SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-179464- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 17:20:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"PIRIMIDINONAS COMO INHIBIDORES DE PI3K".**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 473/34**

71. SOLICITANTE **INCYTE CORPORATION**

DOMICILIO WILMINGTON, ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 27 DIC 2011

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-179464- -00000-0000
Fecha: 2011-12-27 17:20:12 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **INCYTE CORPORATION.** Dirección: Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road, Building E336, Wilmington, DE 19880, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Wilmington, Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: LI, Yun-Long; METCALF, Brian, W. y COMBS, Andrew, P. Dirección: 1 Pink Oak Drive, Chadds Ford, Pennsylvania 19317; 297 Lakefield Place, Moraga, California 94556 y 329 East Doe Run Road, Kennett Square, Pennsylvania 19348. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/040150 Fecha: 28/06/10

Publicación Internacional No. WO 2011/008487 A1 Fecha: 20/01/11

⑥ Título (54) **"PIRIMIDINONAS COMO INHIBIDORES DE PI3K"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 473/34

⑧ Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	29/06/09	61/221,160
US	10/11/09	61/259,765

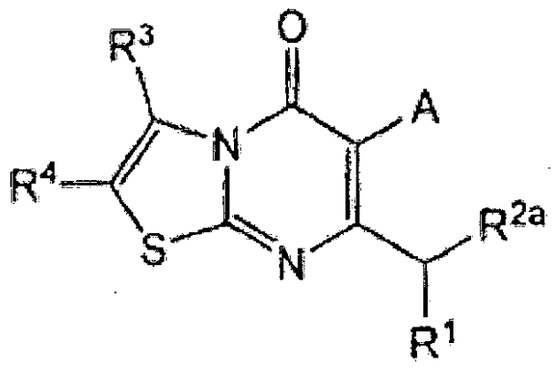
⑨ Comprobante de Pago No. 11-111114 **Fecha:** 15-11-2011

1

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones y dibujos)
- [x] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [x] Traducción de los anexos al reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de búsqueda internacional, publicación, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional, Anexo Explicativo de modificaciones a las Reivindicaciones presentadas en Fase Internacional (Indicadas en el Reporte Preliminar sobre Patentabilidad) y Traducción del Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



IId

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111114

Bogotá D.C., Noviembre 15 de 2011 - 14:33:08

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	415004634	15/11/2011	20.124.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-179464- -00000-0000

Fecha: 2011-12-27 17:20:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 345

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 16/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de febrero de 2007 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

El Estado de Maryland

Oficina del
Secretario de Estado

Sello de caucho en Latín

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
14 DIC. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. a sido firmado por Robert P. Duckworth
3. actuando en su capacidad de Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel
4. lleva el sello/estampilla de Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel

Certificado

5. en Annapolis, Maryland
6. el 22 de Enero, 2007

Ministerio de Justicia
Agosto 17 de 1981

4

7. por el Secretario de Estado de Maryland

8.Sello	10. Firma
Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland **No. 190799**	(Firmado Ilegiblemente) Secretario de Estado Interino

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
14 DIC. 2011
58074
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (E.P.)

14

= = =

Estado de Maryland, Condado de Anne Arundel, Sct

Yo, ROBERT P. DUCKWORTH, Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel, Maryland, una corte de registro, por el presente acto certifico que Ahmad Miski era un comisionado/ Notario Público nombrado y calificado el 5 de mayo, 2005.

En testimonio de lo cual, he puesto mi firma y estampado el sello de la corte a los 22 días de enero, 2007.

Firmado: Robert P. Duckworth, Escribiente

Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

GABRIEL ESTEBAN ECHEVERRI
TRADUCTOR OFICIAL

Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

5

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

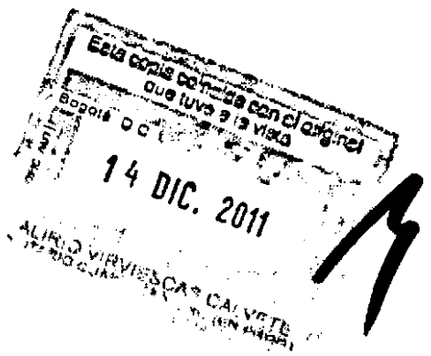
565952

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 FEB 14 P 12:36

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



El documento lleva en el fondo centrado el sello de caucho de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

= = =

Documento de poder bilingüe ingles, español otorgado ante el Notario Público, Ahmad Miski, el 5 de mayo de 2007 por Patricia A. Schreck, en su carácter de EVP y Consejero General de la sociedad, INCYTE CORPORATION a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

Firmado: Patricia A. Schreck, EVP Consejero General

El Notario debe otorgarlo en el otro lado

Sello Notarial de caucho estampado en alto relieve del Notario Público Ahmad Miski, Condado de Anne Arundel, MD, enero 22, 2007

Mi comisión expira 05/01/2009

Firmado ilegiblemente_____



= = =

Certificación Notarial bilingüe ingles, español que aparece sin firma

Sello Notarial estampado en alto relieve del Notario Público

Barbara A. Temple, Estado de Delaware.

Sello Notarial de caucho del Notario Público, Barbara A. Temple.

Condado de New Castle, Delaware

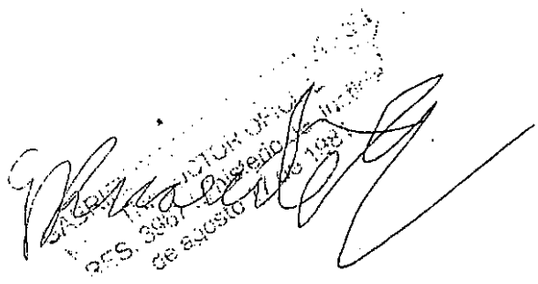
6

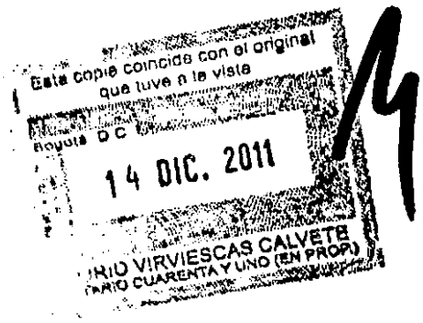
Mi comisión expira marzo 16, 2008.

= = =

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: $ 45.000





The State of Maryland

Office of the Secretary of State

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
   This public document
2. has been signed by **Robert P. Duckworth**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Anne Arundel County**

Esta copia es fiel y concuerda con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
14 DIC. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **22nd day of January, 2007**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. Seal

9. Signature

Dennis C. Schrader

Interim Secretary of State

No. 190799

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Delaware (ss
Condado de New Castle
Hoy 5 de Enero de 2007, compareció Patricia A. Schreck, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es EVP y Consejero General de Incyte Corporation la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, domiciliada en la ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, Estado de Delaware, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Delaware ss
County of New Castle
On this 5 day of January, 2007, personally came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the General Counsel of Incyte Corporation, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, domiciled at the City of Wilmington County of New Castle State of Delaware, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Delaware; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
14 DIC. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

Barbara A. Temple
Notary Public, New Castle County, Delaware
My Commission Expires March 16, 2008

58074

State of Maryland, Anne Arundel County, Sct.

I, ROBERT P. DUCKWORTH, Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland, a court of record, do hereby certify that **Ahmad Miski** was a commissioned/appointed and qualified Notary Public commencing on the 5th day of May, 2005.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the court this 22nd day of January, 2007.

Robert P. Duckworth

Robert P. Duckworth, Clerk
Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland

Esta copia coincide con el q
que tuve a la vista
Bogotá D C
14 DIC. 201
ALIRIO VIRVIESCAS C
NOTARIO CUARENTA Y UNO

10

Los abajo firmados,

Incyte Corporation
Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware E.U.A.
con domicilio en
Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880
nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 5 Enero, 2007

The undersigned,

Incyte Corporation
A corporation organized and existing under the laws of State Delaware, E.U.A
domiciled at
Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336,
Wilmington, DE 19880
hereby appoint ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 1/5/07, Wilmington, DE

Patricia A. Schreck, EVP & General Counsel

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

JAN 22 2007

My Commission Expires
05/01/2009

Esta copia coincide con el original que tuve a la vista
Bogotá D.C.
14 DIC. 2011
ALIRIO VIRVIESCAS CALVETE
NOTARIO CUARENTA Y UNO (EN PROP.)

11

LLOREDA CAMACHO & CO. Abogados

INCYTE CORPORATION.
SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/US2010/040150

ARTE FINAL (1)

CALLE 72 No. 5-83 PISO 5o. APARTADO AEREO 12304 PBX 3264270 - 6069700 - TELEFAX: 6069701 BOGOTA, D.C.- COLOMBIA.

72

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 473/34
(22) Fecha de solicitud: 27-12-11	(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION.**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** 61/221,160 29-06-09 US 61/259,765 10-11-09 US	(72) Inventor(es): LI, Yun-Long; METCALF, Brian, W. y COMBS, Andrew, P.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-01-12 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 28-06-10 No. de solicitud: ***PCT/US2010/040150***	(87) Publicación internacional Fecha: ***20-01-11*** No. publicación: ***WO 2011/008487 A1***

(54) Titulo: **"PIRIMIDINONAS COMO INHIBIDORES DE PI3K".**

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Pirimidinonas que modulan la actividad de fosfoinosítido 3-quinasas (PI3Ks) que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3Ks que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos de base inmune, cáncer, y otras enfermedades.

Sector: Industria farmacéutica, en particular compuestos que contienen anillos de purina, específicamente anillos de adenina con un grupo oxo directamente unido al heterociclo, y composiciones farmacéuticas que los contienen y que son útiles como moduladores de la actividad de quinasas.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 27-12-11
(51) Clasificación Internacional: C07D 473/34

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION.**

(72) Inventor(es): LI, Yun-Long; METCALF, Brian, W. y COMBS, Andrew, P.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31)	***No. Prioridad***	(32)	***Fecha***	(33)	***País***
		61/221,160		29-06-09		US
		61/259,765		10-11-09		US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-01-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-06-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/040150***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***20-01-11***
No. publicación: ***WO 2011/008487 A1***

(54) Título: **PIRIMIDINONAS COMO INHIBIDORES DE PI3K.**

14

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 27-12-11
(51) Clasificación Internacional: C07D 473/34

(71) Solicitante(s): **INCYTE CORPORATION**

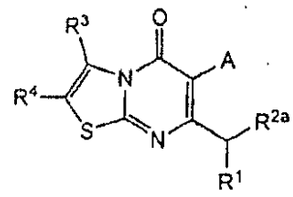
(72) Inventor(es): LI, Yun-Long; METCALF, Brian, W. y COMBS, Andrew, P.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	61/221,160	29-06-09	US
	61/259,765	10-11-09	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-01-12
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-06-10
No. de solicitud: ***PCT/US2010/040150***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***20-01-11***
No. Publicación: ***WO 2011/008487 A1***



IId

(54) Titulo: **PIRIMIDINONAS COMO INHIBIDORES DE PI3K.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Pirimidinonas que modulan la actividad de fosfoinosítido 3-quinasas (PI3Ks) que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3Ks que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos de base inmune, cáncer, y otras enfermedades.

Sector: Industria farmacéutica, en particular compuestos que contienen anillos de purina, específicamente anillos de adenina con un grupo oxo directamente unido al heterociclo, y composiciones farmacéuticas que los contienen y que son útiles como moduladores de la actividad de quinasas.

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.
204430183WO1		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2010/040150	28/06/2010	29/06/2009
Applicant		
INCYTE CORPORATION		

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 6 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. [X] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

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 charactorizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/040150

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D473/34 C07D513/04 A61K31/52 A61P29/00 A61P37/00
ADD.

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/118454 A2 (AMGEN INC [US]) 2 October 2008 (2008-10-02) 2-((-4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)-3-(3-fluorophenyl)-6-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one; page 88 - page 89 -/--	1,2, 4-17, 21-34, 36-80, 82-100

[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
29 October 2010	08/11/2010

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	Koch, Kristian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/113335 A2 (CHIRON CORP [US]; WANG WEIBO [US]; CONSTANTINE RYAN N [US]; LAGNITON L) 29 December 2004 (2004-12-29) page 1, line 4 - line 9 page 8, line 1 - page 11, line 27; claims 1-18, 32	1,2,4-9, 11,13, 15,17, 22-27, 29-34, 36-43, 50-67, 69-75, 77,78, 82,96-98
X	WO 2006/008523 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BLOCK MICHAEL HOWARD [US) 26 January 2006 (2006-01-26)	1,3-13, 18-31, 82,89, 94-99
Y	method 13; page 37 page 22, line 22 - page 23, line 3 claims 1-10, 13, 15, 16, 19	32,33, 35-71, 74-81, 83-88, 90-93, 100
Y	WO 2008/064018 A1 (LILLY CO ELI [US]; WHITE STEPHEN L [US] LILLY CO ELI [US]; WHITE STEPH) 29 May 2008 (2008-05-29) paragraph [0001] examples 1-17 claims 1-12	32,33, 35-71, 74-81, 83-88, 90-93, 100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2010/040150

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2, 14-17, 34, 72, 73(completely); 1, 4-13, 21-33, 36-71, 74-80, 82-100(partially)

6-membered ring fused to pyrimidone derivaties and their use as in the treatment of cancer, inflammatory disorders and immune disorders.

---

2. claims: 3, 18-20, 35, 81(completely); 1, 4-13, 21-33, 36-71, 74-80, 82-100(partially)

5-membered ring fused to pyrimidone derivaties and their use as in the treatment of cancer, inflammatory disorders and immune disorders.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/040150

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008118454 A2	02-10-2008	AU 2008231384 A1	02-10-2008
		CA 2680783 A1	02-10-2008
		EP 2132207 A2	16-12-2009
		JP 2010522177 T	01-07-2010
		US 2009030002 A1	29-01-2009
WO 2004113335 A2	29-12-2004	AT 458735 T	15-03-2010
		AU 2004249730 A1	29-12-2004
		CA 2528771 A1	29-12-2004
		CN 1809563 A	26-07-2006
		EP 1636225 A2	22-03-2006
		ES 2339862 T3	26-05-2010
		JP 2007520435 T	26-07-2007
		KR 20060069356 A	21-06-2006
		MX PA05013142 A	17-03-2006
		PT 1636225 E	03-05-2010
		US 2005085490 A1	21-04-2005
WO 2006008523 A1	26-01-2006	AU 2005263969 A1	26-01-2006
		BR PI0513513 A	06-05-2008
		CA 2574204 A1	26-01-2006
		CN 101023082 A	22-08-2007
		EP 1773830 A1	18-04-2007
		JP 2008506759 T	06-03-2008
		KR 20070044458 A	27-04-2007
		US 2007287703 A1	13-12-2007
		ZA 200700227 A	28-05-2008
WO 2008064018 A1	29-05-2008	AU 2007323836 A1	29-05-2008
		CA 2669399 A1	29-05-2008
		CN 101605797 A	16-12-2009
		EP 2097422 A1	09-09-2009
		JP 2010509373 T	25-03-2010
		KR 20090087027 A	14-08-2009
		US 2010216820 A1	26-08-2010

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 January 2011 (20.01.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/008487 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 473/34 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/040150

(22) International Filing Date:
28 June 2010 (28.06.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/221,160 29 June 2009 (29.06.2009) US
61/259,765 10 November 2009 (10.11.2009) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **INCYTE CORPORATION** [US/US]; Experimental Station - Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, Delaware 19880 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LI, Yun-Long** [US/US]; 1 Pin Oak Drive, Chadds Ford, Pennsylvania 19317 (US). **METCALF, Brian, W.** [US/US]; 297 Lakefield Place, Moraga, California 94556 (US). **COMBS, Andrew, P.** [US/US]; 329 East Doe Run Road, Kennett Square, Pennsylvania 19348 (US).

(74) Agents: **GODDARD, Christine, A.** et al.; Fish & Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, MN 55440-1022 (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, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2011/008487 A1

(54) Title: PYRIMIDINONES AS PI3K INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention provides pyrimidinones that modulate the activity of phosphoinositide 3-kinases (PI3Ks) and are useful in the treatment of diseases related to the activity of PI3Ks including, for example, inflammatory disorders, immune-based disorders, cancer, and other diseases.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet) **FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/003784	24.06.2009	16.07.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. G06F21/20 G06F21/24 H04L29/06

Applicant
DISNEY ENTERPRISES, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply 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.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Mäenpää, Jari Telephone No. +49 89 2399-7287

Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/003784

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ 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)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in electronic form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/003784

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-14, 16-20
	No:	Claims	15
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-20
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-20
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents:

D1: DONGHUA XU ET AL: "Protecting web usage of credit cards using one-time pad cookie encryption" COMPUTER SECURITY APPLICATIONS CONFERENCE, 2002. PROCEEDINGS. 18TH ANN UAL 9-13 DEC. 2002, PISCATAWAY, NJ, USA,IEEE, 9 December 2002 (2002-12-09), pages 51-58; XP010627018 ISBN: 978-0-7695-1828-2

D2: BARBATO S DORIGOTTI T FOSSATI KOANLOGIC S: "SCS: Secure Cookie Sessions for HTTP; draft-barbato-scs-00.txt" IETF STANDARD-WORKING-DRAFT, INTERNET ENGINEERING TASK FORCE, IETF, CH, 5 September 2006 (2006-09-05), XP015046418 ISSN: 0000-0004

D3: PARK J S ET AL: "Secure cookies on the Web" IEEE INTERNET COMPUTING, IEEE SERVICE CENTER, NEW YORK, NY, US, 1 July 2000 (2000-07-01), pages 36-44, XP002190888 ISSN: 1089-7801

2 The present application does not meet the requirements of Article 6 PCT for the following reasons:

2.1 It is not clear whether the server related features (validating the key and decrypting using it) are included to the scope of independent claims 1 and 8, i.e. whether the claims should be understood as a system apparatus and a system method. For the purposes of substantive examination the claims are interpreted as directed to a system comprising also the server related features.

3 Furthermore, the above mentioned clarity notwithstanding, the present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT. The reasons therefor are the following:

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and discloses (the references in parentheses applying to this

document):

- a computing device providing secure data transactions, the computing device comprising: a memory including authentication data having a **key identifier** and encrypted data with a session data, wherein the key identifier references a key having a *validity period* after which the key becomes invalid; (paragraph 3; page 4, column 1, "... OTP cookie encryption protocol to protect online users privacy ... web server receives a cookie from a client ... periodically to check the expiration times in the key database against the current time, and deletes all the expired keys ..."; figure 1, "... random key k ... cookie plaintext p ... Encrypt the plaintext C ... generate **index string i** ... *expiration time t* ... concatenate i and C to form the value of outgoing cookie ..."; Remark: it is implicit that the computing device, i.e. the web client in D1, stores the received cookie and has a memory for said storing)

- a processor in communication with the memory, the processor configured to: receive a request from a user for information; retrieve the authentication data from the memory in response to the request; and transmit the authentication data to a server via a communication network for authenticating the computing device in a session (page 4, column 1, "... web server receives a cookie from a client ...")

- by validating the key and the validity period of the key and using the validated key to **decrypt** the encrypted data for verifying the session data (figure 2, "... Is i in the key database ... Is key expired ... **decrypt** the ciphertext ...")

The subject-matter of claim 1 therefore differs from this known D1 in that instead of protecting a session identifier some unspecified session data is protected.

However, claim 1 does not specify the usage the session identifier or a feature that in a technical sense would differentiate the session identifier of claim 1 from the more generic concept of session data in D1. Hence said difference do not contribute to a technical character and does not provide an inventive step over D1. Furthermore, D1 discusses already in paragraph 2 of the usage of session identifiers in cookies. It would be therefore obvious to use the security mechanism of D1 for protecting session identifiers created by the web server if a need arises.

4 The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the

corresponding independent claim 8, which therefore is also considered not inventive.

5 The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 15 is not new in the sense of Article 33(2) PCT. The reasons therefor are the following:

D1 discloses already the features of claim 15 (references in parenthesis applying to this document):

- a method for use by a key server for managing encryption keys, the method comprising: (paragraph 3; Remark: the functionality of D1 related to the key database may be interpreted as a key server.)

- receiving a first encryption key having a first validity period after which the first encryption key becomes invalid; (figure 1, "... random key k ... expiration time t ... store the 3-tuple (i, k, t) in the key database with i being the index ...")

- receiving a key validation request to determine validity of the first encryption key; confirming validity of the first encryption key in response to the key validation request if the first validity period has not expired; (figure 2, "... is key expired ... NO ...")

- rejecting validity of the first encryption key in response to the key validation request if the first validity period has expired; and invalidating the first encryption key automatically upon expiration of the first validity period. (figure 2, "... is key expired ... YES ... remove the record ..."; page 4, column 1, "... the web server also runs a clean-up program periodically to check the expiration times in the key database against the current time ... and deletes all the expired keys ...")

6 Dependent claims 2-7, 9-14 and 16-20 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step, see documents D1-D3 and the corresponding passages cited in the search report and the following remarks:

It should be noted that D2 discloses already an initialization vector, a compression method and a MAC integrity protection method for cookies. MAC is a known

alternative to digital signing for integrity protection.

Furthermore, it would be obvious to separate the key management functionality of D1 to operate as a generic service callable by the web clients too if a need arises.

7 Additionally, present application does not meet the requirements of PCT in the following respects:

7.1 The vague and imprecise statement "... spirit ..." in the description on page 18, line 5 implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT) when used to interpret them.

7.2 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

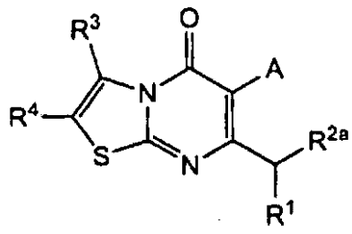
7.3 Independent claims are not in the two-part form in accordance with Rule 6.3(b) PCT, which in the present case would be appropriate, with those features known in combination from the prior art (document D1) being placed in the preamble (Rule 6.3(b)(i) PCT) and with the remaining features being included in the characterising part (Rule 6.3(b)(ii) PCT).

7.4 The features of the claims are not provided with reference signs placed in parentheses (Rule 6.2(b) PCT).

TRADUCCIÓN DE LOS ANEXOS AL REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

REIVINDICACIONES:

1. El compuesto de la Fórmula IId:



IId

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^c)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(0)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$;
R^1 es NR^AR^B;
R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,

cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{2-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2Rb^2$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^A es heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de $-(C_{1-4}\text{ alquilo})_r-Cy^1$, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^B es independientemente seleccionado de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo,

arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

Cy^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(0)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^a, R^b, R^c y R^d son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmcnte sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^c y R^d juntos con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$,

$NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c1} y R^{d1} juntos con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo hcteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, $0R^{a5}$, SR^{a5}, $C(0)R^{5b}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}y R^{d2} son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c2} y R^{d2} juntos con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{ds}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, NR^{c5} $C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c3} y R^{d3} juntos con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heteroarilo o un grupo hcterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, halo, C_{1-6}haloalquilo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{e} y R^{f} son independientemente seleccionados de H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}y R^{d5} son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en

donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6}alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquilo)amino, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} haloalcoxi;
o R^{c5} y R^{d5} juntos con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquilo)amino, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} haloalcoxi; y
r es 0 ó 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

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

heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$,

$NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(0)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo ó C_{1-6} haloalquilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es fenilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo,

arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es un heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es piridilo

opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo ó C_{1-6} haloalquilo.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de $-(C_{1-4}$ alquilo$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$,

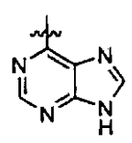
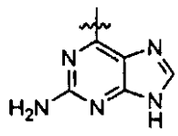
$NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de $-(C_{1-4}$ alquilo$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es purinilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de $-(C_{1-4}$ alquilo$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es purinilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es:


o


18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^B es seleccionado de H y C_{1-6} alquilo.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^B es H.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} es halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$,

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

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo.

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} es metilo o etilo.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ o C_{1-6} alquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3,

4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H o C_{1-6} alquilo.

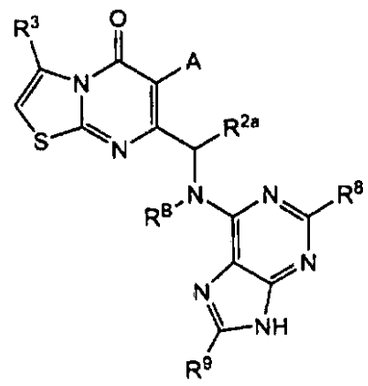
27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es C_{1-6} alquilo.

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es metilo.

29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es seleccionado de H, halo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo.

30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es H.

31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IIg:



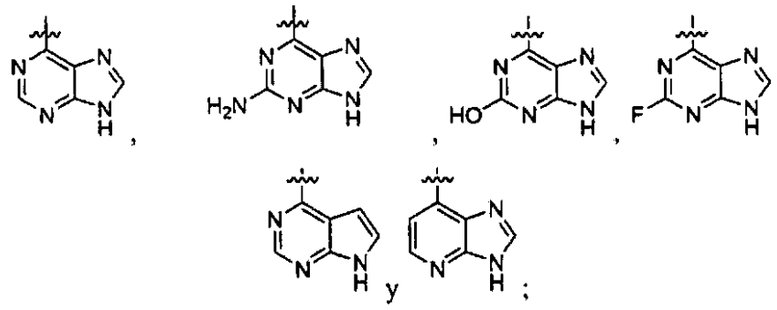
IIg

en donde R^8 y R^9 son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

32. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:
A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmcnte sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN y OR^a;
R^1 es NR^AR^B; R^{2a} es C_{1-6} alquilo;
R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de H, halo, CN, NO_2, OR^{a3} y C_{1-6} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo;
R^A es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, CN, OR^{a1} y $NR^{c1}R^{d1}$;
R^B es H;
cada R^a es independientemente seleccionado de H y C_{1-6} alquilo;
cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} es independientemente seleccionado de H y C_{1-6} alquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo; y

cada R^{a3} es independientemente seleccionado de H y C_{1-6} alquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

33. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
A es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN y OR^a;
R^1 es NR^AR^B; R^{2a} es C_{1-6} alquilo;
R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de H, halo, CN, NO_2, OR^{a3} y C_{1-6} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo;
R^A es seleccionado de:



R^B es H;
cada R^a es independientemente seleccionado de H y C_{1-6} alquilo; y cada R^{a3} es independientemente seleccionado de H y C_{1-6} alquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

34. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:
3-metilo-6-fenilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etilo}-3-metilo-6-fenilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-fluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3-fluorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3,5-difluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3,5-difluorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona; y

3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los arriba mencionados.

35. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

6-(3,5-difluorofenil)-3-metilo-7-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3,5-difluorofenil)-7-{1-[(2-fluoro-9H-purin-6-il)amino]etilo}-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(4-fluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3,5-difluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-fenilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-fluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamina)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-fenilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metilo-6-(4-metilofenil)-7-[1 -(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3-clorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(2-fluorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(2,3-difluorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-clorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(2-clorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2-fluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2,3-difluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2-clorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2,5-difluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-Fluorofenil)-7-[(1S)-1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino)etilo]-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-Fluorofenil)-7-{(1S)-1-[(2-hidroxi-9H-purin-6-il)amino]etilo}-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona; y

6-(3-Fluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-3-(trifluorometilo)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los arriba mencionados.

36. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es la (S)-7-(1-(9H-purin-6-ilamino)etilo)-6-(3-fluorofenil)-3-metilo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, por lo menos, un soporte farmacéuticamente aceptable.

38. Un método para modular una actividad de una quinasa PI3K que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. El método de la reivindicación 38 en donde la PI3K es seleccionada del grupo que consiste en PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ y PI3Kδ.

40. El método de la reivindicación 38 en donde dicho PI3K comprende una mutación.

41. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40 en donde dicha modulación es una inhibición.

42. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40 en donde dicho compuesto es un inhibidor selectivo para la PI3Kδ respecto de una o más de las PI3Kα, PI3Kβ y PI3Kγ.

