718.00 I	
Amount paid:	–	5,718.00	☒ correct amount
Balance:	=	0.00	☐ overpayment
			☐ balance due

P Fee for Priority Document

Prescribed amount:		0.00 P	
Amount paid:	–	0.00	☒ correct amount
Balance:	=	0.00	☐ overpayment
			☐ balance due

ES Fee for Earlier Search Documents

Prescribed amount:		0.00 ES	
Amount paid:	–	0.00	☐ correct amount
Balance:	=	0.00	☐ overpayment
			☐ balance due

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2009/097578
PCT/US2009/032728

ADVANCE E-MAIL

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SMITH, C. Amy
Takeda San Diego, Inc.
10410 Science Center Drive
San Diego, California 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

Date of mailing *(day/month/year)* 03 June 2010 (03.06.2010)	
Applicant's or agent's file reference HSP90-5003WO	**IMPORTANT NOTICE**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032728	30 January 2009 (30.01.2009)	01 February 2008 (01.02.2008)

Applicant: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED et al

1. **ATTENTION**: For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
06 August 2009 (06.08.2009)

   AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BZ, CA, CH, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for whic that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the internatio application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

   For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph,** be **30 MONTHS** from the priority date.

   In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Beate Giffo-Schmitt

e-mail: pt03.pct@wipo.int

590

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-104014- -00000-0000

Fecha: 2010-08-24 15:07:06 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 590

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