43. Un método para tratar una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad está asociada con una expresión o una actividad anormal de una quinasa PI3K, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. El método de la reivindicación 43 en donde dicha enfermedad es la osteoartritis, la restenosis, la aterosclerosis, las enfermedades de los huesos, la artritis, la retinopatía diabética, la psoriasis, la hipertrofia benigna prostática, la inflamación, la angiogénesis, la pancreatitis, la enfermedad del riñon, la enfermedad inflamatoria de los intestinos, la miastenia gravis, la esclerosis múltiple o el síndrome de Sjoegren.

45. El método de la reivindicación 43 en donde la PI3K es seleccionada del grupo que consiste en la PI3Kα, la PI3Kβ, la PI3Kγ y la PI3Kδ.

46. El método de la reivindicación 43 en donde la PI3K es la PI3Kδ.

47. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 43 a 46 en donde se administran más de uno de dichos compuestos.

48. El método de la reivindicación 47 en donde el compuesto se administra en combinación con un inhibidor de quinasas que inhibe a una quinasa distinta de la quinasa PI3K.

49. Un método para tratar una enfermedad de base inmunológica en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. El método de la reivindicación 49 en donde dicha enfermedad de base inmunológica es la artritis reumatoide, la alergia, el asma, la glomerulonefritis, el lupus o una enfermedad inflamatoria relacionada con una cualquiera de las arriba mencionadas.

51. Un método para tratar el cáncer en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

52. El método de la reivindicación 51 en donde dicho cáncer es un cáncer de mama, de próstata, de colon, de endometrio, de cerebro, de vejiga, de piel, de útero, de ovario, de pulmón, de páncreas, de riñon, gástrico o hematológico.

53. El método de la reivindicación 52 en donde dicho cáncer hematológico es la leucemia mieloblástica aguda, la leucemia mieloide crónica o el linfoma de las células B.

54. Un método para tratar una enfermedad pulmonar en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55. El método de la reivindicación 54 en donde dicha enfermedad pulmonar es la lesión pulmonar aguda (ALI, por sus siglas en idioma inglés) o el síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS, por sus siglas en idioma inglés).

HOJA MODIFICADA

51

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Carpmaels & Ransford
One Southampton Row
London
WC1B 5HA
ROYAUME UNI

RECEIVED
07 JUL 2011
CARPMAELS & RANSFORD
ACTIONED AL

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	05.07.2011
Applicant's or agent's file reference ~~20443018~~3WO1 P056 42.6WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2010/040150	28.06.2010	29.06.2009

Applicant
Incyte Corporation

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the International application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Lombart, Isabelle Tel. +49 89 2399-8779

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

52

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 204430183WO1	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2010/040150	International filing date *(day/month/year)* 28.06.2010	Priority date *(day/month/year)* 29.06.2009
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D473/34		
Applicant Incyte Corporation		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☒ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 1-18 sheets, as follows:
      ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) ; containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3*bis* of Annex C of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the report
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
20.04.2011	05.07.2011
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Koch, Kristian Telephone No. +49 89 2399-7175

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2010/040150

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

   ☒ 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 (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-156 as originally filed

Claims, Numbers

1-55 as amended (together with any statement) under Art. 19 PCT

Drawings, Figures

1, 2 as originally filed

☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☒ the claims, Nos. 56-100
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-55
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-55
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-55
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V.

1. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment (i.e. claims 38-55), but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2. Reference is made to the following documents:

D1: WO2006/008523 A1

D2: WO2008/064018 A1

3. Novelty

The compounds of present formula IId differ from those of formula (I) of D1 on account of the methylene group attaching the benzene ring to the pyrimidone ring of D1 and the list X linking the amine to ring A of D1. Said structural features are not present in formula IId.

The compounds of present formula IId differ from those of formula (I) of D2 since the compounds of D2 lack the bridge head nitrogen atom of the present 5H-[1,3]thiazolo [3,2-a]pyrimidin-5-one scaffold.

Thus, the subject-matter of claims 1-55 appears to be novel and meets the requirements of Article 33(2) PCT.

4. Inventive step

The document D1 can be seen as the closest prior art, since D1 discloses similar compounds for the treatment of cancers, inflammation and autoimmune diseases.

The structural features distinguishing present formula IId, claim 1, from formula (I) of D1 reside in the two groups attached to the pyrimidone ring, i.e. present groups A and $-CHR^{2a}-NR^{A}R^{B}$. D1 discloses two groups attached to the equivalent positions of the pyrimidone ring, however, they differ on account of the methylene group which is not present in group A and the list X which is not present in $-CHR^{2a}-NR^{A}R^{B}$. This difference does not appear to result in any additional effect.

Thus, the objective problem to be solved is the provision of further compounds for the treatment of cancers, inflammation and autoimmune diseases.

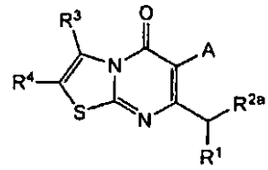
To arrive at the present compounds of formula IId when starting from D1, the skilled person would have to modify both groups attached to the pyrimidone ring. When choosing in two lists, i.e. Z and L, of D2, the skilled person could obtain two groups which overlap with the present groups A and $-CHR^{2a}-NR^{A}R^{B}$, respectively. However, to make such a selection in D2 and combine it with the compounds of D1 would appear to take inventive skills.

The experimental data in table 1 of the description, indicate that present compounds of formula IID, claim 1, indeed solve the problem.

Thus, the subject-matter of claims 1-55 appears to involve an inventive step and meets the requirements of Article 33(3) PCT.

CLAIMS

1. A compound of Formula IId:



IId

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$;

R^1 is NR^AR^B;

R^{2a} is H, halo, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$,

$NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, and $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^3 and R^4 are independently selected from H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, and $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^A is heteroaryl, heterocycloalkyl, heteroarylalkyl, or heterocycloalkylalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from $-(C_{1-4}$ alkyl$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, and $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^B is independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

Cy^1 is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, or heterocycloalkyl, each optionally substituted by 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$,

$OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, and $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{a}, R^{b}, R^{c}, and R^{d} are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

or R^{c} and R^{d} together with the N atom to which they are attached form a 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-membered heterocycloalkyl group or a heteroaryl group, each optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, and R^{d1} are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

or R^{c1} and R^{d1} together with the N atom to which they are attached form a 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-membered heterocycloalkyl group or a heteroaryl group, each optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$,

$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, and R^{d2} are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

or R^{c2} and R^{d2} together with the N atom to which they are attached form a 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-membered heterocycloalkyl group or a heteroaryl group, each optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, and R^{d3} are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

or R^{c3} and R^{d3} together with the N atom to which they are attached form a 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-membered heterocycloalkyl group or a heteroaryl group, each optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, halo, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$,

$NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^e and R^f are independently selected from H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, and R^{d5} are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} haloalkyl, and C_{1-6} haloalkoxy;

or R^{c5} and R^{d5} together with the N atom to which they are attached form a 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-membered heterocycloalkyl group or heteroaryl group, each optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylamino, di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} haloalkyl, and C_{1-6} haloalkoxy; and

r is 0 or 1.

2. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is cycloalkyl or heterocycloalkyl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$.

3. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is aryl or heteroaryl, each optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$.

4. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is aryl optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$.

5. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$,

NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^c)R^b$, $C(=NR^c)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^c)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$.

6. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is phenyl optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} haloalkyl.

7. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is phenyl.

8. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is heteroaryl optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^c)R^b$, $C(=NR^c)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^c)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$.

9. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl,

cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$; $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$.

10. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is pyridyl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} haloalkyl.

11. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is 5-membered heteroaryl optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, or heterocycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, and $S(O)_2NR^cR^d$.

12. The compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein A is pyrazolyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} haloalkyl.

13. The compound of any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^A is heteroaryl optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from $-(C_{1-4}$ alkyl$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, and $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

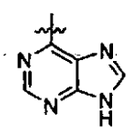
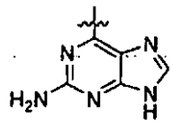
14. The compound of any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^A is bicyclic heteroaryl optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from $-(C_{1-4}$ alkyl$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, and $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

15. The compound of any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^A is purinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from $-(C_{1-4}$ alkyl$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, and $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

16. The compound of any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^A is purinyl optionally substituted with 1 or 2 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

17. The compound of any one of claims 1 to 12, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^A is:

CC


or


18. The compound of any one of claims 1 to 17, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^B is selected from H and C_{1-6} alkyl.

19. The compound of any one of claims 1 to 17, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^B is H.

20. The compound of any one of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^{2a} is H, halo, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, or C_{2-6} alkynyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, or C_{2-6} alkynyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, and $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

21. The compound of any one of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^{2a} is halo, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, or C_{2-6} alkynyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, or C_{2-6} alkynyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, halosulfanyl, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, and $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

22. The compound of any one of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^{2a} is H, halo, OH, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, or C_{2-6} alkynyl.

23. The compound of any one of claims 1 to 19, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^{2a} is methyl or ethyl.

24. The compound of any one of claims 1 to 23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, and heterocycloalkylalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, heteroaryl, heterocycloalkyl, arylalkyl, heteroarylalkyl, cycloalkylalkyl, or heterocycloalkylalkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, and $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

25. The compound of any one of claims 1 to 23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, or C_{1-6} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, and $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

26. The compound of any one of claims 1 to 23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is H or C_{1-6} alkyl.

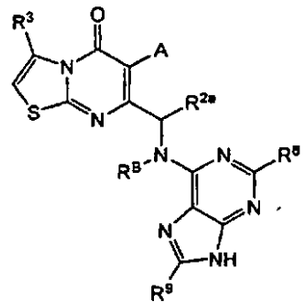
27. The compound of any one of claims 1 to 23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is C_{1-6} alkyl.

28. The compound of any one of claims 1 to 23, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^3 is methyl.

29. The compound of any one of claims 1 to 28, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is selected from H, halo, C_{1-6} alkyl, or C_{1-6} haloalkyl.

30. The compound of any one of claims 1 to 28, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^4 is H.

31. The compound of any one of claims 1 to 30, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, having Formula IIg:



IIg

wherein R^8 and R^9 are independently selected from H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, and $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

32. The compound of claim 1, whercin:

A is aryl or heteroaryl, each optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, and OR^a;

R^1 is NR^AR^B; R^{2a} is C_{1-6} alkyl;

$R^3$and R^4 are independently selected from H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, and C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo;

69

R^A is heteroaryl, which is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, CN, OR^{a1}, and $NR^{c1}R^{d1}$;

R^B is H;

each R^a is independently selected from H and C_{1-6} alkyl;

each R^{a1}, R^{c1}, and R^{d1} is independently selected from H and C_{1-6} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo; and

each R^{a3} is independently selected from H and C_{1-6} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo.

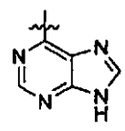
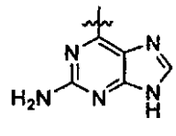
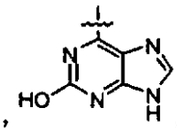
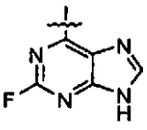
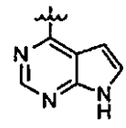
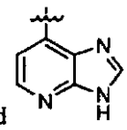
33. The compound of claim 32, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

A is phenyl, 5-membered heteroaryl or 6-membered heteroaryl, each optionally substituted with 1, 2, or 3 substituents independently selected from halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, and OR^a;

R^1 is NR^AR^B; R^{2a} is C_{1-6} alkyl;

$R^3$and R^4 are independently selected from H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, and C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo;

R^A is selected from:


, 
, 
, 
, 
, and 
;

R^B is H;

each R^a is independently selected from H and C_{1-6} alkyl; and

each R^{a3} is independently selected from H and C_{1-6} alkyl, wherein said C_{1-6} alkyl is optionally substituted with 1, 2, 3, 4, or 5 substituents independently selected from halo.

34. The compound of claim 1, selected from:

3-methyl-6-phenyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-3-methyl-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(3-fluorophenyl)-3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(3-fluorophenyl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(3,5-difluorophenyl)-3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(3,5-difluorophenyl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one; and

3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-6-pyridin-2-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one, or a pharmaceutically acceptable salt of any of the aforementioned.

35. The compound of claim 1, selected from:

6-(3,5-difluorophenyl)-3-methyl-7-[1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(3,5-difluorophenyl)-7-{1-[(2-fluoro-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-6-pyridin-4-yl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-6-(1,3-thiazol-2-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-6-(1,3-thiazol-4-yl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(4-fluorophenyl)-3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(3,5-difluorophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(3,5-difluorophenyl)-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(3-fluorophenyl)-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-phenyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(3-fluorophenyl)-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-phenyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

3-methyl-6-(4-methylphenyl)-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(3-chlorophenyl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(2-fluorophenyl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(2,3-difluorophenyl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(3-chloro-5-fluorophenyl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(3-chlorophenyl)-3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(3-chloro-5-fluorophenyl)-3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}-6-(2-chlorophenyl)-3-methyl-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(2-fluorophenyl)-3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(2,3-difluorophenyl)-3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(5-fluoropyridin-3-yl)-3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(2-chlorophenyl)-3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(2,5-difluorophenyl)-3-methyl-7-[1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl]-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one;

6-(3-Fluorophenyl)-7-[(1*S*)-1-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-7-ylamino)ethyl]-3-methyl-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one;

6-(3-Fluorophenyl)-7-{(1*S*)-1-[(2-hydroxy-9*H*-purin-6-yl)amino]ethyl}-3-methyl-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one; and

6-(3-Fluorophenyl)-7-[1-(9*H*-purin-6-ylamino)ethyl]-3-(trifluoromethyl)-5*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one;

or a pharmaceutically acceptable salt of any of the aforementioned.

36. The compound of claim 1, wherein the compound is (*S*)-7-(1-(9*H*-purin-6-ylamino)ethyl)-6-(3-fluorophenyl)-3-methyl-5*H*-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-one; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

37. A composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 36, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

38. A method of modulating an activity of a PI3K kinase comprising contacting the kinase with a compound of any one of claims 1 to 36, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

39. The method of claim 38 wherein the PI3K is selected from the group consisting of PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, and PI3Kδ.

40. The method of claim 38 wherein said PI3K comprises a mutation.

41. The method of any one of claims 38 to 40 wherein said modulating is inhibiting.

42. The method of any one of claims 38 to 40 wherein said compound is a selective inhibitor for PI3Kδ over one or more of PI3Kα, PI3Kβ, and PI3Kγ.

43. A method of treating a disease in a patient, wherein said disease is associated with abnormal expression or activity of a PI3K kinase, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 36, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

44. The method of claim 43 wherein said disease is osteoarthritis, restenosis, atherosclerosis, bone disorders, arthritis, diabetic retinopathy, psoriasis, benign prostatic hypertrophy, inflammation, angiogenesis, pancreatitis, kidney disease, inflammatory bowel disease, myasthenia gravis, multiple sclerosis, or Sjoegren's syndrome.

45. The method of claim 43 wherein the PI3K is selected from the group consisting of PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, and PI3Kδ.

46. The method of claim 43 wherein the PI3K is PI3Kδ.

47. The method of any one of claims 43 to 46 wherein more than one of said compounds is administered.

48. The method of claim 47 wherein the compound is administered in combination with a kinase inhibitor that inhibits a kinase other than a PI3K kinase.

49. A method of treating an immune-based disease in a patient, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 36, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

50. The method of claim 49 wherein said immune-based disease is rheumatoid arthritis, allergy, asthma, glomerulonephritis, lupus, or inflammation related to any of the aforementioned.

51. A method of treating a cancer in a patient, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 36, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

52. The method of claim 51 wherein said cancer is breast, prostate, colon, endometrial, brain, bladder, skin, uterus, ovary, lung, pancreatic, renal, gastric, or a hematological cancer.

53. The method of claim 52 wherein said hematological cancer is acute myeloblastic leukemia, chronic myeloid leukemia, or B cell lymphoma.

54. A method of treating a lung disease in a patient, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 36, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

55. The method of claim 54 wherein said lung disease is acute lung injury (ALI) or adult respiratory distress syndrome (ARDS).

MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL (INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR SOBRE PATENTABILIDAD)

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

PIRIMIDINONAS COMO INHIBIDORES DE PI3K

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Pirimidinonas que modulan la actividad de fosfoinosítido 3-quinasas (PI3Ks) que son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3Ks que incluyen, por ejemplo, trastornos inflamatorios, trastornos de base inmune, cáncer, y otras enfermedades.

SECTOR: Industria farmacéutica, en particular compuestos que contienen anillos de purina, específicamente anillos de adenina con un grupo oxo directamente unido al heterociclo, y composiciones farmacéuticas que los contienen y que son útiles como moduladores de la actividad de quinasas.

PIRIMIDINONAS COMO INHIBIDORES DE PI3K

Esta solicitud invoca el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 61/221.160, presentada el 29 de Junio del 2009, y la Solicitud Provisional de los EE.UU. No. 61/259.765, presentada el 10 de Noviembre del 2009, las cuales se incorporan por completo en la presente a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona pirimidinonas que modulan la actividad de fosfoinosítido 3-quinasas (PI3Ks) y son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de PI3Ks incluso en, por ejemplo, en trastornos inflamatorios, trastornos con base inmune, cáncer, y otras enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las fosfoinosítido 3-quinasas (PI3Ks) pertenecen a una gran familia de quinasas de señalización de lípidos que fosforilan en la posición D3 del anillo inositol (Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7). Las PI3Ks se dividen en tres clases (clase I, II, y III) de acuerdo a sus estructura, regulación y especificidad de sustrato. La clase I de PI3Ks, que incluye PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ, y PI3Kδ, son una familia de quinasas con especificidad dual por lípidos y proteínas que catalizan la fosforilación de fosfatidilinosito-4,5-bifosfato (PIP_2) dando origen a fosfatidilinosito-3,4,5-trifosfato (PIP_3). El PIP_3 funciona como un segundo mensajero que controla diferentes procesos celulares, incluyendo crecimiento, supervivencia, adhesión y migración. Las isoformas de PI3K de clase I existen como heterodímeros compuestos por una subunidad catalítica (p110) y una subunidad regulatoria fuertemente asociada que controla su expresión, activación, y localización subcelular. PI3Kα, PI3Kβ, y PI3Kδ se asocian con una subunidad regulatoria conocida como p85 y se activan por factores de

crecimiento y citoquinas a través de un mecanismo dependiente de tirosina quinasa (Jiménez, et al., J Biol. Chem., 2002, 277(44):41556-62) mientras que PI3Kγ se asocia con dos subunidades regulatorias (p101 y p84) y su activación es realizada por la activación de receptores acoplados a proteína G (Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99). PI3Kα y PI3Kβ se expresan en forma ubicua. En contraste, PI3Kγ y PI3Kδ se expresan predominantemente en leucocitos (Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204).

La distribución diferencial de tejidos de las isoformas de PI3K tiene que ver con sus diferentes funciones biológicas. La ablación genética de PI3Kα o PI3Kβ da como resultado la letalidad del embrión, indicando que PI3Kα y PI3Kβ tienen funciones esenciales y no redundantes, por lo menos durante el desarrollo (Vanhaesebroeck, et al., 2005). En contraste, los ratones que carecen de PI3Kγ y PI3Kδ son viables, fértiles y tienen un período de vida normal aunque muestran un sistema inmune alterado. La deficiencia de PI3Kγ lleva a un reclutamiento desmejorado de macrófagos y neutrófilos a sitios de inflamación así como una activación desmejorada de células T (Sasaki, et al., Science, 2000, 287(5455):1040-6). Los ratones mutantes para PI3Kδ tienen defectos específicos en la señalización de células B que llevan a un desarrollo desmejorado de las células B y respuestas reducidas de anticuerpo luego de la estimulación por antígeno (Clayton, et al., J. Exp. Med. 2002, 196(6):753-63; Jou, et al., Mol. Cell Biol. 2002, 22(24):8580-91; Okkenhaug, et al., Science, 2002, 297(5583):1031-4).

Los fenotipos de los ratones mutantes para PI3Kγ y PI3Kδ sugieren que estas enzimas pueden tener un papel en inflamación y otras enfermedades con base inmune y esto se confirmó en modelos preclínicos. Los ratones mutantes para PI3Kγ están muy protegidos contra enfermedades en modelos en ratón de artritis reumatoide (RA) y

asma (Camps, et al., Nat Med. 2005, 11(9):936-43; Thomas, et al., Eur. J. Immunol., 2005, 35(4):1283-91). Adicionalmente, el tratamiento de ratones de tipo salvaje con un inhibidor selectivo de PI3Kγ mostró que reduce la glomerulonefritis y prolonga la supervivencia en el modelo MRL-lpr de nefritis por lupus sistémico (SLE) y suprime la inflamación y daño de articulaciones y en modelos de RA (Barber, et al., Nat Med. 2005, 11(9):933-5; Camps, et al., 2005). De manera similar, los ratones mutantes para PI3Kδ y de tipo salvaje tratados con un inhibidor selectivo de PI3Kδ han mostrado que tienen una inflamación alérgica de las vías aéreas atenuada e hiperrespuesta en un modelo en ratón de asma (Ali, et al., Nature. 2004, 431(7011):1007-11; Lee, et al., FASEB J. 2006, 20(3):455-65) y tienen una enfermedad atenuada en un modelo de RA (Randis, et al., Eur. J. Immunol., 2008, 38(5):1215-24).

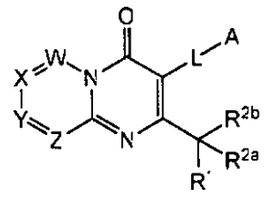
Adicionalmente a su potencial papel en las enfermedades inflamatorias, las cuatro isoformas de PI3K de clase I pueden tener un rol en el cáncer. La codificación genética de p110α frecuentemente es mutada en tipos comunes de cáncer, incluyendo de pecho, próstata, colon y endometrial (Samuels, et al., Science, 2004, 304(5670):554; Samuels, et al., Curr. Opin. Oncol. 2006, 18(1):77-82). El ochenta por ciento de estas mutaciones están representada por una de tres sustituciones de aminoácidos en los dominios de hélice o quinasa de la enzima y llevan a una aumento significativo en la actividad quinasa dando como resultado la transformación oncogénica en cultivo celular y modelos animales (Kang, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005, 102(3):802-7; Bader, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2006, 103(5):1475-9). Dichas mutaciones no se han identificado en las otras isoformas de PI3K aunque existe evidencia de que pueden contribuir al desarrollo y progresión de neoplasias malignas. En la leucemia mieloblástica aguda se observa la sobreexpresión consistente de PI3Kδ

(Sujobert, et al., Blood, 2005, 106(3):1063-6) y los inhibidores de PI3Kδ pueden impedir el crecimiento de células leucémicas (Billottet, et al., Oncogene. 2006, 25(50):6648-59). La expresión elevada de PI3Kγ es vista en leucemia mieloide crónica (Hickey, et al., J. Biol. Chem. 2006, 281(5):2441-50). La alteración de la expresión de PI3Kβ, PI3Kγ y PI3Kδ también ha sido vista en tipos de cáncer de cerebro, colon y vejiga (Benistant, et al., Oncogene, 2000, 19(44):5083-90; Mizoguchi, et al., Brain Pathol. 2004, 14(4):372-7; Knobbe, et al., Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2005, 31(5):486-90). Además, se ha visto que estas isoformas son oncogénicas en cultivos celulares (Kang, et al., 2006).

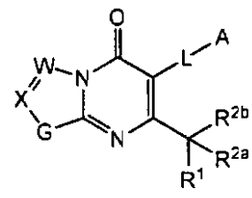
Por lo tanto, continuamente se necesitan agentes nuevos o mejorados que inhiban las quinasas tal como PI3K para el desarrollo de medicamentos nuevos y más eficaces que tienen como objetivo el aumento o supresión de las vías inmune e inflamatorias (tal como agentes inmunosupresores para el trasplante de órganos), así como agentes para la prevención y tratamiento de enfermedades autoinmunes (*por ejemplo*, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, asma, diabetes tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, trastornos tiroideos autoinmunes, enfermedad de Alzheimer, nefritis), enfermedades que involucran una respuesta inflamatoria hiperactiva (*por ejemplo*, eczema), alergias, enfermedades pulmonares, cáncer (*por ejemplo*, de próstata, de pecho, leucemia, mieloma múltiple), y algunas reacciones inmunes (*por ejemplo*, erupción cutánea o dermatitis por contacto o diarrea) causadas por otros terapéuticos. Los compuestos, las composiciones y los métodos descriptos en la presente documentación se dirigen a estas necesidades y a otros fines.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención, entre otros, provee compuestos de Fórmula I o II:



I



II

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, cuyos miembros constituyentes se definen aquí.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee métodos para modular la actividad de una o más quinasas (tales como la PI3K) que comprenden poner en contacto la quinasa con un compuesto de fórmula I o II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee métodos para tratar una enfermedad o un trastorno asociado con la expresión o actividad anormal de la quinasa en un paciente por administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee métodos para tratar enfermedades tales como enfermedades de base inmune, cáncer, y enfermedades pulmonares en un paciente por administración al paciente de un compuesto de fórmula I o II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee un compuesto de fórmula I o II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para utilizar en

terapia.

La presente invención también provee el uso de un compuesto de fórmula I o II, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la producción de un medicamento para utilizar en terapia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

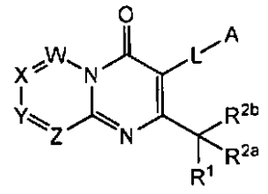
Figura 1. Estructura cristalina por rayos X del Ejemplo 15, paso 5.

Figura 2. Capa de estructura cristalina por rayos X del Ejemplo 15, paso 5.

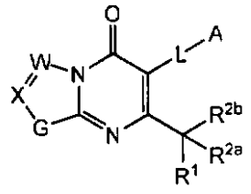
DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención provee, *entre otras cosas*, compuestos que modulan la actividad de una o más PI3Ks y son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de diversas enfermedades tales como aquellas asociadas con la expresión o actividad de una o más PI3Ks.

Los compuestos de la invención incluyen los de la Fórmula I o II:



I



II

o sales aceptables farmacéuticamente de los mismos, donde:

A es C_{1-10} alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está

opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

L se encuentra ausente o es $(CR^{7a}R^{7b})_m$, $(CR^{7a}R^{7b})_pO(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(O)(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(O)_2(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(O)NR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(O)O(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(=NR^{7d})NR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, o $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}S(O)_2(CR^{7a}R^{7b})_q$;

W es N o CR^3;

X es N o CR^4;

Y es N o CR^5;

Z es N o CR^6;

G es O, S, o NR^N;

R^1 es OR^A, SR^A, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, NR^AR^B, $NR^CC(O)NR^AR^B$, $NR^CC(O)OR^A$, $NR^CC(=NR^E)NR^AR^B$, $NR^CS(O)_2R^A$, $NR^CS(O)_2NR^CR^A$, heterocicloalquilo, o heteroarilo, donde heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}\text{ alquil})_r\text{-}Cy^1$, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan en forma independiente entre H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo,

cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

o R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo,

heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre H, halo, o C_{1-4} alquilo;

R^{7c} es H o C_{1-4} alquilo;

R^{7d} es H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, o $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^{A} es heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{B} y R^{C} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN,

86

OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^E es H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, o $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^N es H o C_{1-4} alquilo;

Cy^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^a, R^b, R^c, y R^d se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada

97

uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y

heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, halo, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{e} y R^{f} se seleccionan en forma independiente entre H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, y R^{d5} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} haloalquilo, y C_{1-6} haloalcoxi;

o R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al cual están unidos forman a un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} haloalquilo, y C_{1-6} haloalcoxi;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

q es 0, 1, 2, 3, o 4; y

r es 0 o 1.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula I.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula II.

En algunas formas de realización, A es C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas formas de realización, A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$,

$S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas formas de realización, A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas formas de realización, L se encuentra ausente.

En algunas formas de realización, L es $(CR^{7a}R^{7b})_m$, $(CR^{7a}R^{7b})_pO(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(O)$ $(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(O)_2(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$,

92

$(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(O)NR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(O)O(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(=NR^{7d})NR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, o $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}S(O)_2(CR^{7a}R^{7b})_q$.

En algunas formas de realización, L es $(CR^{7a}R^{7b})_m$.

En algunas formas de realización, W es N.

En algunas formas de realización, W es CR^3.

En algunas formas de realización, X es N.

En algunas formas de realización, X es CR^4.

En algunas formas de realización, Y es N.

En algunas formas de realización, Y es CR^5.

En algunas formas de realización, Z es N.

En algunas formas de realización, Z es CR^6.

En algunas formas de realización, no más que 2 de W, X, Y, o Z son N.

En algunas formas de realización, no más que 3 de W, X, Y, o Z son N.

En algunas formas de realización, uno de W y X es N.

En algunas formas de realización, G es O.

En algunas formas de realización, G es S.

En algunas formas de realización, G es NR^N.

En algunas formas de realización, R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas formas de realización, R^1 es NR^AR^B.

En algunas formas de realización, R^{2a} y R^{2b} se seleccionan en

forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

En algunas formas de realización, al menos uno de R^{2a} y R^{2b} no es H.

En algunas formas de realización, R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas formas de realización, R^3 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas formas de realización, R^4, R^5, y R^6 son cada uno H.

En algunas formas de realización, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, y R^{7d} son cada uno H.

En algunas formas de realización, R^A es heteroarilo opcionalmente

sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

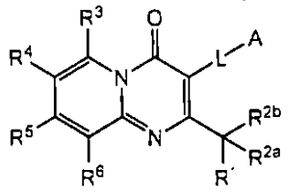
En algunas formas de realización, R^B y R^C se seleccionan en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

En algunas formas de realización, A no es fenilo sustituido con la posición 4 con halógeno.

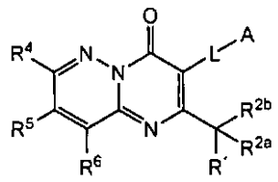
En algunas formas de realización, r es 0.

En algunas formas de realización, r es 1.

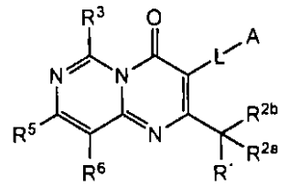
En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula Ia, Ib, Ic, Id, Ie, IIa, IIb, o IIc:



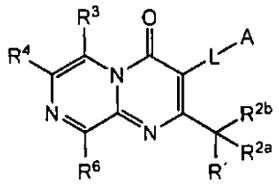
Ia



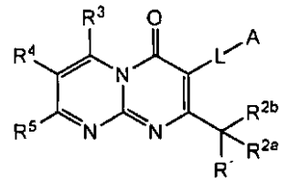
Ib



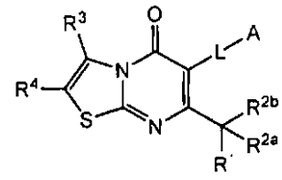
Ic



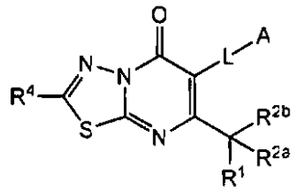
Id



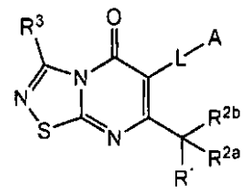
Ie



IIa

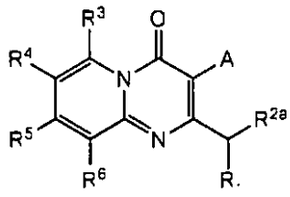


IIb

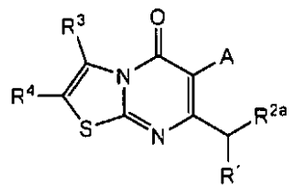


IIc.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula If o IId:



If



IId.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

R^1 es OR^A, SR^A, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, NR^AR^B, $NR^CC(O)NR^AR^B$, $NR^CC(O)OR^A$, $NR^CC(=NR^E)NR^AR^B$, $NR^CS(O)_2R^A$, $NR^CS(O)_2NR^CR^A$, heterocicloalquilo, o heteroarilo, donde heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$,

9L

$C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$,

97

$NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^A es heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^B y R^C se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^E es H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, o $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

Cy^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$,

$NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^a, R^b, R^c, y R^d se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^c y R^d junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está

opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados

en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, halo, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{e} y R^{f} se seleccionan en forma independiente entre H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, y R^{d5} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo,

cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} haloalquilo, y C_{1-6} haloalcoxi;

o R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al cual están unidos forman a un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} haloalquilo, y C_{1-6} haloalcoxi; y

r es 0 o 1.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I y Ia-If, cuando A es 3-fluorofenilo; R^{2a} es H; R^3 es metilo; y R^4, R^5, y R^6 son H; entonces R^1 no es 4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I y Ia-If, cuando A es 1,3-dioxolan-2-ilo; R^{2a}, R^3, R^4, y R^6 son H; entonces R^1 no es 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I y Ia-If, R^1 no es un grupo pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo sustituido o no sustituido.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I y Ia-If, R^1 no es un grupo piperidinilo sustituido o no sustituido.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula Ia.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula Ib.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula Ic.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula Id.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula Ie.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula If.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIa.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIb.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IIc.

En algunas formas de realización, el compuesto tiene la Fórmula IId.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5

sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId,, A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$,

$NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId,, A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas

I, Ia-If, II, y IIa-IId, A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, A es fenilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, A es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$,

$C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, A es piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, A es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$,

$NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^1 es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^1 es purinilo opcionalmente sustituido con $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$,

$NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^1 es OR^A, SR^A, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, NR^AR^B, $NR^CC(O)NR^AR^B$, $NR^CC(O)OR^A$, $NR^CC(=NR^E)NR^AR^B$, $NR^CS(O)_2R^A$, o $NR^CS(O)_2NR^CR^A$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^1 es NR^AR^B.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

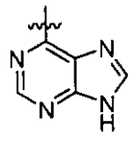
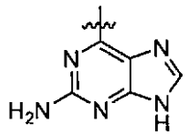
En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^A es purinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2

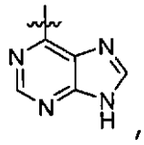
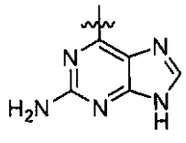
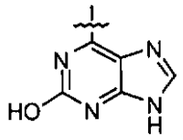
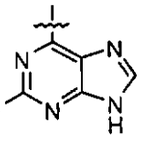
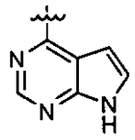
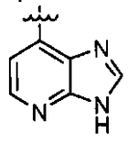
sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^A es purinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^A es:


o

.

En algunas formas de realización, R^A se selecciona entre:


,

,

,

,

, y

;

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$,

$NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^B y R^C se seleccionan en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^B y R^C son cada uno H.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, o C_{2-6} alquinilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, o C_{2-6} alquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^{2a} es halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, o C_{2-6} alquinilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, o C_{2-6} alquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, o C_{2-6} alquinilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^{2a} es C_{1-6} alquilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^{2a} es metilo o etilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^3 es halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^3 es H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, o C_{1-6} alquilo, donde C_{1-6} alquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$,

772

$S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^3 es H o C_{1-6} alquilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^3 es C_{1-6} alquilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^3 es metilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H, halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo.

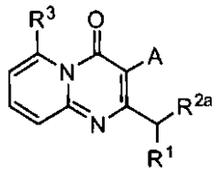
En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^4, R^5, y R^6 son cada uno H.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^4 es H.

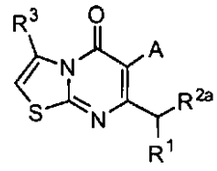
En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^5 es H.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas I, Ia-If, II, y IIa-IId, R^6 es H.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula Ig o IIe:



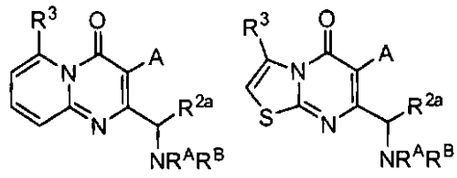
Ig



IIe.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas Ig y IIe, R^1 es como se describe en cualquiera de las realizaciones mencionadas para R^1.

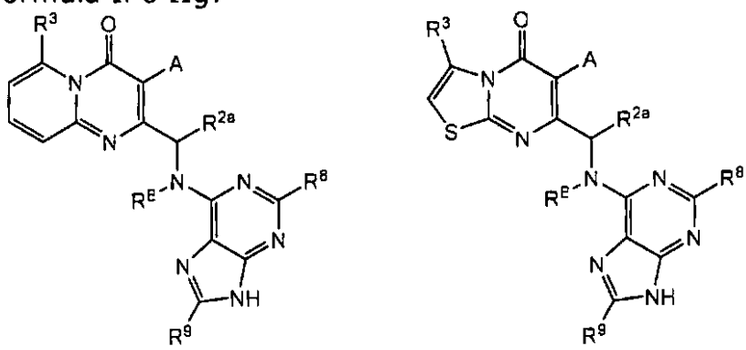
En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula Ih o IIf:



Ih IIf.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas Ih y IIf, R^A es como se describe en cualquiera de las realizaciones mencionadas para R^A.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula Ii o IIg:



Ii IIg.

donde R^8 y R^9 se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

En algunas formas de realización, R^8 y R^9 se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, y $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

En algunas formas de realización, R^8 y R^9 se seleccionan en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas

Ig-Ii y IIe-IIg, A es como se describe en cualquiera de las realizaciones mencionadas para A.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas Ig-Ii y IIe-IIg, R^3 es como se describe en cualquiera de las realizaciones mencionadas para R^3.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas Ig-Ii y IIe-IIg, R^{2a} es como se describe en cualquiera de las realizaciones mencionadas para R^{2a}.

En algunas formas de realización de compuestos de las Fórmulas Ig-Ii y IIe-IIg, R^B es como se describe en cualquiera de las realizaciones mencionadas para R^B.

En algunas formas de realización de compuestos de fórmula If o IId:

A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, y OR^a;

R^1 es NR^AR^B o heteroarilo; donde hetereoarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, y OR^{a1};

R^{2a} es C_{1-6} alquilo;

R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, y C_{1-6} alquilo; donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

R^A es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, CN, OR^{a1}, y $NR^{c1}R^{d1}$;

R^B es H;

cada R^a se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6}

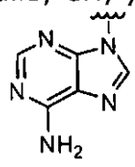
alquilo;

cada R^{a1}, R^{c1}, y R^{d1} se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo, donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; y

cada R^{a3} se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo, donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo.

En algunas formas de realización de compuestos de fórmula If o IId:

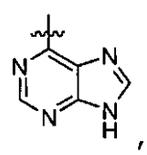
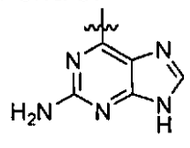
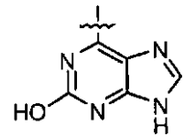
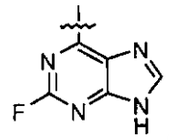
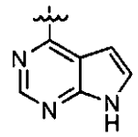
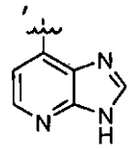
A es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, y OR^a;

R^1 es NR^AR^B o  ;

R^{2a} es C_{1-6} alquilo;

R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, y C_{1-6} alquilo; donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

R^A se selecciona entre:


,

,

,

,

, y

;

R^B es H;

776

cada R^a se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo; y

cada R^{a3} se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo, donde C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo.

Además, se apreciará que determinadas características de la invención, que, por razones de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse combinadas en una única realización. Del mismo modo, varias realizaciones de la invención, que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación apropiada.

En diversas partes de la presente memoria descriptiva, se describen sustituyentes de conexión. Se intenta específicamente que cada sustituyente de conexión incluya a las formas del sustituyente de conexión leídas en ambos sentidos. Por ejemplo, $-NR(CR'R'')_n-$ incluye tanto a $-NR(CR'R'')_n-$ como a $-(CR'R'')_nNR-$. Donde la estructura requiera claramente un grupo conector, se entiende que las variables de Markush para dicho grupo son grupos conectores. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo conector y la definición del grupo de Markush para dicha variable dice "alquilo" o "arilo" entonces se entiende que el "alquilo" o "arilo" representa a un grupo alquileno o grupo arileno, respectivamente, de conexión.

El término "de n miembros", donde n es un entero, típicamente describe al número de átomos que forman parte del anillo en una unidad donde el número de átomos que forman parte del anillo es n. Por ejemplo, un piperidinilo es un ejemplo de un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros, pirazolilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 5 miembros, piridilo es un ejemplo de un anillo heteroarilo de 6 miembros, y 1,2,3,4-

777

tetrahidro-naftaleno es un ejemplo de un grupo cicloalquilo de 10 miembros.

Según se usa en la presente documentación, el término "alquilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, sec-pentilo , neopentilo) y semejantes. Un grupo alquilo puede contener entre 1 y aproximadamente 20, entre 2 y aproximadamente 20, entre 1 y aproximadamente 10, entre 1 y aproximadamente 8, entre 1 y aproximadamente 6, entre 1 y aproximadamente 4, o entre 1 y aproximadamente 3 átomos de carbono.

Según se usa en la presente documentación, "alquenilo" hace referencia a un grupo alquilo con una o más uniones dobles carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo y semejantes.

Según se usa en la presente documentación, "alquinilo" hace referencia a un grupo alquilo con una o más uniones triples carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo y semejantes.

Según se usa en la presente documentación, "haloalquilo" hace referencia a un grupo alquilo con uno o más sustituyentes halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5 y semejantes.

Tal como se lo usa en la presente documentación, "halosulfanilo" hace referencia a un grupo azufre que tiene uno o más sustituyentes halógenos. Los ejemplos de grupos halosulfanilo incluyen grupos pentahalosulfanlilo, tales como SF_5.

778

Tal como se lo usa en la presente documentación, "arilo" hace referencia a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 ó 4 anillos fusionados), tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y semejantes. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen entre 6 y aproximadamente 20 átomos de carbono.

Según se usa en la presente, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenil, y alquinilo ciclizados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir grupos mono- o policíclico (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fundidos) y espirociclos. Los átomos de carbono que forman parte de anillos de un grupo cicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente por oxo o sulfuro. Los grupos cicloalquilo también incluyen cicloalquilidenos. Los grupos cicloalquilo que sirven como ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, etcétera. En la definición de cicloalquilo también se incluyen unidades que tienen uno o más anillos aromáticos fundidos con el anillo cicloalquilo (es decir, con una unión en común con el mismo), por ejemplo, derivados benzo o tienilo de ciclopentano, cilcopenteno, ciclohexano, etcétera. Un grupo cicloalquilo que contiene un anillo aromático fundido se puede unir a través de cualquier átomo que forme parte del anillo incluso un átomo que forma parte del anillo del anillo aromático fundido.

Según se usa en la presente, "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene por lo menos un heteroátomo miembro del anillo como por ejemplo azufre, oxígeno, o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados). Los ejemplos de grupos heteroarilo

incluyen, pero no como limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, etcétera. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen de manera no taxativa, purinilo, indolilo, etcétera. En algunas formas de realización, cualquier N que forme parte del anillo en una unidad heteroarilo se puede sustituir por oxo. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene entre 1 y aproximadamente 20 átomos de carbono, y en otras formas de realización, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo contiene entre 3 y aproximadamente 14, entre 4 y aproximadamente 14, entre 9 y aproximadamente 10, o entre 5 y 6 átomos que forman parte del anillo. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene entre 1 y aproximadamente 4, entre 1 y aproximadamente 3, o entre 1 y 2 heteroátomos.

Según se usa aquí, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos con uno o más heteroátomos que forman parte del anillo tales como un átomo de O, N, o S. Los grupos heterocicloalquilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (*por ejemplo*, con 2, 3 ó 4 anillos fusionados) así como espirociclos. Los ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, etcétera. Los átomos de carbono que forman parte de anillos y los heteroátomos de un grupo heterocicloalquilo se pueden sustituir

720

opcionalmente por oxo o sulfuro. En la definición de heterocicloalquilo también se incluyen unidades que tienen uno o más anillos aromáticos fundidos con el anillo heterocíclico no aromático (es decir, con una unión en común con éste), por ejemplo derivados ftalimidilo, naftalimidilo, y benzo de heterociclos. El grupo heterocicloalquilo se puede unir a través de un átomo de carbono que forma parte del anillo o un heteroátomo que forma parte del anillo. El grupo heterocicloalquilo que contiene un anillo aromático fundido se puede unir a través de cualquier átomo que forme parte del anillo incluso un átomo que forma parte del anillo del anillo aromático fundido. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene entre 1 y aproximadamente 20 átomos de carbono, y en formas de realización adicionales, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene entre 3 y aproximadamente 14, entre 4 y aproximadamente 14, entre 3 y aproximadamente 7, o entre 5 y 6 átomos que forman parte del anillo. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene entre 1 y aproximadamente 4, entre 1 y aproximadamente 3, o entre 1 y 2 heteroátomos. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene entre 0 y 3 uniones dobles o triples. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo contiene entre 0 y 2 uniones dobles o triples.

Según se usa en la presente documentación, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

Según se usa en la presente documentación, "arilalquilo" hace referencia a un alquilo sustituido con arilo y "cicloalquilalquilo" hace referencia a un alquilo sustituido con cicloalquilo. Un ejemplo grupo arilalquilo es bencilo.

Tal como se lo usa en la presente documentación,

"heteroarilalquilo" hace referencia a un alquilo sustituido con heteroarilo, y "heterocicloalquilalquilo" hace referencia a un alquilo sustituido con heterocicloalquilo.

Según se usa en la presente documentación, "amino" hace referencia a NH_2.

Según se utiliza en la presente, "alcoxi" se refiere a un grupo —O-alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo (*por ejemplo*, n-propoxilo e isopropoxilo), t-butoxilo, etcétera.

Como se lo usa en la presente documentación, "haloalcoxilo" hace referencia a un grupo -O-(haloalquilo).

Según se usa en la presente, "alquiltio" se refiere a un grupo -S-alquilo. Los ejemplos de grupos alquiltio incluyen metiltio, etiltio, propiltio (*por ejemplo*, n-propiltio e isopropiltio), etcétera.

Según se usa en la presente, "alquilamino" se refiere a un grupo -NH-alquilo. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino, propilamino (*por ejemplo*, n-propilamino e isopropilamino), etcétera.

Según se usa aquí, "di(alquil)amino" se refiere a un grupo –$N(alquilo)_2$. Los ejemplos de grupos di(alquil)amino incluyen dimetilamino, dietilamino, dipropilamino (*por ejemplo*, di(n-propil)amino y di(isopropil)amino), etcétera.

Además, se debe apreciar que determinadas características de la invención, que, por razones de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse combinadas en una única realización. Del mismo modo, varias realizaciones de la invención, que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación apropiada.

Los compuestos que se describen en la presente documentación

722

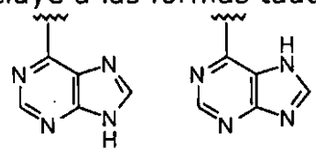
pueden ser asimétricos (por ejemplo, pueden tener uno o más estereocentros). A no ser que se indique otra cosa, se incluyen todos los estereoisómeros, tales como los enantiómeros y los diasterómeros. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica pueden aislarse en formas con actividad óptica o racémicas. En la técnica se conocen métodos para preparar formas con actividad óptica a partir de materias primas con inactividad óptica, tales como la resolución de mezclas racémicas o la síntesis estereoselectiva. También puede haber muchos isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C=N y semejantes en los compuestos descriptos en la presente documentación, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen asimismo los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo por cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la especialidad. Un ejemplo incluye recristalización fraccionada utilizando un "ácido de resolución quiral" que es un ácido orgánico ópticamente activo que forma sales. Los agentes de resolución apropiados para los métodos de recristalización fraccional son, por ejemplo, los ácidos con actividad óptica, tales como las formas D y L del ácido tartárico, el ácido diacetiltartárico, el ácido dibenzoiltartárico, el ácido mandélico, el ácido málico, el ácido láctico o los distintos ácidos alcanforsulfóricos con actividad óptica, tales como el ácido □-alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución apropiados para los métodos de cristalización incluyen las formas estereoisoméricas puras de α-metilbencilamina (por ejemplo, las formas *S* y *R*, o las formas diasteroméricas puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-

diaminociclohexano y semejantes.

También puede efectuarse la resolución de mezclas racémicas por elución en una columna rellena con un agente de resolución con actividad óptica (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Aquellos entrenados en la técnica pueden determinar el solvente de elución apropiado para la composición.

Los compuestos de la invención también incluyen todas las formas tautoméricas. Las formas tautoméricas son el resultado de intercambiar de una unión simple con una doble unión adyacente junto con la concomitante migración de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos con la misma fórmula empírica y carga total. Los ejemplos de tautómeros prototrópicos incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares amida-ácido imídico, pares enamina-imina, y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1,2,4-triazol, 1H- y 2H- isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o se pueden trabar estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada. Por ejemplo, la purina incluye a las formas tautoméricas *9H* y *7H*:



Los compuestos de la invención pueden incluir a ambas formas tautoméricas *9H* y *7H*.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos intermediarios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos con el mismo número atómico pero diferente número de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

Según se usa aquí, el significado del término "compuesto," incluye a todos los estereoisómeros, isómeros geométrico, tautómeros, e isótopos de las estructuras que se muestran. Cuando aquí se identifica a los compuestos por su nombre o estructura como una forma tautomérica en particular la intención es incluir a las otras formas tautoméricas a no ser que se especifique otra cosa.

Todos los compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y solventes (por ejemplo hidratos y solvatos) o pueden estar aislados.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención, o sus sales, se aíslan sustancialmente. "Se aíslan sustancialmente" significa que el compuesto se separa por lo menos parcial o sustancialmente del ambiente donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 60%, por lo menos aproximadamente 70%, por lo menos aproximadamente 80%, por lo menos aproximadamente 90%, por lo menos aproximadamente 95%, por lo menos aproximadamente 97%, o por lo menos aproximadamente 99% en peso de los compuestos de la invención, o sales de los mismos. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en el arte.

En la presente documentación, la frase "aceptable para el uso farmacéutico" se emplea para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son apropiados para utilizar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad, una irritación o una respuesta alérgica excesiva, y sin otros problemas o

complicaciones, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "temperatura ambiente," según se usa aquí, es según se la entiende en el arte, y se refiere en general a una temperatura, *por ejemplo* una temperatura de reacción, que es aproximadamente la temperatura de la habitación donde se lleva a cabo la reacción, por ejemplo, una temperatura entre aproximadamente 20 ºC y aproximadamente 30 ºC.

La presente invención también incluye sales aceptables para el uso farmacéutico de los compuestos descriptos en la presente documentación. Como por ejemplo se las usa en la presente documentación, las "sales aceptables para el uso farmacéutico" hacen referencia a derivados de los compuestos que se exponen, donde el compuesto original se modifica convirtiendo una porción de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales aceptables para el uso farmacéutico incluyen, a modo de ejemplo, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos, tal como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, tal como ácidos carboxílicos; y semejantes. Las sales aceptables para el uso farmacéutico de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original, a partir del que se forman, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales aceptables para el uso farmacéutico de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene una porción básica o ácida utilizando métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar el ácido libre o formas básicas de dichos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, iso-propanol, o butanol) o

acetonitrilo (ACN). Pueden hallarse listas de sales apropiadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora por completo en la presente documentación a modo de referencia.

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, pueden prepararse utilizando técnicas de síntesis orgánica conocidas, y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de muchas rutas de síntesis posibles.

Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en solventes apropiados que pueden ser seleccionados fácilmente por aquellos entrenados en la técnica de la síntesis orgánica. Los solventes apropiados pueden ser sustancialmente inertes respecto de las materias primas (reactivos), los intermediarios o los productos a las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, es decir, a temperaturas que pueden variar dentro del rango entre la temperatura de congelación del solvente y el punto de ebullición del solvente. Una reacción determinada puede llevarse a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Aquél versado en la técnica puede seleccionar los solventes apropiados para un paso de reacción en particular dependiendo de dicho paso de reacción en particular.

La preparación de los compuestos de la invención puede incluir la protección y la desprotección de diferentes grupos químicos. Aquellos entrenados en la técnica pueden determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. Puede hallarse la química de grupos protectores, por ejemplo, en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), que se

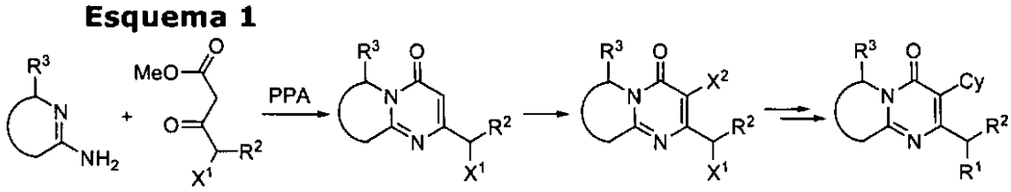
727

incorpora por completo en la presente documentación a modo de referencia.

Las reacciones pueden monitorearse de acuerdo con cualquiera de los métodos apropiados conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede monitorearse la formación de producto utilizando medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, de ^{1}H o ^{13}C) espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masa, o por métodos cromatográficos, como por ejemplo, cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) o cromatografía en capa delgada (TLC).

En los Esquemas, más adelante se dan los ejemplos de métodos de síntesis para preparar compuestos de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden preparar por el procedimiento general de síntesis que se muestra en el Esquema 1. Los compuestos heteroarilo de fórmula 1 se pueden hacer reaccionar con 4-halo-3-oxo-pentanoatos **2** en presencia de ácido polifosfórico (PPA) para dar los compuestos de fórmula **3** mediante una reacción de ciclocondensación. Los mismos se pueden someter una reacción de halogenación en las condiciones apropiadas, para dar los compuestos halogenados **4**. Los compuestos de fórmula **4** se pueden transformar en los compuestos de fórmula **5** mediante cualquier variación de una secuencia de pasos. X^1 se puede reemplazar por ya sea una azida, una amina, o un grupo heterocíclico a través de un desplazamiento S_N2 y eventualmente se puede transformar para dar el grupo R^1. X^2 se puede convertir en una unidad cíclica (Cy) deseada a través de cualquiera de las reacciones estándar de acoplamiento cruzado, conocidas por alguien con experiencia en el arte, por ejemplo, usando derivados de ácido borónico de la unidad cíclica deseada.

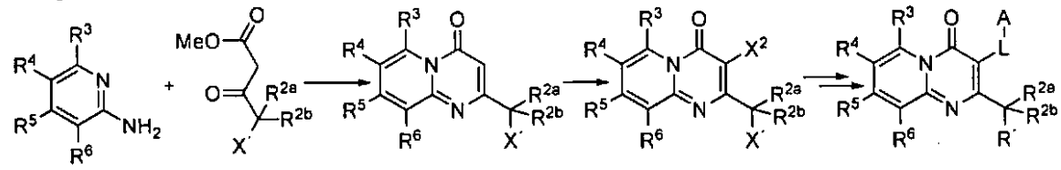
Esquema 1



1 2 3 4 5

Tal como se muestra en el Esquema **2**, las pirido[1,2-a]pirimidin-4-onas de la invención se pueden preparar por ciclocondensación de aminopirimidinas **6** con un β-ceto éster **2**. La halogenación de las piridopiridinonas **7** que se obtienen como resultado en las condiciones apropiadas (tales como NBS o bromo) dan los compuestos de fórmula **8**. Estos últimos se pueden transformar en los compuestos de fórmula **9** a través de una sustitución S_N2 de X^1 con un hetereociclo R^1 seguida de una reacción de acoplamiento de X^2 con una unidad L-A (tal como un acoplamiento de Negishi de un reactivo de organocinc; un acoplamiento de Suzuki o Stille de un ácido arilborónico o arilestaño, respectivamente). Como alternativa, X^1 se puede reemplazar ya sea por una amina o una azida que se puede reducir a amina. Luego, la amina se puede someter a una reacción de acoplamiento con una unidad R^1 para dar los compuestos de fórmula **9**.

Esquema 2

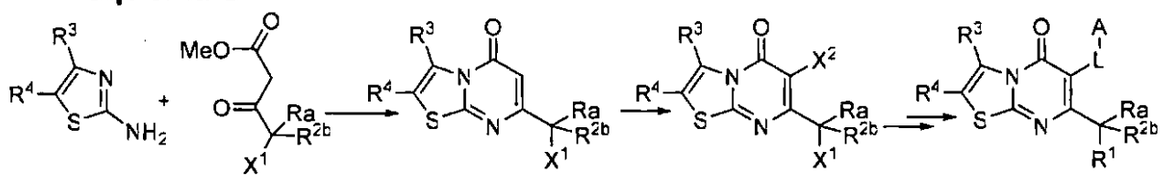


6 2 7 8 9

Las tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-onas de la invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 3. La condensación del 2-Aminotiazol **10** con un β-ceto éster **2** da la tiazolopirimidinona **11**. Los compuestos de fórmula **11** se pueden convertir en compuestos de fórmula **13** a través de cualquiera de las variaciones de la secuencia de pasos descrita anteriormente.

729

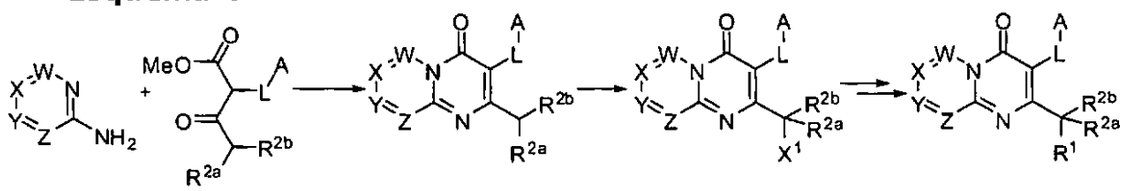
Esquema 3



10 2 11 12 13

Como alternativa, los compuestos de la invención se pueden sintetizar haciendo reaccionar amino heterociclos **14** con el β-ceto éster α-sustituido **15** que se muestra en el Esquema **4**. Luego, los derivados **16** de la ciclocondensación se pueden someter a halogenación (por ejemplo con NBS o bromo) u oxidación (por ejemplo con SeO_2) para dar los compuestos halogenados **17** (X^1 = halógeno), o compuestos alcoholes **17** (X = OH), respectivamente. Luego, los compuestos de fórmula **17** se pueden transformar en compuestos de fórmula **18** a través de cualquiera de las variaciones de la secuencia de pasos. X^1 se puede acoplar directamente con un heterociclo en cualquiera de las condiciones de acoplamiento cruzado conocidas por aquellos con experiencia en el arte (tales como las condiciones de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig) o se puede convertir en un halógeno y luego este último se puede acoplar con un heterociclos a través de sustituciones S_N2.

Esquema 4



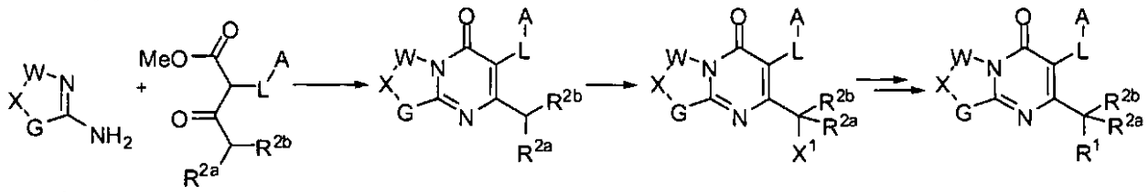
14 15 16 17 18

Los compuestos de fórmula II de la invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 5. La condensación de los amino heterociclos **19** con éster β-cetona α-sustituido **15** da los compuestos de fórmula **20**. Estos últimos se pueden transformar en compuestos de fórmula II mediante cualquier variación de los pasos descritos

730

anteriormente.

Esquema 5



18 15 19 20 II

Se debería notar que, de ser apropiado y si se desea, en todos los Esquemas descritos aquí, si hay grupos funcionales presentes en un grupo sustituyente se pueden hacer modificaciones adicionales. Por ejemplo, un grupo CN se puede hidrolizar para dar un grupo amida; un ácido carboxílico se puede convertir en un éster, que a su vez se puede reducir a un alcohol, que a su vez se puede seguir modificando. En otro ejemplo, un grupo OH se puede convertir en un mejor grupo saliente tal como mesilato, que a su vez es apropiado para la sustitución nucleofílica, como por ejemplo mediante un CN. Además, un grupo OH se puede someter a condiciones de reacción de Mitsunobu con fenol, o alcohol hetereoarílico, para dar compuestos aril o heteroaril éter. Alguien con experiencia en el arte reconocerá [que se pueden realizar] modificaciones adicionales.

También se debería notar que las secuencias de las reacciones descritas anteriormente se pueden modificar para hacerlas apropiadas a diferentes moléculas objetivo. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar ácido Cy-borónico con **4** para generar en primer lugar el producto de Suzuki. Luego, el grupo X^1 del producto de Suzuki se puede seguir funcionalizando con un reactivo nucleofílico tal como una azida o una amina heterocíclica.

Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de una o más de diversas quinasas incluyendo, por ejemplo, fosfoinosítido

737

3-quinasas (PI3Ks). El término "modular" tiene como intención referirse a una capacidad para aumentar o disminuir la actividad de uno o más miembros de la familia de PI3K. Consecuentemente, los compuestos de la invención se pueden utilizar en métodos para modular una PI3K por contacto de la PI3K con uno o más de los compuestos o composiciones descritos aquí. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de una o más PI3Ks. En otras formas de realización, los compuestos de la invención se pueden utilizar para modular la actividad de una PI3K en un individuo con necesidad de modulación del receptor por administración de una cantidad modulante de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas formas de realización, modulante es inhibidora.

Dado que el crecimiento y supervivencia de la célula cancerígena son impactados por múltiples vías de señalización, la presente invención es útil para el tratamiento de estados de enfermedad caracterizados por mutantes de quinasa resistentes a drogas. Adicionalmente, los diferentes inhibidores de quinasa, que exhiben diferentes preferencias en las quinasas cuyas actividades modulan, se pueden utilizar en combinación. Esta estrategia podría resultar altamente eficaz en el tratamiento de estados de enfermedad apuntando a vías de señalización múltiples, reduciendo la posibilidad de aumento de la resistencia a drogas en una célula, y reduciendo la toxicidad de los tratamientos para enfermedades.

Las quinasas a las cuales se unen y/o modulan los presentes compuestos (por ejemplo, inhibición) incluyen cualquier miembro de la familia PI3K. En algunas formas de realización, la PI3K es PI3KI, PI3Kϑ, PI3KK, o PI3KΛ. En algunas formas de realización, la PI3K es PI3KK o PI3KΛ. En algunas formas de realización, la PI3K es PI3KK. En algunas

formas de realización, la PI3K es PI3KΛ. En algunas formas de realización, la PI3K incluyen una mutación. Una mutación puede ser un reemplazo de un aminoácido por otro, o una eliminación de uno o más aminoácidos. En dichas formas de realización, la mutación se puede presentar en el dominio quinasa de la PI3K.

En algunas formas de realización, se utiliza más de un compuesto de la invención para inhibir la actividad de una quinasa (por ejemplo, PI3KK o PI3KΛ).

En algunas formas de realización, se utiliza más de un compuesto de la invención para inhibir más de una quinasa, como por ejemplo por lo menos dos quinasas (por ejemplo, PI3KK y PI3KΛ).

En algunas formas de realización, se utiliza uno o más de los compuestos en combinación con otro inhibidor de quinasa para inhibir la actividad de una quinasa (por ejemplo, PI3KK o PI3KΛ).

En algunas formas de realización, se utiliza uno o más de los compuestos en combinación con otro inhibidor de quinasa para inhibir las actividades de más de una quinasa (por ejemplo, PI3KK o PI3KΛ), como por ejemplo por lo menos dos quinasas.

Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por "selectivo" se entiende que el compuesto se une o inhibe a una quinasa con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con por lo menos otra quinasa. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3KK o PI3KΛ en relación a PI3KI y/o PI3KΘ. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3KΛ (*por ejemplo*, en relación a PI3KI, PI3KΘ y PI3KK). En algunas formas de realización, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de PI3KK (*por ejemplo*, en relación a PI3KI, PI3KΘ y PI3KΛ). En algunas formas de realización, la selectividad puede ser por lo menos

aproximadamente 2 veces, 5 veces, 10 veces, por lo menos aproximadamente 20 veces, por lo menos aproximadamente 50 veces, por lo menos aproximadamente 100 veces, por lo menos aproximadamente 200 veces, por lo menos aproximadamente 500 veces o por lo menos aproximadamente 1000 veces mayor. La selectividad se puede medir por métodos de rutina en el arte. En algunas formas de realización, la selectividad se puede ensayar a la concentración K_m de ATP de cada enzima. En algunas formas de realización, la selectividad de los compuestos de la invención se puede determinar por medio de ensayos celulares asociados con una actividad quinasa de PI3K en particular.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociando a quinasa (tal como PI3K) en un individuo (por ejemplo, paciente) por administración a un individuo con necesidad de dicho tratamiento de una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención o una composición farmacéutica de los mismos. Una enfermedad asociada a PI3K puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que está directamente o indirectamente ligada a la expresión o actividad de la PI3K, que incluye la sobreexpresión y/o niveles de actividad anormales. En algunas formas de realización, la enfermedad puede estar ligada a Akt (proteína quinasa B), objetivo de rapamicina mamífero (mTOR), o quinasa 1 dependiente de fosfoinosítido (PDK1). En algunas formas de realización, la enfermedad relacionada con mTOR puede ser inflamación, aterosclerosis, psoriasis, restenosis, hipertrofia prostática benigna, trastornos de hueso, pancreatitis, angiogénesis, retinopatía diabética, artritis, trastornos inmunológicos, enfermedad renal, o cáncer. Una enfermedad asociada con PI3K también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que

se puede prevenir, disminuir, o curar por modulación de la actividad de PI3K. En algunas formas de realización, la enfermedad se caracteriza por la actividad anormal de PI3K. En algunas formas de realización, la enfermedad se caracteriza por PI3K mutante. En dichas formas de realización, la mutación se puede presentar en el dominio quinasa de la PI3K.

Los ejemplos de enfermedades asociadas a PI3K incluyen enfermedades con base inmune que involucran el sistema, por ejemplo, artritis reumatoide, alergia, asma, glomerulonefritis, lupus, o inflamación relacionada con cualquiera de las anteriores.

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con PI3K incluyen tipos de cáncer tales como de pecho, próstata, colon, endometrio, cerebral, vejiga, piel, útero, ovario, pulmones, pancreático, renal, gástrico, o cáncer hematológico.

En algunas formas de realización, el cáncer hematológico es leucemia mieloblástica aguda (AML) o leucemia mieloide crónica (CML), o linfoma de células B.

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con PI3K incluyen enfermedades de pulmón tales como lesión pulmonar aguda (ALI) y síndrome de angustia respiratoria del adulto (ARDS).

Otros ejemplos de enfermedades asociadas con PI3K incluyen osteoartritis, restenosis, aterosclerosis, trastornos de hueso, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostático benigno, aterosclerosis, inflamación, angiogénesis, pancreatitis, enfermedad renal, enfermedad inflamatoria intestinal, miastenia gravis, esclerosis múltiple, o síndrome de Sjoegren, etcétera.

La presente invención además proporciona un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para utilizar en cualquiera de los métodos descritos aquí.

La presente invención además proporciona el uso de un compuesto descrito aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para la producción de un medicamento para utilizar en cualquiera de los métodos descritos aquí.

Según se usa en la presente documentación, el término "poner en contacto" hace referencia a juntar las unidades indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una PI3K con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como por ejemplo un humano, con una PI3K, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención dentro de una muestra que contiene un preparado de células o purificado que contiene la PI3K.

Según se usa en la presente documentación, los términos "individuo" o "paciente", se utiliza como sinónimos, y hacen referencia a cualquier animal, incluso mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos, o primates, y aún más preferiblemente humanos.

Tal como se lo usa en la presente documentación, la frase "cantidad efectiva para uso terapéutico" hace referencia a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que causa la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que está siendo investigado por un investigador, un veterinario, un doctor en medicina u otro clínico:

Según se usa aquí, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a uno o más de (1) impedir la enfermedad; por ejemplo, impedir una enfermedad, estado o trastorno en un individual que puede tener una predisposición para la enfermedad, estado o trastorno pero que aun no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una

enfermedad, estado o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, detener un desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y (3) producir una mejoría de la enfermedad; por ejemplo, producir una mejoría de una enfermedad, estado o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, estado o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología) tal como una disminución de la severidad de la enfermedad.

Terapias combinadas

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, antiinflamatorios, esteroides, inmunosupresores, así como Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, conjunto de componentes, IGF-1R, RAF e inhibidores de FAK quinasa tal como, por ejemplo, los que se describen en WO 2006/056399, u otros agentes tales como, anticuerpos terapéuticos se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención para tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas a PI3K. Los uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar a un paciente simultáneamente o en forma consecutiva.

Los ejemplos de anticuerpos para utilizar en terapia de combinación incluyen a, pero no como limitación, Trastuzumab (por ejemplo anti-HER2), Ranibizumab (por ejemplo anti-VEGF-A), Bevacizumab (nombre comercial Avastin, por ejemplo anti-VEGF, Panitumumab (por ejemplo anti-EGFR), Cetuximab (por ejemplo anti-EGFR), Rituxan (anti-CD20) y anticuerpos dirigidos a c-MET.

Uno o más de los siguientes agentes se pueden utilizar en combinación

con los compuestos de la presente invención y se presentan como una lista no limitante: un agente citostático, cisplatino, doxorrubicina, taxotere, taxol, etoposide, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metoxtrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa, Tarceva, anticuerpos contra EGFR, Gleevec™, intrón, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de Uracilo, Clormetina, Ifosfamida, Melfalan, Clorambucilo, Pipobroman, Trietilenmelamina, Trietilentiofosforamina, Busulfan, Carmustina, Lomustina, Estreptozocina, Dacarbazina, Floxuridina, Citarabina, 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Fludarabina fosfato, oxaliplatino, leucovirina, ELOXATIN™, Pentostatina, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Bleomicina, Dactinomicina, Daunorrubicina, doxorrubicina, Epirrubicina, Idarrubicina, Mitramicina, Desoxicoformicina, Mitomicina-C, L-Asparaginasa, Tenipósido 17-alfa-Etinilestradiol, Dietilestilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Dromostanolona propionato, Testolactona, acetato de Megestrol, Metilprednisolona, Metiltestosterona, Prednisolona, Triamcinolona, Clorotrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Estramustina, acetato de Medroxiprogesterona, Leuprolida, Flutamida, Toremifeno, goserelín, Cisplatino, Carboplatinp, Hidroxiurea, Amsacrina, Procarbazina, Mitotano, Mitoxantrona, Levamisol, Navelbeno, Anastrazol, Letrazol, Capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalina, Trisenox, Xeloda, Vinorelbina, Porfimer, Erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, Melfalan, Trastuzumab, Lerozol, Fulvestrant, Exemestano, Fulvestrant, Ifosfomida, Rituximab, C225, Campath, Clofarabina, cladribina, afidicolon, rituxan, sunitinib, dasatinib, tezacitabina, Sml1, fludarabina, pentostatina, triapina, didox, trimidox, amidox, 3-AP, y MDL-101,731.

Los ejemplos de quimioterapéuticos incluyen inhibidores de proteosomas (por ejemplo, bortezomib), talidomida, revlimid, y agentes que dañan el ADN como por ejemplo melfalán, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, etopósido, carmustina, etcétera.

Los ejemplos de esteroides incluyen corticoesteroides como por ejemplo dexametasona o prednisona.

Los ejemplos de inhibidores de Bcr-Abl incluyen los compuestos, y sales de los mismos aceptables para uso farmacéutico, de los géneros y especies que se revelan en la Pat. de los EE.UU. No. 5.521.184, WO 04/005281, y U.S. Ser. No. 60/578.491.

Los ejemplos de apropiados inhibidores de Flt-3 incluyen compuestos, y sus sales aceptables para uso farmacéutico, según se revela en WO 03/037347, WO 03/099771, y WO 04/046120.

Los ejemplos de inhibidores de RAF apropiados incluyen compuestos, y sus sales aceptables para uso farmacéutico, según se revela en WO 00/09495 y WO 05/028444.

Los ejemplos de inhibidores de FAK apropiados incluyen compuestos, y sus sales aceptables para uso farmacéutico, según se revela en WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595, y WO 01/014402.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con uno o más inhibidores de quinasa diferentes que incluyen imatinib, en particular para tratar pacientes resistentes al imatinib u otros inhibidores de quinasa.

En algunas formas de realización, se pueden utilizar los compuestos de la invención en combinación con un quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer, como por ejemplo mieloma múltiple, y pueden mejorar la respuesta al tratamiento en comparación con la respuesta al agente quimioterapéutico solo, sin exacerbar de sus efectos tóxicos. Los

ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales que se utilizan en el tratamiento de mieloma múltiple, por ejemplo, pueden incluir, pero no como limitación, melfalán, melfalán más prednisona [MP], doxorrubicina, dexametasona, y Velcade (bortezomib). Otros agentes adicionales que se utilizan en el tratamiento de mieloma múltiple incluyen inhibidores de Bcr-Abl, Flt-3, RAF y FAK quinasas. Los efectos aditivos o sinergéticos son resultados deseables de la combinación de un inhibidor de PI3K de la presente invención con un agente adicional. Además, la resistencia de las células de mieloma múltiple a agentes como por ejemplo la dexametasona se puede revertir al someterlas a tratamiento con el inhibidor de PI3K de la presente invención. Los agentes se pueden combinar con el compuesto de la presente en una forma de dosificación única o continua, o los agentes se pueden administrar simultáneamente o en forma consecutiva como formas de dosificación por separado.

En algunas formas de realización, se administra a un paciente un corticoesteroide como por ejemplo dexametsona en combinación con los compuestos de la invención donde la dexametasona se administra de manera intermitente en oposición a de manera continua.

En algunas formas de realización adicionales, las combinaciones de los compuestos de la invención con otros agentes terapéuticos se pueden administrar a un paciente antes de un transplante de médula ósea o un transplante de células madre, durante, y/o después de los mismos.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

Cuando se los emplea como agentes farmacéuticos, los compuestos de la invención pueden administrarse bajo la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden

administrarse a través de una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico, y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo transdérmica, epidérmica, oftálmica y a las membranas mucosas, incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizadores; intratraqueal, intranasal), oral o parenteral. La administración parenteral incluye administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal intramuscular o por inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede efectuarse bajo la forma de una única dosis en bolo, o puede efectuarse, por ejemplo, con una bomba de perfusión continua. Las composiciones y las formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, rocíos, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos farmacéuticos convencionales, acuosos, polvos o bases oleosas, espesantes, y semejantes. También pueden ser útiles los condones y los guantes recubiertos, y semejantes.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, al compuesto de la invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (excipientes). En algunas formas de realización, la composición es apropiada para la administración tópica. Al elaborar las composiciones de la invención, típicamente se mezcla el ingrediente activo con un excipiente, se lo diluye con un excipiente o se lo incluye en dicho vehículo bajo forma de, por ejemplo, de una cápsula, un saché, un papel u otro recipiente. Cuando el excipiente funciona como diluyente, puede

747

ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, transporte o medio para el ingrediente activo. Por consiguiente, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, píldoras, polvos, grageas, sachets, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Al preparar la formulación, puede molerse el compuesto activo para proveer el tamaño de partícula apropiado, antes combinarlo con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, este se puede moler hasta un tamaño de partícula menor de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar por molienda para proveer una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo aproximadamente 40 mesh.

Los compuestos de la invención se pueden moler usando procedimientos de molienda conocidos tales como molienda en estado húmedo para obtener un tamaño de partícula apropiado para formación de tabletas y para otros tipos de formulación. Los preparados finamente divididos (nanoparticulado) de los compuestos de la invención se pueden preparar siguiendo procesos conocidos en el arte, por ejemplo véase la Solicitud Internacional No. WO 2002/000196.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones también pueden incluir: agentes lubricantes, tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral;

agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes, tales como benzoatos de metilo y propilhidroxilo; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para que proporcionen una liberación rápida, sostenida o demorada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando los procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación individual, donde cada dosificación contiene entre aproximadamente 5 y aproximadamente 1000 mg (1 g), más comúnmente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500 mg de ingrediente activo. El término "formas de dosificación individuales" hace referencia a unidades físicas discretas que son adecuadas como dosificaciones individuales para sujetos humanos y otros mamíferos, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

En algunas formas de realización, los compuestos o composiciones de la invención contienen entre aproximadamente 5 y aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Alguien con una experiencia normal en el arte apreciará que esto incluye a los compuestos o composiciones que contienen entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 25, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 30, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 35, entre aproximadamente 35 y aproximadamente 40, entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45, o entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 mg del ingrediente activo.

743

En algunas formas de realización, los compuestos o composiciones de la invención contienen entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Alguien con una experiencia normal en el arte apreciará que esto incluye a los compuestos o composiciones que contienen entre aproximadamente 50 y aproximadamente 100, entre aproximadamente 100 y aproximadamente 150, entre aproximadamente 150 y aproximadamente 200, entre aproximadamente 200 y aproximadamente 250, entre aproximadamente 250 y aproximadamente 300, entre aproximadamente 350 y aproximadamente 400, o entre aproximadamente 450 y aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

En algunas formas de realización, los compuestos o composiciones de la invención contienen entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo. alguien con una experiencia normal en el arte apreciará que esto incluye a los compuestos o composiciones que contienen entre aproximadamente 500 y aproximadamente 550, entre aproximadamente 550 y aproximadamente 600, entre aproximadamente 600 y aproximadamente 650, entre aproximadamente 650 y aproximadamente 700, entre aproximadamente 700 y aproximadamente 750, entre aproximadamente 750 y aproximadamente 800, entre aproximadamente 800 y aproximadamente 850, entre aproximadamente 850 y aproximadamente 900, entre aproximadamente 900 y aproximadamente 950, o entre aproximadamente 950 y aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio rango de dosificación, y en general se administra en una cantidad efectiva para el

uso farmacéutico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la cantidad de compuesto realmente administrada será determinada en general por el médico, de acuerdo con las circunstancias, incluyendo la afección a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente y semejantes.

Para preparar las composiciones sólidas, tal como tabletas, se mezcla el ingrediente activo principal con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Con referencia a estas composiciones de preformulación homogéneas, típicamente se dispersa homogéneamente el ingrediente activo en toda la composición, de modo que ésta puede subdividirse en formas de dosificación individuales igualmente eficaces, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación individuales del tipo descrito previamente, que contienen, por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Las tabletas o las píldoras de la presente invención pueden recubrirse o conformarse de otra manera para proveer una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o la píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, donde este último toma la forma de una envoltura alrededor de la primera. Los dos componentes pueden estar separados uno de otro por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno o que se demore su liberación. Pueden utilizarse diversos materiales para

dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo los diversos materiales de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales es posible incorporar los compuestos y las composiciones de la presente invención para una administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos aceptables para el uso farmacéutico, o mezclas de éstos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener los excipientes adecuados aceptables para el uso farmacéutico descriptos previamente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran a través de una ruta respiratoria oral o nasal para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente desde el dispositivo nebulizador, o dicho dispositivo nebulizador puede unirse a una máscara facial o una máquina de inhalación con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden administrarse por vía oral o nasal con dispositivos que suministran la formulación de manera apropiada.

Las formulaciones tópicas pueden contener uno o más vehículos convencionales. En algunas formas de realización, los ungüentos pueden contener agua y uno o más vehículos hidrofóbicos que se seleccionan entre, por ejemplo, parafina líquida, polioxietileno alquil éter, propilenglicol, Vaselina blanca, etcétera. Las composiciones vehículos en

forma de cremas pueden ser a base de agua en combinación con glicerol y uno o más componentes diferentes, por ejemplo monoestearato de glicerilo, PEG-monoestearato de glicerilo y alcohol cetilestearílico. Los geles se pueden formular usando alcohol isopropílico y agua, apropiadamente en combinación con otros componentes tales como, por ejemplo, glicerol, hidroxietil celulosa, etcétera. En algunas formas de realización, las formulaciones tópicas contienen por lo menos aproximadamente 0,1, por lo menos aproximadamente 0,25, por lo menos aproximadamente 0,5, por lo menos aproximadamente 1, por lo menos aproximadamente 2, o por lo menos aproximadamente 5 % en peso del compuesto de la invención. Las formulaciones tópicas se pueden envasar apropiadamente en tubos, por ejemplo, de 100 g que opcionalmente se asocian con instrucciones para el tratamiento de la indicación seleccionada, por ejemplo, psoriasis u otra condición de la piel.

La cantidad del compuesto o la composición administrada a un paciente varía dependiendo de la sustancia administrada, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración y semejantes. En las aplicaciones terapéuticas, pueden administrarse las composiciones a un paciente que ya sufre de una enfermedad, en una cantidad suficiente como para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad, y las complicaciones de ésta. Las dosis eficaces dependerán del estado de enfermedad a tratar, así como de la decisión del médico a cargo, de acuerdo con factores tales como la severidad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente y semejantes.

Las composiciones administradas al paciente pueden tomar la forma de las composiciones farmacéuticas descriptas precedentemente. Estas composiciones puede esterilizarse utilizando técnicas de

esterilización convencionales, o pueden filtrarse en forma estéril. Pueden envasarse las soluciones acuosas para usarlas tal como están, o puede liofilizárselas, y puede combinarse la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones de compuesto varía típicamente entre 3 y 11, más preferentemente entre 5 y 9, y con mayor preferencia entre 7 y 8. Debe tenerse en cuenta que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de un compuesto de la presente invención puede variar, por ejemplo, de acuerdo con el uso particular deseado para el tratamiento, la forma de administración del compuesto, la salud y estado del paciente y la decisión del médico a cargo. La proporción o la concentración de un compuesto de la invención en la composición farmacéutica puede variar dependiendo de numerosos factores incluyendo dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución amortiguadora acuosa fisiológica que contiene entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10% p/v del compuesto para una administración parenteral. Algunos rangos de dosificación típicos comprenden entre aproximadamente 1 µg/kg y aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el rango de dosificación comprende entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación dependerá de variables tales como el tipo y la extensión del avance de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general de un paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su ruta de administración. Pueden extrapolarse las dosis eficaces a partir de las

curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de prueba *in vitro* o con modelos de animales.

Las composiciones de la invención pueden incluir también uno o más agentes farmacéuticos adicionales como por ejemplo un compuesto quimioterapéutico, esteroide, antiinflamatorio, o inmunosupresor, de los cuales se dio una lista de ejemplos aquí anteriormente.

Compuestos Marcados y Métodos de Ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de la invención marcados (radiomarcados, con marcadores fluorescentes, etc.) que podrían ser útiles no solamente en técnicas de diagnóstico por imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar PI3K en muestras de tejidos, incluso humanos, y para identificar ligandos de PI3K por inhibición por unión de un compuesto marcado. Por lo tanto, la presente invención incluye ensayos para PI3K que contienen dichos compuestos marcados.

La presente invención también incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente. Un compuesto "marcado isotópicamente" o "radio- marcado" es un compuesto de la invención donde se han reemplazado o sustituido uno o más átomos por un átomo con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que se encuentra típicamente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionúclidos apropiados que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención incluyen pero no como limitación, ^{2}H (que también se escribe D por deuterio), ^{3}H (que también se escribe T por tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. El radionúclido que se incorpora a los compuestos radiomarcados de la presente dependerá de la aplicación específica de dicho compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para marcar PI3K *in vitro* y para ensayos competitivos, en

general serán más útiles los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, ^{35}S. Para aplicaciones en diagnóstico por radio-imágenes en general serán más útiles ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br.

Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "marcado" es un compuesto donde se ha incorporado por lo menos un radionúclido. En algunas formas de realización el radionúclido se selecciona entre el grupo que consiste en ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

La presente invención puede incluir también métodos de síntesis para incorporar radioisótopos a los compuestos de la invención. Los métodos de síntesis para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos se conocen bien en el arte, y alguien con una experiencia normal en el arte reconocerá fácilmente los métodos que se pueden aplicar a los compuestos de invención.

Un compuesto marcado de la invención se puede utilizar en un ensayo de detección para identificar/evaluar compuestos. Por ejemplo, se puede evaluar la capacidad de unirse a una PI3K de un compuesto marcado recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) monitoreando la variación de su concentración cuando se pone en contacto con la PI3K, mediante el seguimiento del marcado. Por ejemplo, se puede evaluar la capacidad de un compuesto de prueba (marcado) de reducir la unión de otro compuesto que se sabe que se une a una PI3K (es decir, compuesto estándar). Por lo tanto, la capacidad de un compuesto de prueba de competir con el compuesto estándar para unirse a la PI3K se correlaciona directamente con su afinidad ligante. A la inversa, en algunos otros ensayos de detección, se marca el compuesto estándar y el compuesto de pruebas se deja sin marcar. Por lo tanto, se monitorea la concentración del compuesto estándar marcado para evaluar la competencia entre el compuesto estándar y el compuesto de prueba, y de esa manera se evalúa la

afinidad ligante relativa del compuesto de prueba.

Conjuntos de elementos (kits)

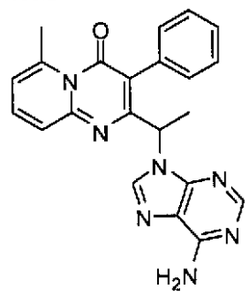
La presente invención también incluye farmacéutica conjuntos de elementos (*Kits*) útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos asociados con PI3K, como por ejemplo cáncer, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva para uso terapéutico de un compuesto de la invención. Dichos conjuntos de elementos pueden incluir además, si se desea, uno o más de varios componentes farmacéuticos convencionales del conjunto de elementos, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos aceptables para el uso farmacéutico, recipientes adicionales, etcétera, según será fácilmente evidente para aquellos con experiencia en la técnica. En el conjunto de elementos también se pueden incluir instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican las cantidades de los componentes que se deben administrar, guías para su administración, y/o guías para mezclar los componentes.

La invención se describirá en mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen para propósitos de ilustración, y no son para limitar la invención de ninguna manera. Aquellos con experiencia en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que se pueden cambiar o modificar para dar esencialmente los mismos resultados. Se ha descubierto que los compuestos de los Ejemplos son Inhibidores de pI3k de acuerdo con por lo menos uno de los ensayos que se describen aquí.

EJEMPLOS

Los siguientes compuestos de ejemplo que contienen uno o más centros quirales se obtuvieron en forma de racemato o como mezclas isoméricas, a no ser que se especifique otra cosa.

Ejemplo 1. 2-[1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil]-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Paso 1. 4-cloro-3-oxopentanoato de metilo

A una solución de ácido 3-oxopentanoico, éster metílico (Aldrich, 26,0 mL, 207,2 mmol) en cloruro de metileno (300 mL) se agregó en porciones, dicloroiodanuro de N,N,N-trimetil(fenilo) metanaminio (75,71 g, 217,5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente (rt) por 2 h, luego se lavó con tiosulfato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso (23 g, 67,4%).

Paso 2. 2-(1-cloroetil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

A una solución agitada manualmente de ácido polifosfórico (30 g, 200 mmol) en un vaso de precipitados de 200 mL se agregó 6-metil-2-piridinamina (Aldrich, 4,7 g, 43 mmol), seguido por 4-cloro-3-oxopentanoato de metilo (8,584 g, 52,15 mmol). La mezcla se calentó con agitación a 110 °C por 5 h. Luego de enfriar, la lechada oscura se transfirió a 100 g de hielo. El pH de la mezcla se ajustó a 6-7 con hidróxido de sodio al 10%. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con 0-10% metanol en cloruro de metileno, para dar el producto deseado (3,16 g, 32,7%). LCMS calculado para $C_{11}H_{12}ClN_2O(M+H)^+$: m/z = 223,1; Encontrado: 223,2.

Paso 3. 3-bromo-2-(1-cloroetil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

A una solución agitada de 2-(1-cloroetil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (3,16 g, 14,2 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) se agregó por goteo bromo (0,804 mL, 15,6 mmol) en cloruro de metileno (7 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El producto precipitó y se recogió mediante filtración (2,42 g, 56,6%). LCMS calculado para $C_{11}H_{11}BrClN_2O(M+H)^+$: m/z = 301,0; Encontrado: 301,1.

Paso 4. 2-[1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil]-3-bromo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

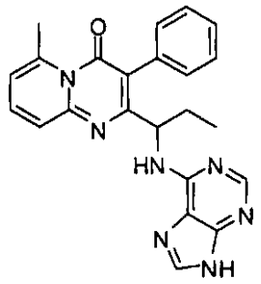
Una mezcla de 3-bromo-2-(1-cloroetil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (1,24 g, 4,11 mmol), adenina (Sigma, 1,08 g, 8,04 mmol), y carbonato de potasio (1,11 g, 8,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión luego se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y luego las capas orgánicas se secaron y se evaporó hasta secar. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH entre 0 y 10% en cloruro de metileno, para dar el producto deseado (176 mg, 10,7%). LCMS calculado para $C_{16}H_{15}BrN_7O(M+H)^+$: m/z = 400,1; Encontrado: 400,1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) □ 8,44 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,67 (1H, dd, *J* = 8,7 y 7,2 Hz), 7,30 (1H, br d, *J* = 8,7 Hz), 7,20 (2H, s), 6,99 (1H, br d, *J* = 7,2 Hz), 6,15 (1H, q, *J* = 7,2 Hz), 2,91 (3H, s), 1,84 (3H, d, *J* = 7,2 Hz) ppm.

Paso 5. 2-[1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil]-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

A una mezcla de 2-[1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil]-3-bromo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,030 g, 0,075 mmol) y ácido fenilborónico (11,0 mg, 0,0899 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 mL) se agregó una solución 1 M de carbonato de sodio (9,53 mg, 0,0899 mmol)

en agua (0,089 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (4,33 mg, 0,00375 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó sobre RP-HPLC a pH 10 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con 0,15% NH_4OH) para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{22}H_{20}N_7O(M+H)^+$: m/z = 398,2; Encontrado: 398,3. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) □ 8,37 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,56 (1H, dd, *J* = 8,7 y 6,6 Hz), 7,41–7,36 (5H, m), 7,26 (1H, br d, J = 9,0 Hz), 7,09 (2H, br s), 6,85 (1H, br d, *J* = 7,2 Hz), 5,59 (1H, q, *J* = 7,2 Hz), 2,80 (3H, s), 1,64 (3H, d, *J* = 7,2 Hz) ppm.

Ejemplo 2. 6-metil-3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Paso 1.4-bromo-3-oxohexanoato de metilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de bromo (8,61 mL, 167 mmol) en cloroformo (20 mL) se agregó por goteo durante un periodo de 2 h a una solución de 3-oxohexanoato de metilo (Fluka, 24,1 g, 167 mmol) en cloroformo (147 mL), a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de la reacción se agitó por 30 min a 0 °C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Mientras se agitaba, se burbujeó una corriente de aire a través de la solución por 1 hora. La mezcla de la reacción se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto deseado.

754

Paso 2. 2-(1-bromopropil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

A una solución agitada manualmente de ácido polifosfórico (80 g, 800 mmol) en un vaso de precipitados de 1000 mL a temperatura ambiente se agregó 6-metil-2-piridinamina (15 g, 140 mmol), seguido por4-bromo-3-oxohexanoato de metilo (37,3 g, 167 mmol). La mezcla se calentó con agitación a 110 °C por 5 h. Luego de enfriar, la lechada oscura se transfirió a 300 g de hielo. El pH de la mezcla se ajustó a 6-7 con hidróxido de sodio al 10%. El precipitado se recogió mediante filtración bajo presión reducida, se lavó con agua, y se secó con aire para dar el producto deseado (25,4 g, 64,8%). LCMS calculado para $C_{12}H_{14}BrN_2O(M+H)^+$: m/z = 281,0; Encontrado: 281,2. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) □ 7,66 (1H, d, *J* = 9,0 y 6,9 Hz), 7,39 (1H, d, *J* = 9,0 Hz), 6,90 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 6,33 (1H, s), 4,91 (1H, t, *J* = 7,5 Hz), 2,91 (3H, s), 2,15 (2H, qd, *J* = 7,5 y 7,5 Hz), 0,93 (3H, t, *J* = 7,5 Hz) ppm.

Paso 3. 2-(1-bromopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Una mezcla de 2-(1-bromopropil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (3,46 g, 12,3 mmol) y *N*-yodosuccinimida (4,15 g, 18,4 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se agitó a 80 °C, bajo nitrógeno, durante la noche. Luego de la eliminación de acetonitrilo al vacío, el sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con agua, $Na_2S_2O_3$ saturado, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera; y luego las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y luego se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (4,53 g, 90,4%). LCMS calculado para $C_{12}H_{13}BrIN_2O(M+H)^+$: m/z = 406,9; Encontrado: 407,1.

Paso 4. 2-(1-azidopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Una mezcla de 2-(1-bromopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-

a]pirimidin-4-ona (4,50 g, 11,0 mmol) y azida de sodio (3,59 g, 55,3 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Luego de diluir con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual se usó directamente en el siguiente paso (3,35 g, 82,1%). LCMS calculado para $C_{12}H_{13}IN_5O(M+H)^+$: m/z = 370,0; Encontrado: 370,2.

Paso 5. 2-(1-azidopropil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

A una mezcla de 2-(1-azidopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,11 g, 0,29 mmol) y ácido fenilborónico (42,9 mg, 0,352 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó una solución 1 M de carbonato de sodio (37,3 mg, 0,352 mmol) en agua (0,35 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (16,9 mg, 0,0147 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc entre 0 y 40% en hexano, para dar el producto deseado (50 mg, 53,4%). LCMS calculado para $C_{18}H_{18}N_5O(M+H)^+$: m/z = 320,2; Encontrado: 320,3.

Paso 6. 2-(1-aminopropil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

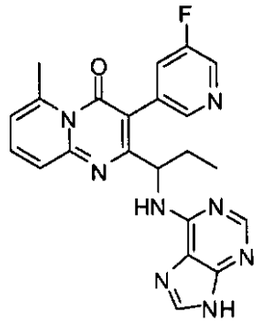
A una solución agitada de 2-(1-azidopropil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,030 g, 0,094 mmol) en tetrahidrofurano (0,24 mL) y agua (0,06 mL) se agregó 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,11 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó cloruro de metileno y la mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó hasta secar bajo presión reducida. El residuo crudo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para

$C_{18}H_{20}N_3O(M+H)^+$: m/z = 294,2; Encontrado: 294,3.

Paso 7. 6-metil-3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (Aldrich, 0,0152 g, 0,07656 mmol), 2-(1-aminopropil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,019 g, 0,064 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,0134 mL, 0,07666 mmol) en etanol (0,5 mL) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se enfrió y se purificó sobre RP-HPLC a pH 10 (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto como la base libre. LCMS calculado para $C_{23}H_{22}N_7O(M+H)^+$: m/z = 412,2; Encontrado: 412,4. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) □ 8,07 (2H, m), 7,60 (1H, dd, *J* = 9,0 y 6,9 Hz), 7,39–7,32 (7H, m), 7,00 (1H, m), 6,85 (1H, br d, *J* = 6,9 Hz), 5,13 (1H, m), 2,81 (3H, s), 1,72 (2H, m), 0,65 (3H, t, *J* = 7,2 Hz) ppm.

Ejemplo 3. 3-(5-fluoropiridin-3-il)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Paso 1. 2-(1-aminopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

A una solución agitada de 2-(1-azidopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (3,10 g, 8,40 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y agua (6,06 mL) se agregó una solución 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,1 mmol) a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. A la mezcla se agregó EtOAc y la mezcla se extrajo

dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó directamente en el siguiente paso (2,58 g, 89,5%). LCMS calculado para $C_{12}H_{15}IN_3O(M+H)^+$: m/z = 344,0; Encontrado: 344,2.

Paso 2. 3-yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

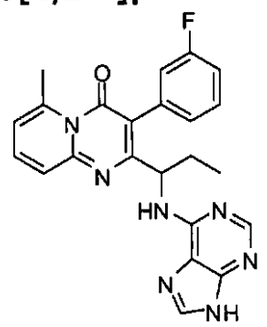
Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (1,65 g, 0,008270 mol), 2-(1-aminopropil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (2,58 g, 0,00752 mol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,571 mL, 0,009022 mol) en etanol (60 mL) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con metanol entre 0 y 10% en cloruro de metileno, para dar el producto deseado (2,86 g, 82,5%). LCMS calculado para $C_{17}H_{17}IN_7O(M+H)^+$: m/z = 462,1; Encontrado: 462,2. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) □ 8,31 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,69 (1H, dd, *J* = 8,7 y 6,9 Hz), 7,44 (1H, d, *J* = 8,7 Hz), 6,99 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 5,69 (1H, m), 2,89 (3H, s), 1,91 (2H, m), 0,95 (3H, t, *J* = 7,2 Hz) ppm.

Paso 3. 3-(5-fluoropiridin-3-il)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

A una mezcla de 3-yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (0,030 g, 0,065 mmol) y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico (Combi-Blocks, 11,0 mg, 0,0780 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agregó una solución 1 M de carbonato de sodio (8,27 mg, 0,0780 mmol) en agua (0,077 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (3,76 mg, 0,00325 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua,

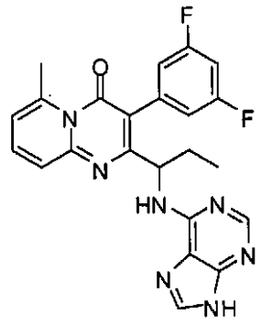
salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC en condiciones de pH 10 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{22}H_{20}FN_8O(M+H)^+$: m/z = 431,2; Encontrado: 431,3.

Ejemplo 4. 3-(3-fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



A una mezcla de 3-yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (del ejemplo 3, paso 2; 0,030 g, 0,065 mmol) y ácido (3-fluorofenil)borónico (Aldrich, 10,9 mg, 0,0780 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agregó una solución 1 M de carbonato de sodio (8,27 mg, 0,0780 mmol) en agua (0,077 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (3,76 mg, 0,00325 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó en RP-HPLC en condiciones de pH 10 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{23}H_{21}FN_7O(M+H)^+$: m/z = 430,2; Encontrado: 430,3. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) □ 8,11 (2H, m), 7,65 (1H, m), 7,45 (2H, m), 7,24 (4H, m), 7,08 (1H, m), 6,91 (1H, m), 5,17 (1H, m), 2,87 (3H, s), 1,79 (2H, m), 0,72 ((3H, t, J = 7,2 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 282 MHz) □ −114 ppm.

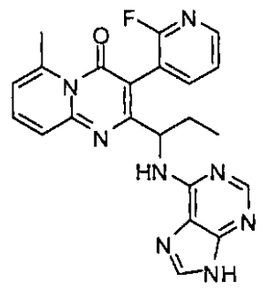
Ejemplo 5. 3-(3,5-difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



A una mezcla de 3-yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (del ejemplo 3, paso 2; 0,030 g, 0,065 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)borónico (Aldrich, 12,3 mg, 0,0780 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agregó una solución 1 M de carbonato de sodio (8,27 mg, 0,0780 mmol) en agua (0,077 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (3,76 mg, 0,00325 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó en RP-HPLC en condiciones de pH 10 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{23}H_{20}F_2N_7O(M+H)^+$: m/z = 448,2; Encontrado: 448,3. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) □ 8,06 (2H, m), 7,61 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,14 (5H, m), 6,88 (1H, m), 5,08 (1H, m), 2,83 (3H, s), 1,75 (2H, m), 0,70 ((3H, t, J = 7,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 282 MHz) □ −111 ppm.

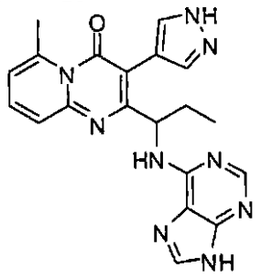
Ejemplo 6. 3-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona

760



A una mezcla de 3-yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (del ejemplo 3, paso 2; 0,030 g, 0,065 mmol) y ácido (2-fluoropiridin-3-il)borónico (Alfa Aesar, 11,0 mg, 0,0780 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agregó una solución 1 M de carbonato de sodio (8,27 mg, 0,0780 mmol) en agua (0,077 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (3,76 mg, 0,00325 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC en condiciones de pH 2 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%) para dar el producto deseado como una sal TFA. LCMS calculado para base libre $C_{22}H_{20}FN_8O(M+H)^+$: m/z = 431,2; Encontrado: 431,3.

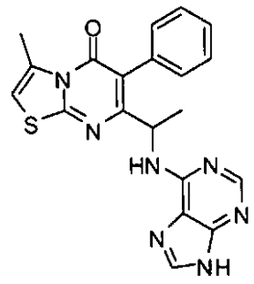
Ejemplo 7. 6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-3-(1H-pirazol-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



A una mezcla de 3-yodo-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (del ejemplo 3, paso 2; 0,030 g, 0,065 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Aldrich, 15,1 mg, 0,0780 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se agregó una solución 1 M de carbonato de sodio (8,27 mg, 0,0780 mmol) en

agua (0,077 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (3,76 mg, 0,00325 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó mediante RP-HPLC en condiciones de pH 2 (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%) para dar el producto deseado como una sal TFA. LCMS calculado para base libre $C_{20}H_{20}N_9O(M+H)^+$: m/z = 402,2; Encontrado: 402,1.

Ejemplo 8. 3-metil-6-fenil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Paso 1. 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó una solución de bromo (8,61 mL, 167 mmol) en cloroformo (20 mL, 200 mmol) por goteo durante un periodo de 2 h a una solución de ácido 3-oxopentanoico, éster metílico (Aldrich, 21,0 mL, 167 mmol) en cloroformo (147 mL, 1840 mmol), a 0 °C (baño de hielo). La mezcla de la reacción se agitó por 30 min a 0 °C y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Mientras se agitaba, se burbujeó una corriente de aire a través de la solución por 1 hora. Luego se secar sobre sulfato de sodio, el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el compuesto deseado.

Paso 2. 7-(1-bromoetil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

A una solución agitada manualmente de ácido polifosfórico (80 g,

800 mmol) en un vaso de precipitados de 1000 mL se agregó 4-metil-1,3-tiazol-2-amina (Aldrich, 16 g, 140 mmol), seguido por 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo (34,9 g, 167 mmol). La mezcla se calentó con agitación a 110 °C por 5 h. Luego de enfriar, la lechada oscura se transfirió a 300 g de hielo. El pH de la mezcla se ajustó a 6-7 con hidróxido de sodio al 10%. La capa acuosa se descartó y la capa de aceite oscuro se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con NaOH 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó hasta secar para dar el producto deseado (16,2 g, 42,6%). LCMS calculado para $C_9H_{10}BrN_2OS(M+H)^+$: m/z = 273,0; Encontrado: 273,1.

Paso 2. 6-bromo-7-(1-bromoetil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de 7-(1-bromoetil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (16,2 g, 59,3 mmol) y *N*-bromosuccinimida (15,8 g, 89,0 mmol) en acetonitrilo (500 mL) se agitó a 80 °C, bajo nitrógeno, durante la noche. Luego de la eliminación de acetonitrilo al vacío, el sólido resultante se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con agua, $Na_2S_2O_3$ saturado, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera; y luego las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró. El material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto deseado (19,5 g, 93,4%). LCMS calculado para $C_9H_9Br_2N_2OS(M+H)^+$: m/z = 350,9; Encontrado: 351,0.

Paso 3. 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de 6-bromo-7-(1-bromoetil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (11,1 g, 31,5 mmol) y azida de sodio (6,15 g, 94,6 mmol) en dimetilformamida (DMF) (100 mL) se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Luego de diluir con EtOAc, la mezcla se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó

bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc entre 0 y 80% en hexano, para dar el producto (8,68 g, 87,6%). LCMS calculado para $C_9H_9BrN_5OS(M+H)^+$: m/z = 314,0; Encontrado: 313,9. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) □ 7,15 (1H, s), 4,83 (1H, q, J = 6,6 Hz), 2,69 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz) ppm.

Paso 4. 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,100 g, 0,318 mmol) y ácido fenilborónico (46,6 mg, 0,382 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó una solución 1 M de carbonato de sodio (40,5 mg, 0,382 mmol) en agua (0,38 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (18,4 mg, 0,0159 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc entre 0 y 50% en hexano, para dar el producto deseado (44 mg, 44,4%). LCMS calculado para $C_{15}H_{14}N_5OS(M+H)^+$: m/z = 312,1; Encontrado: 312,3.

Paso 5. 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

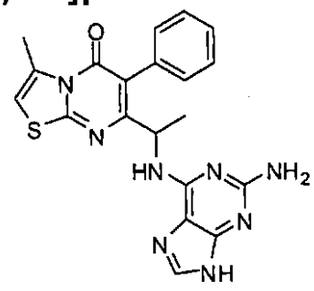
A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,044 g, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (0,4 mL) y agua (0,102 mL) se agregó 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,17 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó EtOAc y la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se

concentró bajo presión reducida. El residuo se usó directamente en el siguiente paso (36 mg, 89,3%). LCMS calculado para $C_{15}H_{16}N_3OS(M+H)^+$: m/z = 286,1; Encontrado: 286,0.

Paso 6. 3-metil-6-fenil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,01504 g, 0,0076 mmol), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,018 g, 0,063 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,013 mL, 0,0076 mol) en etanol (0,5 mL) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC a pH 2 para dar el producto como una sal TFA. LCMS calculado para base libre $C_{20}H_{18}N_7OS(M+H)^+$: m/z = 404,1; Encontrado: 404,3. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) para una sal TFA: □ 8,54 (2H, m), 8,41 (2H, m), 7,44–7,36 (5H, m), 7,08 (1H, d, J = 1,2 Hz), 5,21 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,38 (3H, d, J = 6,6 Hz) ppm.

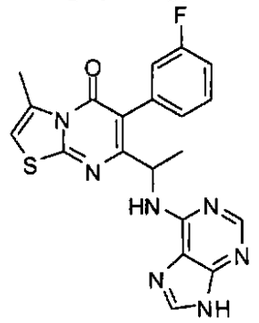
Ejemplo 9. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 2-amino-6-bromopurina (Aldrich, 0,01618 g, 0,007558 mmol), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 8, paso 5; 0,018 g, 0,063 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01318 mL, 0,007569 mmol) en etanol (0,5 mL) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC a pH 2 para dar el producto como una sal TFA. LCMS calculado para

$C_{20}H_{19}N_8OS(M+H)^+$: m/z = 419,1; Encontrado: 419,3. ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) para la sal TFA: □ 8,74 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,46–7,33 (6H, m), 7,14–7,11 (3H, m), 5,20 (1H, m), 2,66 (3H, d, *J* = 1,5 Hz), 1,32 (3H, d, *J* = 6,6 Hz) ppm.

Ejemplo 10. 6-(3-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 8, paso 3; 0,100 g, 0,318 mmol) y ácido (3-fluorofenil)borónico (53,4 mg, 0,382 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó una solución 1 M de carbonato de sodio (40,5 mg, 0,382 mmol) en agua (0,38 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (18,4 mg, 0,0159 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc entre 0 y 50% en hexano, para dar el producto deseado (35 mg, 33,4%). LCMS calculado para $C_{15}H_{13}FN_5OS(M+H)^+$: m/z = 330,1; Encontrado: 330,2.

Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

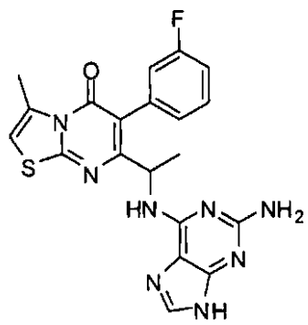
A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,037 g, 0,11 mmol) en

tetrahidrofurano (0,3 mL) y agua (0,0811 mL) se agregó 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,13 mmol) a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. A la mezcla se agregó EtOAc y se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó directamente en el siguiente paso (31 mg, 90,9%). LCMS calculado para $C_{15}H_{15}FN_3OS(M+H)^+$: m/z = 304,1; Encontrado: 304,3.

Paso 3. 6-(3-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

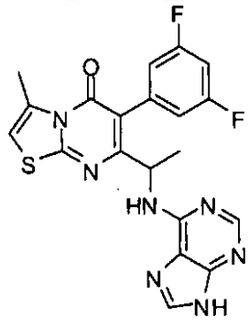
Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,01258 g, 0,006320 mmol), 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,016 g, 0,053 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,011 mL, 0,006329 mmol) en etanol (0,4 mL) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC a pH 2 para dar el producto como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{20}H_{17}FN_7OS(M+H)^+$: m/z = 422,1; Encontrado: 422,3. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) para la sal TFA: □ 8,55 (2H, m), 8,40 (2H, m), 7,48 (1H, m), 7,25–7,22 (3H, m), 7,09 (1H, s), 5,19 (1H, m), 2,64 (3H, d, *J* = 0,9 Hz), 1,40 (3H, d, *J* = 6,6 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 282 MHz) para la sal TFA: □ -74,2, -114,0 ppm.

Ejemplo 11. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 2-amino-6-bromopurina (0,01353 g, 0,006320 mmol), 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 10, paso 2; 0,016 g, 0,053 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,01102 mL, 0,006329 mmol) en etanol (0,4 mL) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC a pH 2 para dar el producto como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{20}H_{18}FN_8OS(M+H)^+$: m/z = 437,1; Encontrado: 437,3. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) para la sal TFA: □ 8,74 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,46 (1H, m), 7,20–7,13 (7H, m), 5,18 (1H, m), 2,66 (3H, s), 1,33 (3H, d, *J* = 6,9 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 282 MHz) para la sal TFA: □ -74,0, -114,0 ppm.

Ejemplo 12. 6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,318 mmol) y ácido (3,5-

difluorofenil)borónico (60,3 mg, 0,382 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó una solución 1 M de carbonato de sodio (40,5 mg, 0,382 mmol) en agua (0,38 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (18,4 mg, 0,0159 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO4, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc entre 0 y 40% en hexano, para dar el producto deseado (42 mg, 38,0%). LCMS calculado para $C_{15}H_{12}F_2N_5OS(M+H)^+$: m/z = 348,1; Encontrado: 348,2.

Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

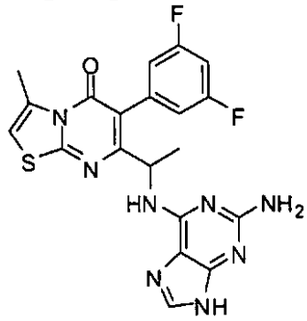
A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,042 g, 0,12 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 mL) y agua (0,0873 mL) se agregó 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,14 mmol) a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. A la mezcla se agregó EtOAc y la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato de sodio sólido, y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó directamente en el siguiente paso (36 mg, 92,7%). LCMS calculado para $C_{15}H_{14}F_2N_3OS(M+H)^+$: m/z = 322,1; Encontrado: 322,3.

Paso 3. 6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,01258 g, 0,006320 mmol), 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,017 g, 0. 053 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina

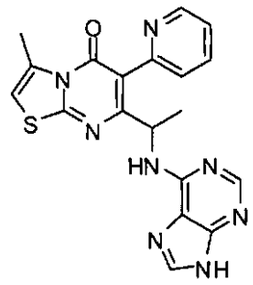
(0,011 mL, 0,006329 mmol) en etanol (0,4 mL) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC a pH 2 para dar el producto como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{20}H_{16}F_2N_7OS(M+H)^+$: m/z = 440,1; Encontrado: 440,3. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) para la sal TFA: □ 8,55 (1H, m), 8,39 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,15–7,11 (3H, m), 5,17 (1H, m), 2,64 (3H, d, J = 1,2 Hz), 1,42 (3H, d, J = 6,9 Hz) ppm.

Ejemplo 13. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 2-amino-6-bromopurina (0,01436 g, 0,006712 mmol), 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 12, paso 2; 0,018 g, 0. 056 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,01171 mL, 0,006722 mmol) en etanol (0,4 mL) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC a pH 2 para dar el producto como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{20}H_{17}F_2N_8OS(M+H)^+$: m/z = 455,1; Encontrado: 455,3. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) para la sal TFA: □ 8,74 (1H, m), 8,16 (1H, s), 7,26–7,06 (6H, m), 5,16 (1H, m), 2,66 (3H, d, J = 1,2 Hz), 1,36 (3H, d, J = 6,9 Hz) ppm.

Ejemplo 14. 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Paso 1. 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

Una mezcla de 2-(tributilestanil)piridina (Aldrich, 0,176 g, 0,382 mmol), 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (del ejemplo 8, paso 3; 0,10 g, 0,318 mmol), y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (0,0184 g, 0,0159 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) se calentó a 65 °C durante la noche. Luego de enfriar y se detuvo con cloruro de amonio saturado, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc entre 0 y 100% en hexano, para dar el producto deseado (13 mg, 13%). LCMS calculado para $C_{14}H_{13}N_6OS(M+H)^+$: m/z = 313,1; Encontrado: 313,0.

Paso 2. 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

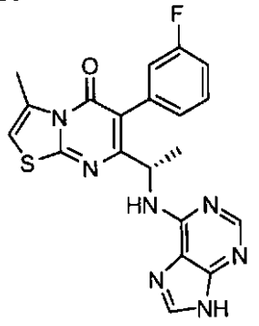
A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,012 g, 0,039 mmol) en tetrahidrofurano (0,1 mL) y agua (0,0285 mL) se agregó 1,0 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,047 mmol) a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. A la mezcla se agregó EtOAc y la mezcla se extrajo dos veces con HCl 1 N. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El

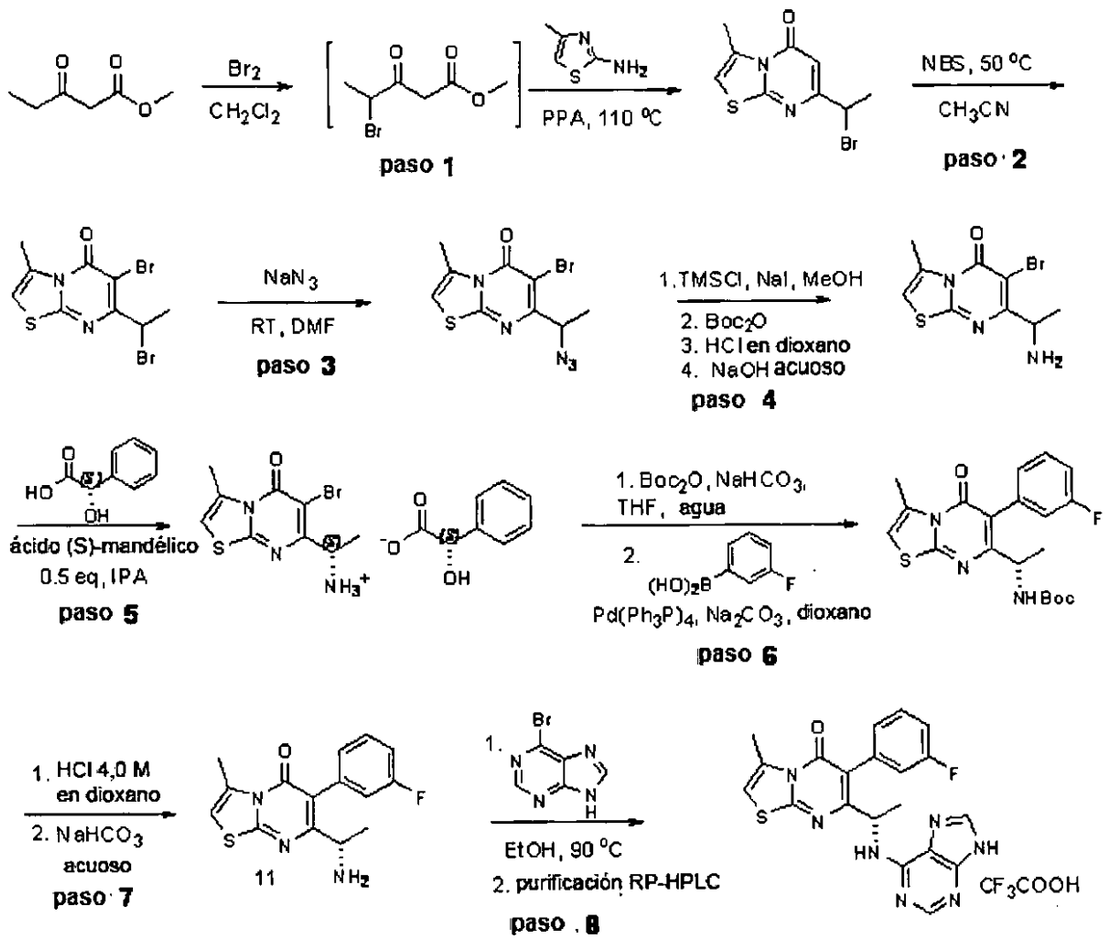
residuo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{14}H_{15}N_4OS(M+H)^+$: m/z = 287,1; Encontrado: 287,0.

Paso 3. 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

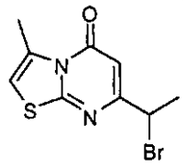
Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (9,300 mg, 0,004673 mmol), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (11 mg, 0,039 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (8,152 µL, 0,004680 mmol) en etanol (0,3 mL) se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante RP-HPLC (eluyendo con un gradiente de metanol/agua con TFA al 1%) para dar el producto como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{19}H_{17}N_8OS(M+H)^+$: m/z = 405,1; Encontrado: 405,3.

Ejemplo 15. (*S*)-7-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona




Br2
CH2Cl2
PPA, 110 °C
paso 1
NBS, 50 °C
CH3CN
paso 2
NaN3
RT, DMF
paso 3
1.TMSCl, NaI, MeOH
2. Boc2O
3. HCl en dioxano
4. NaOH acuoso
paso 4
ácido (S)-mandélico
0.5 eq, IPA
paso 5
1. Boc2O, NaHCO3,
THF, agua
2.
Pd(Ph3P)4, Na2CO3, dioxano
paso 6
1. HCl 4,0 M
en dioxano
2. NaHCO3
acuoso
paso 7
11
1.
EtOH, 90 °C
2. purificación RP-HPLC
paso 8
CF3COOH

*Paso 1. 7-(1-Bromoetil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-**ona***



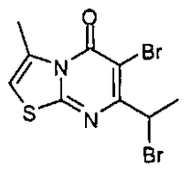
Una solución de ácido 3-oxopentanoico éster metílico (12,5 g, 96,0 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se enfrió con un baño de hielo y agua. La salida del recipiente se unió a una trampa de NaOH. Se agregó bromo (5,19 mL, 101 mmol) en cloruro de metileno (10 mL, 200 mmol) por goteo a lo largo de 20 min, y la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se burbujeó con nitrógeno por 30 min y luego se concentró para dar un aceite. Este aceite se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □□4,89 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

En un recipiente de 3 cuellos equipado con un condensador, un termómetro, y una entrada de nitrógeno se agregó ácido polifosfórico (50,0 g, 458 mmol). El recipiente se calentó a ~ 70 °C para dar un líquido fácil de agitar. Se agregó 4-metil-1,3-tiazol-2-amina (10,0 g, 87,6 mmol) en pequeñas porciones con agitación. La temperatura interna lentamente se elevó a 78 °C luego de mezclar. El aceite crudo obtenido precedentemente luego se agregó al recipiente *mediante una pipeta* y la mezcla se calentó a 110 °C bajo nitrógeno. Luego de 6 h de calentar, el HPLC indicó que la reacción se había completado.

La mezcla de la reacción se enfrió a ~ 35 °C. Se agregó agua (70 mL) y EtOAc (200 mL). La mezcla se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N acuoso (40 mL x2) con $NaHCO_3$ saturado (50 mL x 2) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para dar 7-

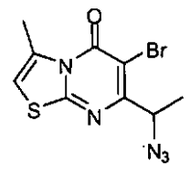
(1-bromoetil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido amarillo (11,8 g, 49,3%). LCMS calculado para $C_9H_{10}BrN_2OS$ $(M+H)^+$: m/z 274,96, 272,96; Encontrado: 274,75, 272,75,1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □□7,05□(m, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,17 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Paso 2. 6-Bromo-7-(1-bromoetil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



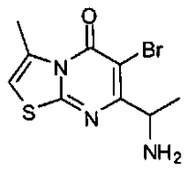
Bajo nitrógeno, se agitó una suspensión de 7-(1-bromoetil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona(13,2 g, 48,3 mmol) en acetonitrilo (100 mL, 2000 mmol) hasta que se obtuvo una solución traslúcida. Luego se agregó *N*-bromosuccinimida (9,891 g, 55,57 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 50 °C. Luego de 20 min, HPLC indicó que la reacción se había completado. Se agregó una solución de sulfito de sodio (3,046 g, 24,16 mmol) en agua (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. Se agregó agua (200 mL) lentamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. y luego se filtró. El sólido se lavó con agua (100 mL x 3) y se secó para dar 6-bromo-7-(1-bromoetil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco opaco (15,61 g, 91%). LCMS calculado para $C_9H_9Br_2N_2OS$ $(M+H)^+$: m/z 352,87, 354,87; Encontrado: 352,65, 354,60. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □□□□□□□(q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,51 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 2,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Paso 3. 7-(1-Azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una suspensión de 6-bromo-7-(1-bromoetil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (6,85 g, 19,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30,1 mL) se agregó azida de sodio (1,45 g, 22,4 mmol). La mezcla lentamente se volvió traslúcida luego de 5-10 min. Luego de 50 min, se agregó una solución de bicarbonato de sodio (4,7 g, 56 mmol) en agua (90 mL) por goteo con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y los precipitados sólidos se retiraron por filtración. El sólido luego se lavó con agua (30 mL x 3), y se secó para dar 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como un sólido blanco opaco (5,94 g, 97,2%). LCMS calculado para $C_9H_9BrN_5OS$ $(M+H)^+$: m/z 313,96, 315,96; Encontrado: 313,75, 315,75. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □□7,15 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,83 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,67 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Paso 4. 7-(1-Aminoetil)-6-bromo-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Se mezcló 7-(1-Azidoetil)-6-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (22,6 g, 71,9 mmol) con metanol (200 mL). Se agregó yoduro de sodio (64,7 g, 432 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Se disolvió clorotrimetilsilano (54,8 mL, 432 mmol) en metanol (29,1 mL) y se agregó por goteo a lo largo de 10 min. a 5-25 °C. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura

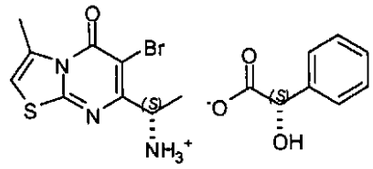
ambiente por 10 min. HPLC y TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución de tiosulfato de sodio (69,4 g, 439 mmol) en agua (259 ml) manteniendo la temperatura del baño en 5- 25 °C. Se formó una gran cantidad de sólido, y el pH de la mezcla fue de 3. La mezcla se agitó a 0- 5 °C por 30 min. El pH se ajustó a 11 usando hidróxido de sodio acuoso 3 N (85 mL).

Para facilitar la purificación y aislación del producto, se preparó el derivado *N*-Boc del producto. A la mezcla se agregó dicarbonato de di-t-butilo (28,3 g, 129 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. HPLC indicó que una pequeña cantidad de amina permanecía sin reaccionar. Se agregó dicarbonato de di-t-butilo adicional (10,0 g, 45,8 mmol) seguido por hidróxido de sodio acuoso 3 N (15 mL) para ajustar el pH a 11. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de la reacción se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). La solución orgánica que contenía el derivado *N*-Boc del producto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se agregó a una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (206 mL, 824 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 1,5 h. HPLC indicó que la desprotección *N*-Boc se había completado. La sal clorhidrato del producto se aisló mediante filtración, el sólido se lavó con MTBE, se secó mediante filtración por succión por 1 h para dar sal clorhidrato de 7-(1-aminoetil)-6-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (25,1 g) como un polvo morado.

La sal clorhidrato se disolvió en agua (50 mL) y se agregó una solución al 50% de hidróxido de sodio (aproximadamente 5 mL) para ajustar el pH a 11. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. El producto precipitó y se aisló mediante filtración. El sólido

húmedo se lavó con agua (10 mL) y se secó en el filtro bajo vacío por 18 h para dar 7-(1-aminoetil)-6-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (18,8 g, 65,2 mmol, 90,7 % de rendimiento) como un polvo amarillo. LCMS calculado para $C_9H_{11}BrN_3OS$ $(M+H)^+$: m/z 287,97, 289,97; Encontrado: 287,75, 289,75. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 7,08 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 4,19 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Paso 5. (S)-2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etanaminio



Se disolvió 7-(1-Aminoetil)-6-bromo-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (18,8 g, 65,2 mmol) en isopropanol (375 mL) a reflujo y luego se agregó ácido (S)-(+)-mandélico (4,84 g, 31,8 mmol) en isopropanol (375 mL) por goteo a la solución de amina a lo largo de 35 min. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a aproximadamente 72 °C y se observó la precipitación de un sólido. La lechada se enfrió a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. El producto sólido se recogió mediante filtración. La torta húmeda se lavó con isopropanol (100 mL) y se secó en el filtro bajo succión por 1 h para dar el producto (S)-2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etanaminio (11,9 g) como un sólido blanco. El análisis de HPLC quiral se llevó a cabo en una columna Lux Cellulose-2, 4,6 x 250 mm, 5 micron usando 60% etanol/40% hexanos como la fase móvil a una velocidad de flujo de 1 mL/ min. El enantiómero mayoritario eluyó en un tiempo de retención de 11,21 min (99,0 area %). El enantiómero minoritario eluyó en un tiempo de retención de 14,31 min (0,96 area %). El e.e. del producto deseado fue 98,08%.

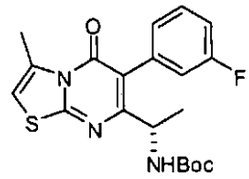
El producto con 98,08% e.e. (11,9 g) se suspendió en isopropanol (750 mL) y se calentó bajo reflujo por 30 min. La lechada se enfrió a temperatura ambiente con agitación. El sólido se recogió mediante filtración. El sólido húmedo se lavó con isopropanol (100 mL) y se secó en el filtro bajo succión por 18 h para dar 10,9 g de sólido blanco. HPLC quiral mediante el método descrito precedentemente dio e.e. de 98,48%.

El producto con 98,48% e.e. (10,9 g) se agitó en una solución de carbonato de sodio (3,9 g, 37 mmol) en agua (100 mL) a temperatura ambiente por 30 min. El sólido base libre se recogió mediante filtración, se lavó con agua (20 mL) y se secó en el filtro bajo succión por 2 h para dar una torta ligeramente húmeda (13 g). El sólido húmedo se disolvió en isopropanol (325 mL) a reflujo y se agregó una solución de ácido (S)-(+)-mandélico (3,613 g, 23,75 mmol) en isopropanol (325 mL) por goteo durante 20 min a la solución de la base libre. La solución se enfrió a temperatura ambiente con agitación. El producto sólido se recogió mediante filtración, se lavó con isopropanol (100 mL) y se secó en el filtro bajo succión por 48 h para dar producto (S)-2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etanaminio puro (8,4 g, 19,08 mmol, 29,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. Se determinó que el e.e. de esta muestra era 100 % ya que el enantiómero minoritario (tiempo de retención = 14,31 min) no se detectó. LCMS calculado para $C_9H_{11}BrN_3OS$ $(M+H)^+$ para la base libre: m/z 289,97, 287,97; Encontrado: 289,75, 287,75. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,22 (dd, J = 7,1, 7,5 Hz, 2H), 7,16 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,47 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,68 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Para determinar la estereoquímica absoluta del producto, se

sublimó una muestra a aproximadamente 105 °C para dar agujas incoloras adecuadas para el análisis estructural del cristal mediante rayos X. El estudio determinó que la configuración absoluta del carbono que porta la amina (C-8) es *S* (véase Ejemplo 16 y Figura 1).

Paso 6. (S)-1-(6-(3-fluorofenil)-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etilcarbamato de tert-butilo



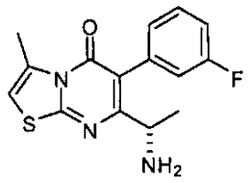
Se disolvió (S)-2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etanaminio (4,93 g, 11,2 mmol) en THF (100 mL) y agua (33 mL). Se agregó dicarbonato de di-t-butilo (3,03 g, 13,9 mmol), seguido por bicarbonato de sodio (1,88 g, 22,4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. punto en el cual el HPLC mostró que la reacción casi se había completado. Luego se agregó dicarbonato de di-t-butilo adicional (0,49 g, 2,24 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se mostró que la reacción se había completado mediante HPLC. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La solución de acetato de etilo se concentró para dar (S)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etilcarbamato de tert-butilo (5,46 g, 14,1 mmol, 126% de rendimiento) el cual se usó en la reacción de acoplamiento de Suzuki subsiguiente sin purificación adicional.

Se suspendió (S)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etilcarbamato de tert-butilo (5,46 g, 14,1 mmol) y ácido (3-fluorofenil)borónico (2,95 g, 21,1 mmol) en 1,4-dioxano (110 mL). Una solución de carbonato de sodio (4,47g, 42,2 mmol) en agua (27 mL) se agregó a la mezcla seguido por catalizador

180

tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,81 g, 0,70 mmol). La mezcla de la reacción se desgasificó y se calentó bajo nitrógeno a 100 °C por 16 h. El HPLC indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La solución de acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo entre 1 y 50% en hexano como eluyente para dar (S)-1-(6-(3-fluorofenil)-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etilcarbamato de tert-butilo (4,34 g, 10,8 mmol, 76%) como un sólido blanco opaco. LCMS calculado para $C_{20}H_{23}FN_3O_3S$ $(M+H)^+$: m/z 404,1; encontrado 404,1. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) □ 7,48 (ddd, J = 8,1, 7,8, 6,2 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,05 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 2,66 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

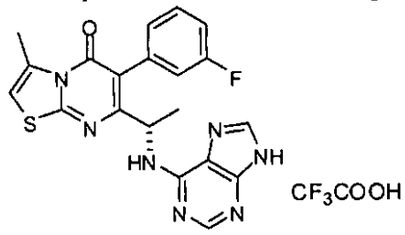
Paso 7. (S)-7-(1-Aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Se disolvió (S)-1-(6-(3-fluorofenil)-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etilcarbamato de tert-butilo (4,15 g, 10,3 mmol) en una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (25,7 mL, 102,8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente por 45 min. HPLC indicó que la reacción se había completado. A la solución se agregó agua (10 mL) seguido por solución acuosa 3 N de hidróxido de sodio a 0- 5 °C para ajustar el pH a 10. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo

(2 x 30 mL). La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar (*S*)-7-(1-Aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (3,30 g, 10,88 mmol, 103% de rendimiento). LCMS calculado para $C_{15}H_{15}FN_3OS$ $(M+H)^+$: m/z 304,08; encontrado 303,9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □ 7,45 (ddd, *J* = 8,1, 7,9, 5,9 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (m, 2H) 7,04 (q, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,57 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,64 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H)

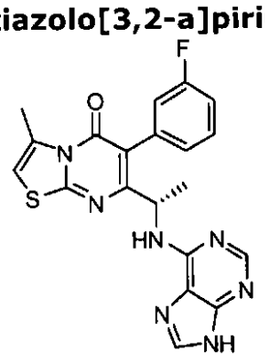
Paso 8. sal de ácido trifluoroacético de (S)-7-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Se disolvió (*S*)-7-(1-Aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (2,30 g, 7,58 mmol), 6-bromo-9*H*-purina (2,716 g, 13,65 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (6,60 mL, 37,9 mmol) en etanol (15 mL) y la mezcla resultante se calentó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno por 17 h. HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución comenzando en 100% DCM incrementando la polaridad a 25% de una mezcla de DCM/MeOH/ ac.NH_4OH (100:5:0,5, v/v/v) en DCM. Luego de la cromatografía sobre sílice, se obtuvo 2,1 g de producto crudo. Este producto crudo se purificó adicionalmente con HPLC preparativa de fase inversa usando TFA al 0,1% en agua y acetonitrilo como fases móviles a una velocidad de flujo de 60 mL/min. en una columna SunFire C18, 5 μM, 30 x 100 mm. Se obtuvo sal trifluoroacetato de (*S*)-7-(1-(9*H*-purin-

6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (sal de ácido trifluoroacético) (1,86 g, 3,47 mmol, 45,8 % de rendimiento) como un sólido blanco luego de la liofilización. LCMS calculado para $C_{20}H_{17}FN_7OS$ $(M+H)^+$ para la base libre: m/z 422,1; Encontrado: 422,0),1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) □□9,03 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 5,23 (m, 1H), 2,65 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-d_6) □ 164,0, 162,1 (J_{CF} = 244,9 Hz), 160,5, 160,3, 150,9, 147,6, 147,5, 144,4, 135,9, 135,9, 130,2 (J_{CF} = 8,3 Hz), 126,9, 117,4 (J_{CF} = 22,6 Hz), 116,1, 114,8 (J_{CF} = 21,5 Hz), 111,1, 107,8, 48,5, 19,6, 18,0. HPLC analítica de fase inversa mostró una pureza de 99,8 % de área. El análisis de HPLC quiral se llevó a cabo en una columna Chiralcel OJ-H, 4,6 x 250 mm, 5 micron usando 60 % etanol/40 % hexanos como eluyente a una velocidad de flujo de 0,5 mL/min. El pico del enantiómero deseado (*S*)-7-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona se observó en un tiempo de retención de 21,171 min. (99,1 area %). El pico menor del enantiómero no deseado (*R*)-7-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona se observó en un tiempo de retención de 13,358 min (0,9 area %). El exceso enantiomérico del enantiómero deseado fue 98,2%.

Ejemplo 15A. (*S*)-7-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

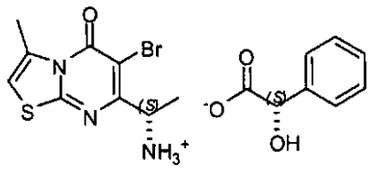


Una mezcla de (*S*)-7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-

tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (108,2 g, 357 mmol), 6-cloropurina (71,73 g, 464,1 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (74,6 mL, 428,4 mmol) en 1-butanol (952 mL) se desgasificó con burbujeo de nitrógeno por 5 minutos. La mezcla de la reacción se calentó a 105 °C bajo nitrógeno por 15 horas, punto en el cual HPLC indicó que la amina se había consumido. La mezcla de la reacción se enfrió hasta los temperatura ambiente antes de tratarse con agua (200 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para dar un residuo oleoso y el residuo se trató con CH_2Cl_2 (1000 mL) para dar una solución traslúcida parduzca. La solución resultante se lavó con solución acuosa al 2,5% de carbonato de sodio (Na_2CO_3, 250 mL x 2) y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el crudo producto deseado como un sólido parduzco. La solución del crudo producto deseado en CH_2Cl_2 se adsorbió sobre gel de sílice (300 g) y el gel de sílice seco se cargó en una columna flash. La columna flash se eluyó con CH_2Cl_2 puro y una mezcla de CH_2Cl_2, MeOH y NH_4OH acuoso (2000:10:5) para dar producto deseado puro. Las fracciones que contenían el producto deseado puro se combinaron y se concentró bajo presión reducida. El sólido amarillento resultante (90,3 g) se disolvió en una mezcla de CH_2Cl_2 y metanol (500 : 50 mL). La solución resultante se trató con acetato de etilo (900 mL) y la mezcla resultante se destiló hasta que la temperatura interna de la solución alcanzó 68 °C. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente y subsiguientemente a 0 - 5 °C por 1 hora. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se lavó con acetato de etilo frío (100 mL), y se secó durante la noche en el filtro bajo vacío para dar (*S*)-7-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (89,5 g, 59,4% de rendimiento, 99,4% ee) como un sólido amarillento claro. LCMS calculado para $C_{20}H_{17}FN_7OS$ $(M+H)^+$ para la base libre: m/z 422,1;

Encontrado: 422,0; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) □□8,40 (s, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 3H), 6,8 (m, 1 H), 6,42 (s, 1H), 5,52 (br s, 1H), 2,79 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 16. Cristalografía de rayos X de (S)-2-hidroxi-2-fenilacetato de (S)-1-(6-bromo-3-metil-5-oxo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-7-il)etanaminio (del Ejemplo 15, Paso 5)



Para determinar la estereoquímica absoluta del producto del Ejemplo 15, paso 5, se sublimó una muestra a aproximadamente 105 °C para dar agujas incoloras adecuadas para el análisis estructural del cristal mediante rayos X. El estudio determinó la configuración absoluta de el carbono que porta la amina (C-8) es *S*.

RECOLECCIÓN DE DATOS: sistema Bruker SMART APEX-II CCD, radiación MoKalpha, tubo de foco estándar, potencia de ánodo = 50kV x 42 mA, distancia entre cristal y placa = 5,0 cm, 512 x 512 píxeles/cuadro, centro del rayo = (256,13,253,14), cuadros totales = 1081, oscilación/cuadro = 0,50°, exposición/cuadro = 300,1 segundos/cuadro, integración SAINT, hkl min/max = (-4, 7, -14, 14, -31, 35), entrada de datos a shelx = 11285 datos únicos = 3870 , rango dos-theta = 3,82 a 53,64°, plenitud de dos-theta 53,64 = 99,70%, R(int-xl) = 0,0908, corrección SADABS aplicada.

SOLUCIÓN Y REFINAMIENTO: Estructura resuelta usando XS(Shelxtl), refinada usando paquete de software shelxtl, refinamiento mediante cuadrados mínimos matriz completa de mínimos cuadrados en F^2, factores de dispersión de Int. Tab. Vol C Tablas 4,2,6,8 y 6,1,1,4, número de datos = 3870 , número de restricciones = 0 , número de parámetros = 309 , tasa de datos/parámetro = 12,52, bondad de ajuste

en F^2 = 0,99, índices R [I>4sigma(I)] R1 = 0,0455, wR2 = 0,0674, índices R (todos los datos) R1 = 0,1059, wR2 = 0,0825, dif. máxima de pico y valle = 0,420 y -0,863 e/Å^3, parámetro de Flack refinado = 0,025(11). Todos los átomos de hidrógeno se encontraron a partir de un mapa de diferencia y se refinaron completamente.

INFORMACIÓN DEL CRISTAL: C17 H18 Br N3 O4 S, a partir de la sublimación a 105 °C, incoloro, aguja, ~0,160 x 0,020 x 0,020 mm, ortorómbico, P212121, a = 5,5572(18) Å, b = 11,547(4) Å, c = 28,207(10) Å, Vol = 1810,1(11) Å^3, Z = 4 , T = -100.°C, peso de la fórmula = 440,31, densidad = 1,616 g/cm^3, μ(Mo) = 2,41 mm^{-1}.

RESULTADOS: Este estudio determinó la estructura de C17,H18,N3,O4,S1,Br1 para el producto de Ejemplo 15, paso 5. La unidad asimétrica contiene una de cada molécula como se muestra en la Figura 1 con elipsoides térmicos trazados a un nivel de probabilidad de 50%. La estructura predicha se confirmó. Las moléculas forman una cadena infinita unida con hidrógeno mediante los NH3 a lo largo del eje a el cual es el eje de la aguja, como se muestra en la Figura 2. Se determinó que la configuración absoluta era *S* en ambos C8 y C16 en base al refinamiento del parámetro de Flack = 0,02(5). Se sabía que la configuración de C16 era *S*.

Tabla A1. Coordenadas atómicas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (A^2 x 10^3). U(eq) se define como un tercio de la señal del tensor Uij ortogonalizado.

	x	y	z	U(eq)	
Br(1)	5816(1)	1172(1)		1875(1)	34(1)
S(1)	-2800(2)	-1679(1)	1030(1)	28(1)	
O(1)	2992(7)	-875(4)	2278(1)	48(1)	

O(2)	-1818(7)	-1946(3)	-193(1)	33(1)
O(3)	-1693(5)	1147(3)	-24(1)	27(1)
O(4)	-4576(7)	-176(3)	77(1)	32(1)
N(1)	285(6)	-1133(4)	1670(1)	22(1)
N(2)	444(8)	26(3)	965(2)	25(1)
N(3)	2679(10)	1576(4)	395(2)	23(1)
C(1)	2242(9)	648(4)	1173(2)	20(1)
C(2)	3198(8)	351(4)	1606(2)	22(1)
C(3)	2267(10)	-571(4)	1891(2)	29(1)
C(4)	-474(9)	-820(4)	1219(2)	20(1)
C(5)	-1135(9)	-2023(4)	1878(2)	25(1)
C(6)	-2805(11)	-2394(5)	1565(2)	26(1)
C(7)	-807(18)	-2456(6)	2365(2)	41(2)
C(8)	2920(10)	1736(4)	917(2)	23(1)
C(9)	1254(13)	2703(5)	1078(3)	32(2)
C(10)	-755(11)	-530(4)	-802(2)	21(1)
C(11)	-2631(10)	-858(4)	-1102(2)	26(1)
C(12)	-2597(11)	-528(5)	-1570(2)	28(1)
C(13)	-732(12)	127(4)	-1755(2)	31(1)
C(14)	1149(11)	434(5)	-1457(2)	31(1)
C(15)	1156(10)	102(4)	-981(2)	26(1)
C(16)	-926(12)	-817(4)	-274(2)	24(1)
C(17)	-2506(10)	130(4)	-50(2)	23(1)

Tabla A2. Longitudes [Å] y ángulos (deg) de las uniones

Br(1)-C(2)	1,896(5)
S(1)-C(4)	1,714(5)
S(1)-C(6)	1,719(6)
O(1)-C(3)	1,215(6)

28.7

O(2)-C(16)	1,413(6)
O(3)-C(17)	1,260(6)
O(4)-C(17)	1,256(6)
N(1)-C(4)	1,387(6)
N(1)-C(3)	1,422(6)
N(1)-C(5)	1,423(6)
N(2)-C(4)	1,314(6)
N(2)-C(1)	1,362(6)
N(3)-C(8)	1,489(6)
C(1)-C(2)	1,375(7)
C(1)-C(8)	1,497(7)
C(2)-C(3)	1,431(7)
C(5)-C(6)	1,350(8)
C(5)-C(7)	1,474(8)
C(8)-C(9)	1,521(8)
C(10)-C(15)	1,385(8)
C(10)-C(11)	1,395(7)
C(10)-C(16)	1,529(7)
C(11)-C(12)	1,375(7)
C(12)-C(13)	1,385(8)
C(13)-C(14)	1,388(8)
C(14)-C(15)	1,394(8)
C(16)-C(17)	1,538(7)
C(4)-S(1)-C(6)	90,4(3)
C(4)-N(1)-C(3)	121,2(4)
C(4)-N(1)-C(5)	113,4(4)
C(3)-N(1)-C(5)	125,4(4)
C(4)-N(2)-C(1)	116,3(5)
N(2)-C(1)-C(2)	122,2(5)

N(2)-C(1)-C(8)	114,8(5)
C(2)-C(1)-C(8)	122,7(5)
C(1)-C(2)-C(3)	123,0(5)
C(1)-C(2)-Br(1)	121,9(4)
C(3)-C(2)-Br(1)	115,1(4)
O(1)-C(3)-N(1)	121,2(5)
O(1)-C(3)-C(2)	126,8(5)
N(1)-C(3)-C(2)	111,9(5)
N(2)-C(4)-N(1)	125,1(5)
N(2)-C(4)-S(1)	123,6(4)
N(1)-C(4)-S(1)	111,3(3)
C(6)-C(5)-N(1)	110,0(5)
C(6)-C(5)-C(7)	125,9(5)
N(1)-C(5)-C(7)	124,1(5)
C(5)-C(6)-S(1)	114,8(5)
N(3)-C(8)-C(1)	110,5(4)
N(3)-C(8)-C(9)	109,4(5)
C(1)-C(8)-C(9)	108,6(4)
C(15)-C(10)-C(11)	119,6(5)
C(15)-C(10)-C(16)	121,2(5)
C(11)-C(10)-C(16)	119,1(5)
C(12)-C(11)-C(10)	119,8(5)
C(11)-C(12)-C(13)	121,5(6)
C(12)-C(13)-C(14)	118,4(5)
C(13)-C(14)-C(15)	121,0(5)
C(10)-C(15)-C(14)	119,6(5)
O(2)-C(16)-C(10)	112,3(4)
O(2)-C(16)-C(17)	113,0(5)
C(10)-C(16)-C(17)	106,3(4)

O(4)-C(17)-O(3)	125,1(5)
O(4)-C(17)-C(16)	116,1(5)
O(3)-C(17)-C(16)	118,8(5)

Tabla A3. Parámetros de desplazamiento anisotrópico (A^2 x 10^3) (transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes. El exponente del factor de desplazamiento isotrópico toma la forma: -2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br(1)	27(1)	40(1)	36(1)	-4(1)	-6(1)	-9(1)
S(1)	27(1)	24(1)		33(1)	2(1)	-5(1) -7(1)
O(1)	54(3)	56(3)	33(3)	9(2)	-21(2)	-11(2)
O(2)	41(3)	13(2)	46(3)	3(2)	6(2)	4(2)
O(3)	33(2)	14(2)	35(2)	5(2)	-7(1)	0(2)
O(4)	31(3)	21(2)	44(3)	-1(2)	8(2)	0(2)
N(1)	22(2)	22(2)	21(2)	1(2)	-3(2)	-3(2)
N(2)	26(3)	21(2)	26(3)	5(2)	-2(2)	0(2)
N(3)	27(3)	22(3)	19(3)	4(2)	3(2)	-8(2)
C(1)	16(3)	19(3)	26(3)	-4(2)	0(2)	-3(2)
C(2)	13(3)	23(3)	29(3)	1(3)	1(2)	-2(2)
C(3)	29(3)	31(3)	27(3)	-1(3)	-5(3)	2(3)
C(4)	23(3)	17(3)	20(3)	4(2)	0(2)	1(2)
C(5)	26(3)	22(3)	29(3)	11(3)	6(3)	-2(2)
C(6)	22(3)	17(3)	40(4)	4(3)	0(3)	-4(3)
C(7)	56(5)	36(4)	31(4)	11(3)	1(4)	-2(4)
C(8)	23(3)	21(3)	26(3)	-7(3)	-4(2)	-4(2)
C(9)	34(5)	21(3)	41(5)	-3(3)	6(3)	-9(3)
C(10)	23(3)	17(3)	23(3)	1(2)	6(3)	9(3)

C(11)	26(3)	22(3)	31(4)	1(3)	3(3)	-6(3)
C(12)	26(3)	19(3)	38(4)	-7(3)	-4(3)	11(3)
C(13)	37(3)	22(3)	32(4)	3(2)	5(3)	8(3)
C(14)	22(4)	25(3)	45(4)	8(3)	10(3)	0(3)
C(15)	27(3)	20(3)	33(3)	-1(3)	7(3)	6(3)
C(16)	30(3)	10(3)	31(3)	-2(2)	1(3)	3(3)
C(17)	29(3)	18(3)	22(3)	1(2)	-3(3)	6(3)

Tabla A4. Coordenadas (x 10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico (A^2 x 10^3) de hidrógeno

	x	y	z	U(eq)
H(2)	-3600(200)	-1860(80)	-110(30)	160(40)
H(3)	4250(110)	910(50)	254(19)	59(17)
H(3A)	1260(150)	1240(60)	310(20)	80(20)
H(3B)	2910(100)	2160(50)	266(19)	27(18)
H(6)	-3610(100)	-2890(40)	1579(18)	25(18)
H(7)	-2240(160)	-3020(80)	2480(30)	120(30)
H(7A)	-1360(90)	-1900(50)	2583(17)	30(17)
H(7B)	640(120)	-2750(50)	2426(19)	41(19)
H(8)	4800(80)	1970(40)	1003(17)	28(15)
H(9)	2070(100)	3440(50)	950(20)	56(19)
H(9A)	1570(110)	2790(50)	1430(20)	60(20)
H(9B)	-210(100)	2520(50)	1035(19)	34(19)
H(11)	-3890(80)	-1350(40)	-963(14)	16(12)
H(12)	-3720(100)	-740(50)	-1780(20)	60(20)
H(13)	-670(100)	380(40)	-2129(18)	40(15)
H(14)	2390(110)	910(50)	-1573(18)	45(17)
H(15)	2710(120)	320(50)	-760(20)	70(20)

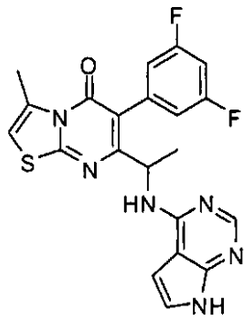
H(16)	780(100)	840(40)	-125(18)	50(16)

Tabla A5. Ángulos de torsión [deg].

C(4)-N(2)-C(1)-C(2)	5,5(7)
C(4)-N(2)-C(1)-C(8)	-168,8(4)
N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-5,2(8)
C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	168,7(5)
N(2)-C(1)-C(2)-Br(1)	176,5(4)
C(8)-C(1)-C(2)-Br(1)	-9,6(7)
C(4)-N(1)-C(3)-O(1)	-177,1(5)
C(5)-N(1)-C(3)-O(1)	4,4(8)
C(4)-N(1)-C(3)-C(2)	3,3(7)
C(5)-N(1)-C(3)-C(2)	-175,2(4)
C(1)-C(2)-C(3)-O(1)	-179,0(5)
Br(1)-C(2)-C(3)-O(1)	-0,7(8)
C(1)-C(2)-C(3)-N(1)	0,6(7)
Br(1)-C(2)-C(3)-N(1)	179,0(3)
C(1)-N(2)-C(4)-N(1)	-1,5(7)
C(1)-N(2)-C(4)-S(1)	178,2(4)
C(3)-N(1)-C(4)-N(2)	-3,0(7)
C(5)-N(1)-C(4)-N(2)	175,6(5)
C(3)-N(1)-C(4)-S(1)	177,2(4)
C(5)-N(1)-C(4)-S(1)	-4,1(5)
C(6)-S(1)-C(4)-N(2)	-177,2(5)
C(6)-S(1)-C(4)-N(1)	2,5(4)
C(4)-N(1)-C(5)-C(6)	3,8(6)
C(3)-N(1)-C(5)-C(6)	-177,6(5)
C(4)-N(1)-C(5)-C(7)	-175,8(6)
C(3)-N(1)-C(5)-C(7)	2,8(8)

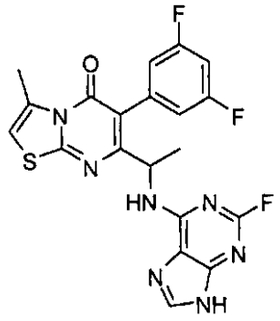
N(1)-C(5)-C(6)-S(1)	-1,8(6)
C(7)-C(5)-C(6)-S(1)	177,7(5)
C(4)-S(1)-C(6)-C(5)	-0,4(5)
N(2)-C(1)-C(8)-N(3)	-34,3(6)
C(2)-C(1)-C(8)-N(3)	151,4(5)
N(2)-C(1)-C(8)-C(9)	85,7(6)
C(2)-C(1)-C(8)-C(9)	-88,6(6)
C(15)-C(10)-C(11)-C(12)	-1,5(8)
C(16)-C(10)-C(11)-C(12)	174,9(5)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0,0(8)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1,0(8)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0,6(8)
C(11)-C(10)-C(15)-C(14)	1,9(8)
C(16)-C(10)-C(15)-C(14)	-174,4(5)
C(13)-C(14)-C(15)-C(10)	-0,9(8)
C(15)-C(10)-C(16)-O(2)	-141,3(5)
C(11)-C(10)-C(16)-O(2)	42,3(7)
C(15)-C(10)-C(16)-C(17)	94,7(6)
C(11)-C(10)-C(16)-C(17)	-81,7(6)
O(2)-C(16)-C(17)-O(4)	-15,1(7)
C(10)-C(16)-C(17)-O(4)	108,4(5)
O(2)-C(16)-C(17)-O(3)	167,6(4)
C(10)-C(16)-C(17)-O(3)	-68,9(6)

Ejemplo 17. 6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de clorhidrato de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,030 g, 0,084 mmol), 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina (0,013 g, 0,084 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,044 mL, 0,25 mmol) en alcohol isopropílico (0,2 mL) se calentó a 100 °C, en un tubo sellado, por tres días. La mezcla resultante se aplicó en RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{21}H_{17}F_2N_6OS(M+H)^+$: m/z = 439,1; Encontrado: 439,1.

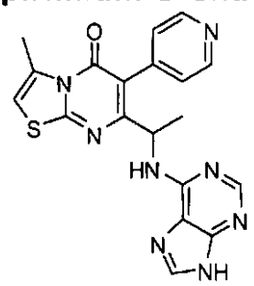
Ejemplo 18. 6-(3,5-difluorofenil)-7-{1-[(2-fluoro-9H-purin-6-il)amino]etil}-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



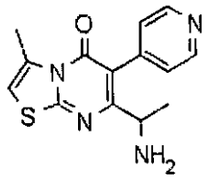
Una mezcla de clorhidrato de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,030 g, 0,084 mmol), 2-fluoro-6-cloropurina (0,015 g, 0,084 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,044 mL, 0,25 mmol) en alcohol isopropílico (0,2 mL) se calentó a 100 °C por tres días, en un tubo sellado. La mezcla resultante se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado.

LCMS calculado para $C_{20}H_{15}F_3N_7OS(M+H)^+$: m/z = 458,1; Encontrado: 458,0.

Ejemplo 19. 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

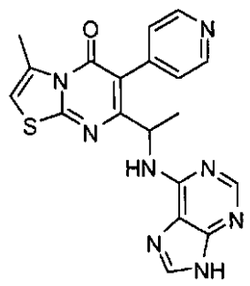


Paso 1. 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



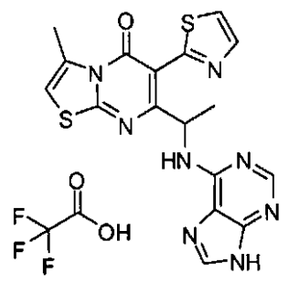
A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,050 g, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 mL) y agua (0,12 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,19 mL, 0,19 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó acetato de etilo (EtOAc) y la mezcla se extrajo con HCl 1 N dos veces. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato de sodio sólido, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo, que mostró dos picos con la misma masa deseada, se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{14}H_{15}N_4OS(M+H)^+$: m/z = 287,1; Encontrado: 287,0.

Paso 2. 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

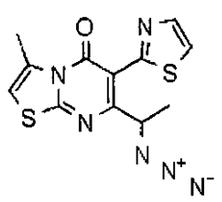


Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,064 g, 0,32 mmol), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,046 g, 0,16 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,056 mL, 0,32 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto como la base libre. LCMS calculado para $C_{19}H_{17}N_8OS(M+H)^+$: m/z = 405,1; Encontrado: 405,1.

Ejemplo 20. sal trifluoroacetato de 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



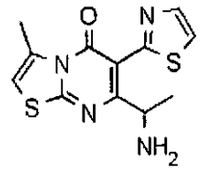
Paso 1. 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,32 mmol), y 2-

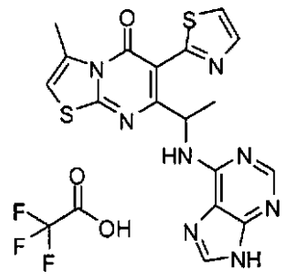
(tributilestanil)-1,3-tiazol (143 mg, 0,382 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (18 mg, 0,016 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 120 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo entre 0 y 60% en hexano, para dar el producto deseado (73 mg, 72%). LCMS calculado para $C_{12}H_{11}N_6OS_2(M+H)^+$: m/z = 319,0; Encontrado: 319,0.

Paso 2. 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



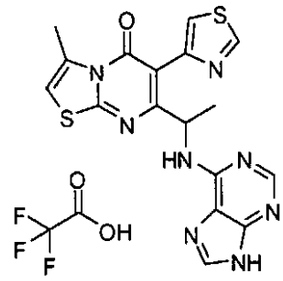
A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,030 g, 0,094 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 mL) y agua (0,068 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,11 mL, 0,11 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó acetato de etilo y la mezcla se extrajo con HCl 1 N dos veces. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato de sodio sólido, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{12}H_{13}N_4OS_2(M+H)^+$: m/z = 293,1; Encontrado: 293,0.

Paso 3. sal trifluoroacetato de 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,038 g, 0,19 mmol), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,028 g, 0,096 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,033 mL, 0,19 mmol) en etanol (0,3 mL) se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,05% (TFA)) para dar el producto como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{17}H_{15}N_8OS_2(M+H)^+$: m/z = 411,1; Encontrado: 411,0.

Ejemplo 21. sal trifluoroacetato de 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



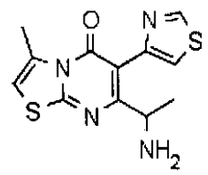
Paso 1. 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,32 mmol) y 4-

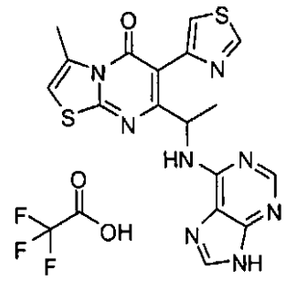
(tributilestanil)-1,3-tiazol (143 mg, 0,382 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (18,4 mg, 0,0159 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 120 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc entre 0 y 60% en hexano, para dar el producto deseado (82 mg, 81%). LCMS calculado para $C_{12}H_{11}N_6OS_2(M+H)^+$: m/z = 319,0; Encontrado: 319,0.

Paso 2. 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



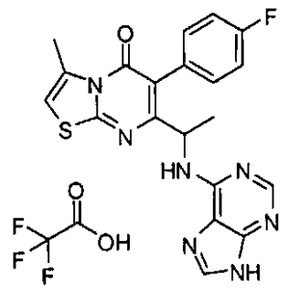
A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,030 g, 0,094 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 mL) y agua (0,068 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,113 mL, 0,113 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó acetato de etilo y la mezcla se extrajo con HCl 1 N dos veces. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato de sodio sólido, y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{12}H_{13}N_4OS_2(M+H)^+$: m/z = 293,1; Encontrado: 293,0.

Paso 3. sal trifluoroacetato de 3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

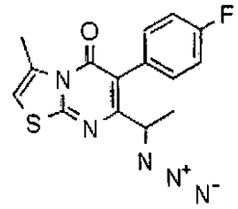


Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,038 g, 0,19 mmol), 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,028 g, 0,096 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,033 mL, 0,19 mmol) en etanol (0,3 mL) se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó y el residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%) para dar el producto como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{17}H_{15}N_8OS_2(M+H)^+$: m/z = 411,1; Encontrado: 411,0.

Ejemplo 22. sal trifluoroacetato de 6-(4-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



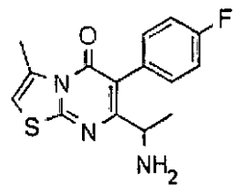
Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(4-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-

[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,32 mmol) y ácido 4-fluorofenilborónico (53 mg, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó una solución 1 M de carbonato de sodio en agua (0,38 mL, 0,38 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (18 mg, 0,016 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc entre 0 y 40% en hexano, para dar el producto deseado (69 mg, 66%). LCMS calculado para $C_{15}H_{13}FN_5OS(M+H)^+$: m/z = 330,1; Encontrado: 330,0.

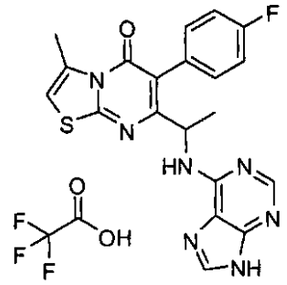
Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-(4-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,062 g, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 mL) y agua (0,14 mL,) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,226 mL, 0,226 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó acetato de etilo, y luego la mezcla se extrajo con HCl 1 N dos veces. Los extractos combinados se neutralizaron con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{15}H_{15}FN_3OS(M+H)^+$: m/z = 304,1; Encontrado: 304,1.

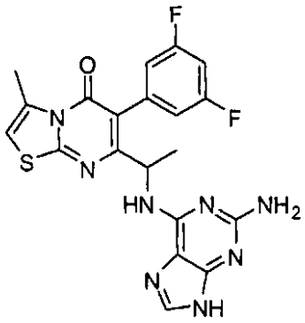
Paso 3. sal trifluoroacetato de 6-(4-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-

6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

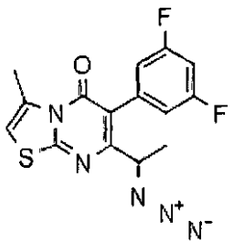


Una mezcla de 6-bromo-9H-purina (0,076 g, 0,38 mmol), 7-(1-aminoetil)-6-(4-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,058 g, 0,19 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,066 mL, 0,38 mmol) en etanol (0,6 mL) se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se evaporó, y el residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%) para dar el producto como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{20}H_{17}FN_7OS(M+H)^+$: m/z = 422,1; Encontrado: 422,1.

Ejemplo 23. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

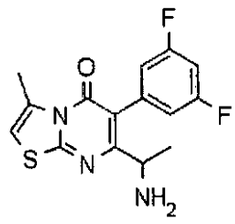


Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (1,24 g, 3,95 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)borónico (0,748 g, 4,74 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se agregó una solución 1 N de carbonato de sodio en agua (5,92 mL, 5,92 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,27 g, 0,24 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (0-40% EtOAc/Hex) para dar el producto deseado (0,42 g, 31%). LCMS calculado para $C_{15}H_{12}F_2N_5OS(M+H)^+$: m/z = 348,1; Encontrado: 348,0. El producto se sometió a Separación HPLC quiral (Columna ChiralPak IA: 20 x 250 mm, 5 □m; Fase móvil: 5% Etanol – 95% Hexanos; Velocidad de flujo: 15 mL/min) para dar dos enantiómeros. En HPLC analítica (columna ChiralPak IA: 4,6 x 250 mm, 5 □m; Fase móvil: 5% Etanol-95% Hexanos; Velocidad de flujo: 1 mL/min), el primer enantiómero tuvo un tiempo de retención de 7,78 min y el segundo pico tuvo un tiempo de retención de 8,61 minutos.

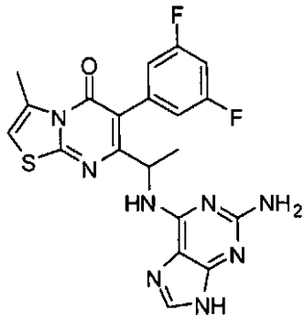
Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,15 g, 0,43 mmol) (primer pico de la separación quiral) en tetrahidrofurano (2 mL) y agua (0,5 mL) se agregaron 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,52 mL, 0,52 mmol) a temperatura ambiente y la mezclas se agitaron a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó EtOAc y la

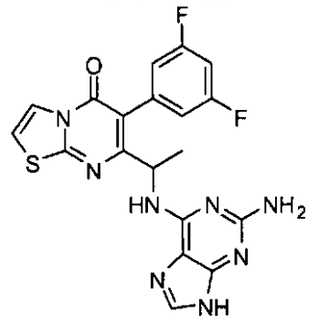
mezcla se extrajo con solución acuosa 1 N de HCl (tres veces). Los extractos combinados se neutralizaron con Na_2CO_3 sólido y se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para dar el producto deseado (134 mg, 96,6%). LCMS calculado para $C_{15}H_{14}F_2N_3OS(M+H)^+$: m/z = 322,1; Encontrado: 322,0.

Paso 3. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

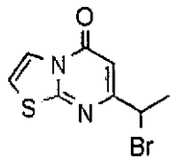


Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona ópticamente puro (0,13 g, 0,40 mmol) realizada a partir de lo anterior, 2-amino-6-bromopurina (0,10 g, 0,47 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,085 mL, 0,49 mmol) en etanol (1 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. LCMS mostró conversión incompleta. Se agregó 0,5 equivalente de 2-amino-6-bromopurina y 1,0 equivalente de *N,N*-diisopropiletilamina adicionales, y la mezcla se agitó a 110 °C por otro día. El sólido mostró ser 2-amino-6-bromopurina según LCMS. La mezcla se filtró, y los materiales filtrados se purificaron sobre LCMS preparativa ((columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado (0,095 g, 52%). LCMS calculado para $C_{20}H_{17}F_2N_8OS(M+H)^+$: m/z = 455,1; Encontrado: 455,1 ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 7,67 (1H, s), 7,27 (1H, m), 7,17 (3H, m), 7,07 (1H, s), 6,89 (1H, br s), 5,45 (2H, br s), 5,03 (1H, m), 2,63 (3H, s), 1,30 (3H, d, J = 6,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -111 ppm.

Ejemplo 24. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

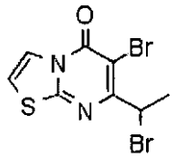


Paso 1. 7-(1-bromoetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de ácido polifosfórico (73,8 g, 677 mmol), 1,3-tiazol-2-amina (12,3 g, 123 mmol), y 4-bromo-3-oxopentanoato de metilo (34,8 g, 166 mmol) se agitó a 110 °C durante la noche. Luego de enfriar, se agregó una solución acuosa helada al 10% de NaOH lentamente para ajustar el pH a 7. La mezcla se filtró, y el precipitado recogido se secó con aire para dar producto crudo el cual se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_8H_8BrN_2OS(M+H)^+$: m/z = 259,0; Encontrado: 259,0.

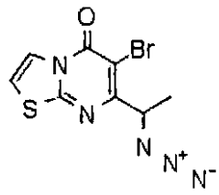
Paso 2. 6-bromo-7-(1-bromoetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 7-(1-bromoetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (17,5 g, 67,5 mmol) y *N*-bromosuccinimida (14,2 g, 79,8 mmol) en acetonitrilo (400 mL) se agitó a 80 °C bajo N_2 durante la noche. Luego de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el sólido resultante se disolvió en diclorometano, se lavó en forma secuencial con agua,

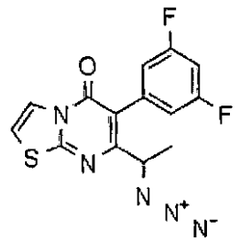
$Na_2S_2O_3$ acuoso saturado y solución de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y luego se concentró para dar producto crudo (3,7 g), el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS calculado para $C_8H_7Br_2N_2OS(M+H)^+$: m/z = 336,9; Encontrado: 336,9.

Paso 3. 7-(1-azidoetil)-6-bromo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 6-bromo-7-(1-bromoetil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (3,7 g, 11 mmol) y azida de sodio (1,4 g, 22 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1,5 hora. Luego de diluir con acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-60% acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado (2,16 g). LCMS calculado para $C_8H_7BrN_5OS(M+H)^+$: m/z = 300,0; Encontrado: 300,0.

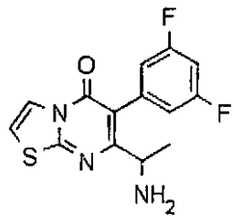
Paso 4. 7-(1-azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,50 g, 1,7 mmol) y ácido (3,5-difluorofenil)borónico (0,31 g, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó una solución 1 N de carbonato de sodio en agua (2,2 mL, 2,2 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,096 g, 0,083 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó

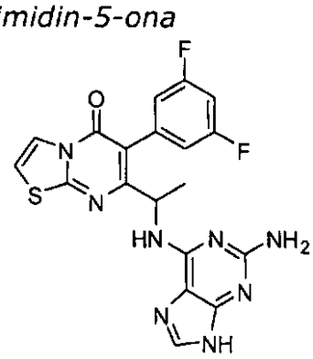
con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice (0-45% acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado (0,30 g, 53%). LCMS calculado para $C_{14}H_{10}F_2N_5OS(M+H)^+$: m/z = 334,1; Encontrado: 334,0.

Paso 5. 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



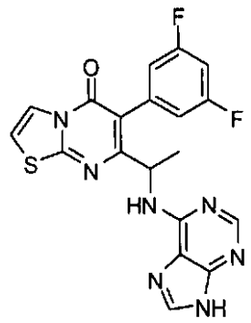
A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,295 g, 0,885 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (1 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (1,06 mL, 1,06 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con solución acuosa 1 N de HCl (tres veces). El extracto combinado se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido y se extrajo con diclorometano (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para dar el compuesto deseado (0,241 g, 88,6%), el cual se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{14}H_{12}F_2N_3OS(M+H)^+$: m/z = 308,1; Encontrado: 308,0.

Paso 6. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,040 g, 0,13 mmol), 2-amino-6-bromopurina (0,056 g, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,045 mL, 0,26 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%), para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{19}H_{15}F_2N_8OS(M+H)^+$: m/z = 441,1; Encontrado: 441,1.

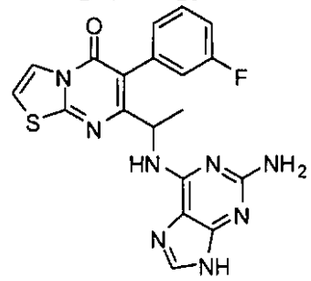
Ejemplo 25. 6-(3,5-difluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



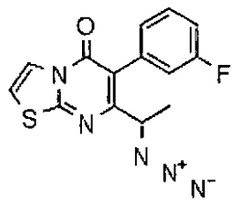
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,037 g, 0,12 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,048 g, 0,24 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,042 mL, 0,24 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{19}H_{14}F_2N_7OS(M+H)^+$: m/z = 426,1; Encontrado: 426,0. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 7,99 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,24 (1H, m), 7,16 (2H, m), 6,88 (1H, br s), 5,41 (2H, br s), 5,05 (1H, m), 1,27 (3H, d, J = 6,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -111 ppm.

Ejemplo 26. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-

fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

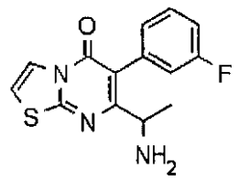


Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,48 g, 1,6 mmol) y ácido (3-fluorofenil)borónico (0,27 g, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó una solución 1 N de carbonato de sodio en agua (2,1 mL, 2,1 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,092 g, 0,080 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50%/hexanos) para dar el compuesto deseado (0,32 g, 63%). LCMS calculado para $C_{14}H_{11}FN_5OS(M+H)^+$: m/z = 316,1; Encontrado: 316,0.

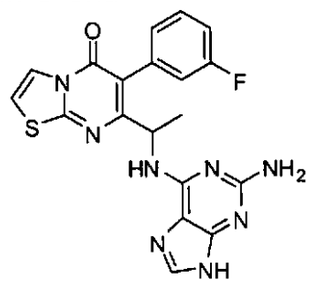
Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,32 g, 1,0 mmol) en

tetrahidrofurano (5 mL) y agua (1 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (1,22 mL, 1,22 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con solución acuosa 1 N de HCl (tres veces). El extracto combinado se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido y se extrajo con diclorometano (dos veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para dar el producto deseado (0,17 g, 58%). LCMS calculado para $C_{14}H_{13}FN_3OS(M+H)^+$: m/z = 290,1; Encontrado: 290,0.

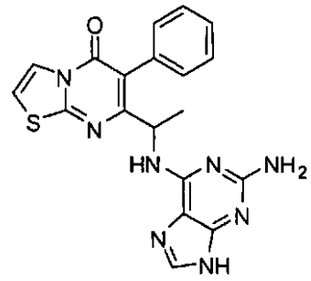
Paso 3. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



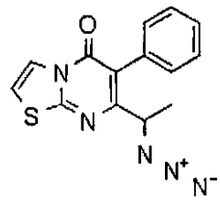
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,025 g, 0,086 mmol), 2-amino-6-bromopurina (0,033 g, 0,16 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,027 mL, 0,16 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{19}H_{16}FN_8OS(M+H)^+$: m/z = 423,1; Encontrado: 423,0. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 7,98 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,46 (1H, m), 7,20 (2H, m), 6,84 (1H, br s), 5,41 (1H, br s), 5,07 (1H, m), 1,26 (3H, d, J = 6,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -114 ppm.

Ejemplo 27. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-fenil-

5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

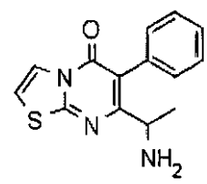


Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,34 g, 1,1 mmol) y ácido fenilborónico (0,16 g, 1,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó una solución 1 N de carbonato de sodio en agua (1,5 mL, 1,5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,065 g, 0,057 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-50%/hexanos) para dar el producto deseado (0,23 g, 68%). LCMS calculado para $C_{14}H_{12}N_5OS(M+H)^+$: m/z = 298,1; Encontrado: 298,0.

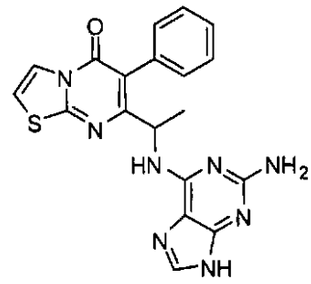
Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,23 g, 0,77 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (1 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,93 mL, 0,93 mmol) a temperatura

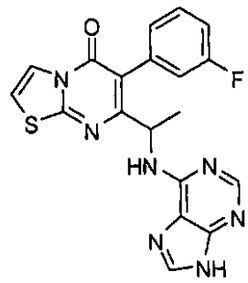
ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezcla se agregó acetato de etilo, y la mezcla se extrajo con solución acuosa 1 N de HCl (tres veces). El extracto combinado se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido y se extrajo con diclorometano (dos veces). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para dar el compuesto deseado (0,13 g, 62%). LCMS calculado para $C_{14}H_{14}N_3OS(M+H)^+$: m/z = 272,1; Encontrado: 272,0.

Paso 3. 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



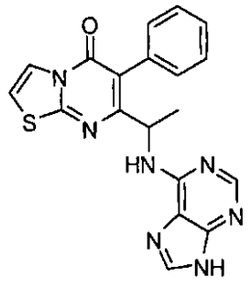
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,025 g, 0,092 mmol), 2-amino-6-bromopurina (0,035 g, 0,16 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,029 mL, 0,16 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{19}H_{17}N_8OS(M+H)^+$: m/z = 405,1; Encontrado: 405,1. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 80,1 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,65 (1H, s), 7,55 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,47 (2H, m), 7,40 (3H, m), 6,79 (1H, br s), 5,48 (2H, br s), 5,13 (1H, m), 1,29 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm.

Ejemplo 28. 6-(3-fluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,025 g, 0,086 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,031 g, 0,16 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,027 mL, 0,16 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{19}H_{15}FN_7OS(M+H)^+$: m/z = 408,1; Encontrado: 408,0.

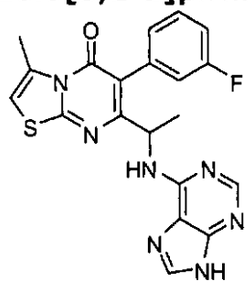
Ejemplo 29. 6-fenil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



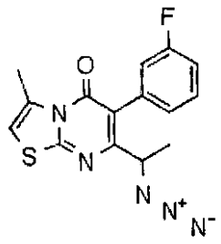
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,025 g, 0,092 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,033 g, 0,16 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,029 mL, 0,16 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{19}H_{16}N_7OS(M+H)^+$: m/z = 390,1; Encontrado: 390,1. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,08 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,97 (1H, d, *J* = 4,8

Hz), 7,51 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,44~7,33 (6H, m), 5,15 (1H, m), 1,29 (3H, d, *J* = 7,2 Hz) ppm.

Ejemplo 30. 6-(3-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



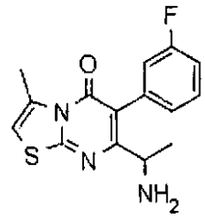
Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,50 g, 1,6 mmol) y ácido (3-fluorofenil)borónico (0,27 g, 1,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó 1 N solución de carbonato de sodio en agua (2,1 mL, 2,1 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,092 g, 0,080 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-40%/hexanos) para dar el producto deseado (0,32 g, 61%). LCMS calculado para $C_{15}H_{13}FN_5OS(M+H)^+$: m/z = 330,1; Encontrado: 330,0. El producto se sometió a Separación HPLC quiral (Columna ChiralPak IA: 20 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil: 10% Etanol – 90% Hexanos; Velocidad de flujo: 18 mL/min) para dar dos enantiómeros. En la HPLC analítica (columna ChiralPak IA: 4,6 x 250 mm, 5 μm; Fase móvil: 10% Etanol-

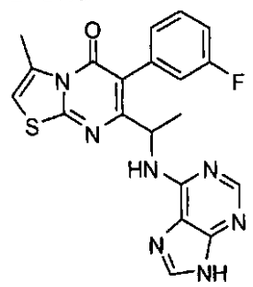
90% Hexanox; Velocidad de flujo: 1 mL/min), el primer enantiómero tuvo un tiempo de retención de 6,38 minutos y el segundo pico tuvo un tiempo de retención de 6,99 minutos.

Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,14 g, 0,42 mmol) (primer pico de la separación quiral) en tetrahidrofurano (3 mL) y agua (0,5 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,52 mL, 0,52 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. A la mezclas se agregaron acetato de etilo y la mezclas se extrajeron con solución acuosa 1 N de HCl (tres veces). Los extractos combinados se neutralizaron con $NaHCO_3$ sólido, y se extrajo con diclorometano (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar el producto crudo (0,125 g) que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{15}H_{15}FN_3OS(M+H)^+$: m/z = 304,1; Encontrado: 304,0.

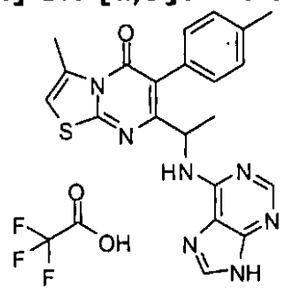
Paso 3. 6-(3-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



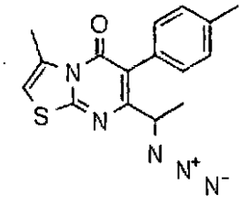
Una mezcla del enantiómero 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-

metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona sólo (0,125 g, 0,412 mmol) realizada a partir de lo anterior, 6-bromo-9H-purina (0,148 g, 0,742 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,144 mL, 0,824 mmol) en etanol (1,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con NH_4OH al 0,15%) para dar el producto deseado (0,076 g, 44%). LCMS calculado para $C_{20}H_{17}FN_7OS(M+H)^+$: m/z = 422,1; Encontrado: 422,0. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) □ 8,05 (2H, s), 7,43 (1H, m), 7,24~7,14 (5H, m), 6,99 (1H, s), 5,08 (1H, m), 2,59 (3H, s), 1,29 (3H, d, J = 6,5 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -114 ppm.

Ejemplo 31. Sal trifluoroacetato de 3-metil-6-(4-metilfenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



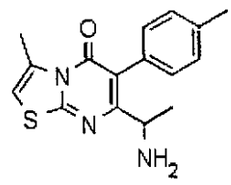
Paso 1. 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-(4-metilfenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,080 g, 0,25 mmol) y ácido (4-metilfenil)borónico (0,042 g, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó solución 1 N de carbonato de sodio en agua (0,38 mL, 0,38 mmol) y dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-

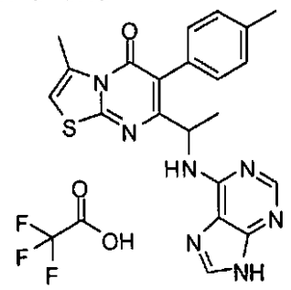
(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio (0,011 g, 0,015 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y luego se purificó sobre gel de sílice (0-25% acetato de etilo/hexano) para dar el producto deseado (50 mg). LCMS calculado para $C_{16}H_{16}N_5OS(M+H)^+$: m/z = 326,1; Encontrado: 326,0.

Paso 2. 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-(4-metilfenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución de 7-(1-azidoetil)-3-metil-6-(4-metilfenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,050 g, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,23 mL, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (40 mg), el cual se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{16}H_{18}N_3OS(M+H)^+$: m/z = 300,1; Encontrado: 300,1.

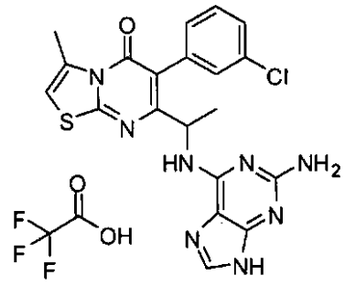
Paso 3. 3-metil-6-(4-metilfenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



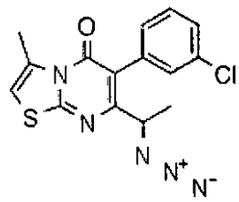
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-3-metil-6-(4-metilfenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,040 g, 0,13 mmol), 6-bromo-9H-

purina (0,040 g, 0,20 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,046 mL, 0,27 mmol) en etanol (0,3 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%), para dar el producto deseado como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{21}H_{20}N_7OS(M+H)^+$: m/z = 418,1; Encontrado: 418,1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,57 (1H, br s), 8,39 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,19 (4H, s), 7,02 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 5,17 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,32 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm.

Ejemplo 32. Sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



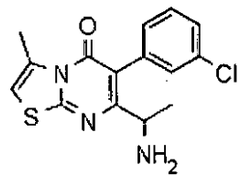
Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmol) y ácido (3-clorofenil)borónico (0,072 g, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó una solución 1 N de carbonato de sodio en agua (0,5 mL, 0,5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,022 g, 0,019 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla

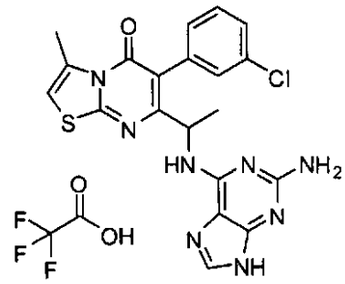
se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30%/hexanos) para dar el producto deseado. LCMS calculado para $C_{15}H_{13}ClN_5OS(M+H)^+$: m/z = 346,1; Encontrado: 346,0.

Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL, 40 mmol) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,35 mL, 0,35 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (0,090 g), el cual se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{15}H_{15}ClN_3OS(M+H)^+$: m/z = 320,1; Encontrado: 320,0.

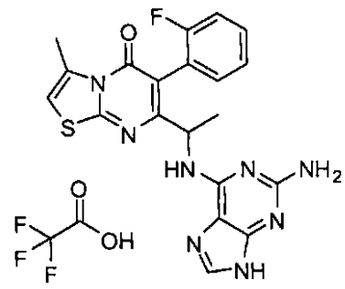
Paso 3. sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



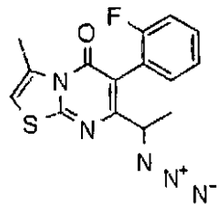
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,045 g, 0,14 mmol), 2-amino-6-bromopurina (0,060 g, 0,28 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,049 mL, 0,28 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la

noche. La mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%) para dar el producto deseado como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{20}H_{18}ClN_8OS(M+H)^+$: m/z = 453,1; Encontrado: 453,1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,13 (1H, s), 7,48~7,12 (8H, s), 6,55 (1H, br s), 5,14 (1H, m), 1,33 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm.

Ejemplo 33. sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmol) y ácido (2-fluorofenil)borónico (0,064 g, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se agregó una solución 1 N de carbonato de sodio en agua (0,8 mL, 0,8 mmol) y dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-

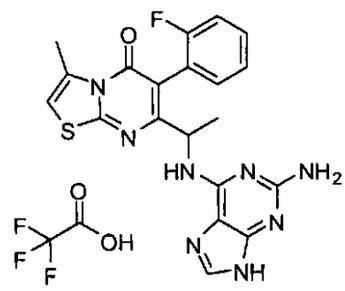
(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio (0,014 g, 0,019 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice (0-35% acetato de etilo/hexano) para dar el producto deseado (87 mg). LCMS calculado para $C_{15}H_{13}FN_5OS(M+H)^+$: m/z = 330,1; Encontrado: 330,0.

Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,087 g, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,32 mL, 0,32 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (0,080 g), el cual se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{15}H_{15}FN_3OS(M+H)^+$: m/z = 304,1; Encontrado: 304,0.

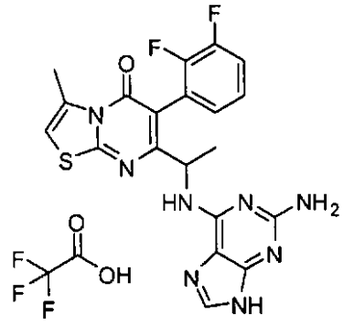
Paso 3. sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



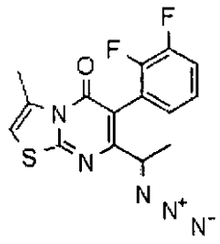
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,040 g, 0,13 mmol), 2-amino-6-

bromopurina (0,056 g, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,046 mL, 0,26 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%) para dar el producto deseado como una mezcla diastereoisomérica (sales TFA sales). LCMS calculado para $C_{20}H_{18}FN_8OS(M+H)^+$: m/z = 437,1; Encontrado: 437,1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,77 (1H, br s), 8,14 (1H, m), 7,45 (2H, m), 7,28 (4H, m), 7,14 (1H, m), 5,13 (1H, m), 2,65 (3H, s), 1,42 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,28 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -113,8, -114 ppm.

Ejemplo 34. sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



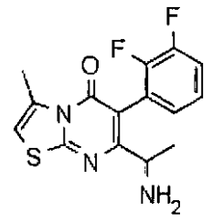
Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmol) y ácido (2,3-difluorofenil)borónico (0,072 g, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se

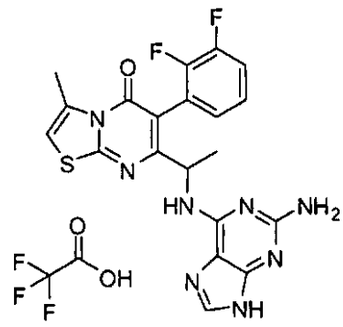
agregó una solución 1 N de carbonato de sodio en agua (0,57 mL, 0,57 mmol) y dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio (0,014 g, 0,019 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30%/hexano) para dar el producto deseado (83 mg). LCMS calculado para $C_{15}H_{12}F_2N_5OS(M+H)^+$: m/z = 348,1; Encontrado: 348,0.

Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



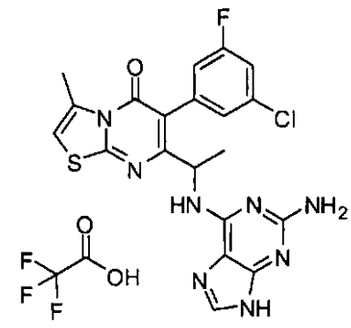
A una solución de 7-(1-azidoetil)-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,083 g, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,29 mL, 0,29 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (0,076 g), el cual se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{15}H_{14}F_2N_3OS(M+H)^+$: m/z = 322,1; Encontrado: 322,0.

Paso 3. sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

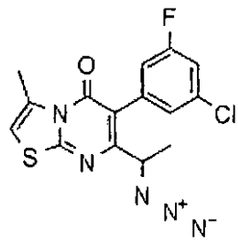


Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,038 g, 0,12 mmol), 2-amino-6-bromopurina (0,051 g, 0,24 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,24 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%) para dar el producto deseado como una mezcla de dos diastereómeros (Sal TFA). LCMS calculado para $C_{20}H_{17}F_2N_8OS(M+H)^+$: m/z = 455,1; Encontrado: 455,1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,12 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,45 (1H, m), 7,30~7,23 (3H, m), 7,18~7,11 (3H, m), 6,56 (1H, s), 5,16 (1H, m), 2,66 (3H, s), 1,44 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,30 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm.

Ejemplo 35. sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

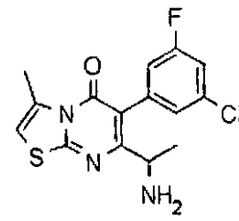


Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmol) y ácido (3-cloro-5-fluorofenil)borónico (0,080 g, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó una solución 1 N de carbonato de sodio en agua (0,5 mL, 0,5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,022 g, 0,019 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-25% acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado (0,077 g, 55%). LCMS calculado para $C_{15}H_{12}ClFN_5OS(M+H)^+$: m/z = 364,0; Encontrado: 364,0.

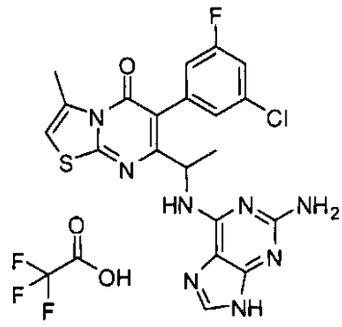
Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,077 g, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,25 mL, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró para dar producto crudo (0,070 g), el cual se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{15}H_{14}ClFN_3OS(M+H)^+$: m/z = 338,1; Encontrado: 338,0.

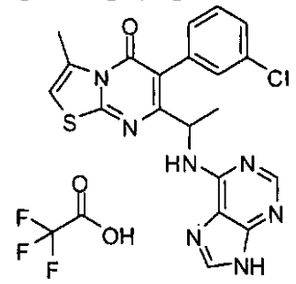
Paso 3. sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-

il)amino]etil}-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,035 g, 0,10 mmol), 2-amino-6-bromopurina (0,058 g, 0,27 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,047 mL, 0,27 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%) para dar el producto deseado como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{20}H_{17}ClFN_8OS(M+H)^+$: m/z = 471,1; Encontrado: 471,0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,79 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 8,16 (1H, s), 7,39 (3H, m), 7,21 (2H, s), 7,18 (1H, m), 7,14 (1H, d, *J* = 1,2 Hz), 5,13 (1H, m), 2,65 (3H, s), 1,37 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -112 ppm.

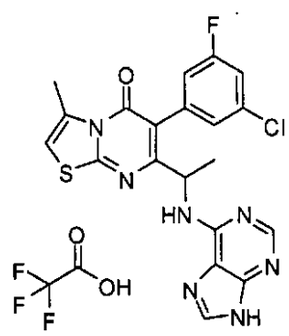
Ejemplo 36. sal trifluoroacetato de 6-(3-clorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,045 g, 0,14 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,056 g, 0,28 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,049 mL, 0,28

mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%), para dar el producto deseado como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{20}H_{17}ClN_7OS(M+H)^+$: m/z = 438,1; Encontrado: 438,0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,29 (1H, s), 7,46 (3H, m), 7,37 (1H, m), 7,08 (1H, s), 5,14 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,37 (3H, d, J = 6,8 Hz) ppm.

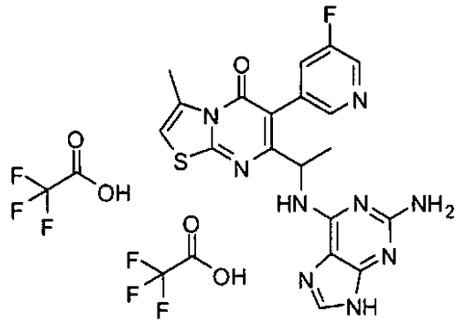
Ejemplo 37. sal trifluoroacetato de 6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



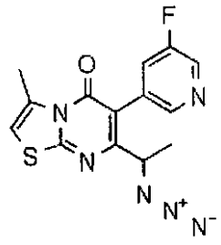
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,035 g, 0,10 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,041 g, 0,21 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,036 mL, 0,21 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%) para dar el producto deseado como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{20}H_{16}ClFN_7OS(M+H)^+$: m/z = 456,1; Encontrado: 456,0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,52 (1H, br s), 8,39 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33~7,27 (3H, m), 7,10 (1H, s), 5,15 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,41 (3H, d, J = 6,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -112 ppm.

Ejemplo 38. sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-

il)amino]etil}-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

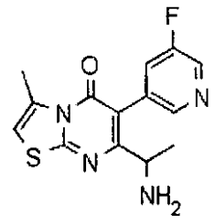


Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



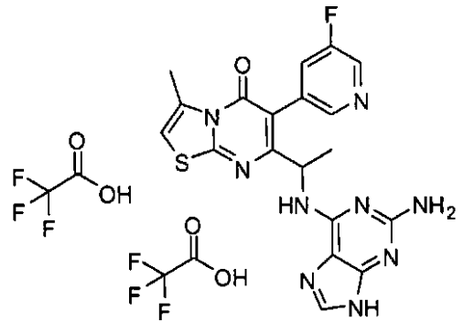
A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmol) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,10 g, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó una solución 1 N de carbonato de sodio en agua (0,57 mL, 0,57 mmol) y dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio (0,014 g, 0,020 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-45% acetato de etilo/hexanos) para dar el producto deseado (0,020 g, 16%). LCMS calculado para $C_{14}H_{12}FN_6OS(M+H)^+$: m/z = 331,1; Encontrado: 331,0.

Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución de 7-(1-azidoetil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,020 g, 0,060 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,079 mL, 0,079 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (0,018 g), el cual se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{14}H_{14}FN_4OS(M+H)^+$: m/z = 305,1; Encontrado: 305,0.

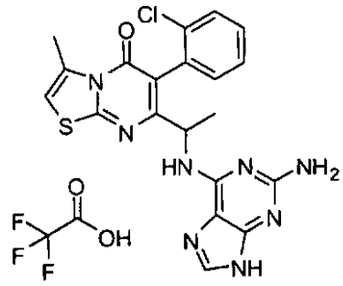
Paso 3. sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



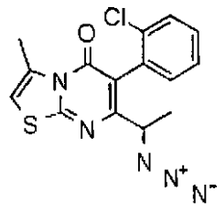
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (9 mg, 0,03 mmol), 2-amino-6-bromopurina (9,5 mg, 0,044 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,010 mL, 0,059 mmol) en etanol (0,3 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó mediante prep-LCMS (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%) para dar el producto deseado como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{19}H_{17}FN_9OS(M+H)^+$: m/z = 438,1; Encontrado: 438,0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,82 (1H, br s),

8,59 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,42 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,77 (1H, dt, *J* = 9,6 y 2,4 Hz), 7,22~7,16 (4H, m), 5,08 (1H, m), 2,66 (3H, s), 1,37 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -128 ppm.

Ejemplo 39. sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



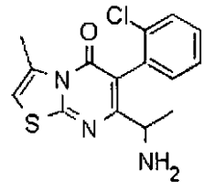
Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,12 g, 0,38 mmol) y ácido (2-clorofenil)borónico (0,072 g, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó una solución 1 N de carbonato de sodio en agua (0,57 mL, 0,57 mmol) y dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio (0,014 g, 0,019 mmol). La mezcla se agitó a 105 °C durante la noche. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30%/hexanos) para dar el producto deseado (0,062 g). LCMS calculado para $C_{15}H_{13}ClN_5OS(M+H)^+$: m/z = 346,1; Encontrado: 346,0.

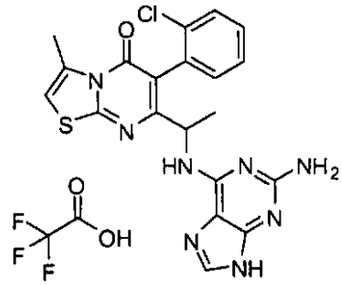
Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-

a]pirimidin-5-ona



A una solución agitada de 7-(1-azidoetil)-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,062 g, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,22 mL, 0,22 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (0,056 g), el cual se usó directamente en el siguiente paso. $C_{15}H_{15}ClN_3OS(M+H)^+$: m/z = 320,1; Encontrado: 320,0.

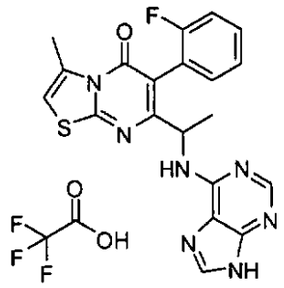
Paso 3. sal trifluoroacetato de 7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,028 g, 0,088 mmol), 2-amino-6-bromopurina (0,037 g, 0,18 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,18 mmol) en etanol (0,4 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró y el material filtrado se purificó mediante LCMS preparativa (columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua con TFA al 0,05%) para dar dos diastereómeros como sales TFA. En HPLC analítica (Waters SunFire C18, 2,1x50 mm, 5 μM; inyección volumen 2μL; velocidad de flujo 3 mL/ min; con un gradiente de acetonitrilo entre 2% y 80% en agua con NH_4OH al 0,15% en 3 min):

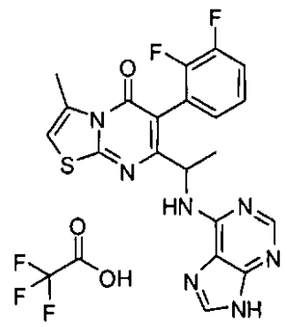
El primer pico tuvo un tiempo de retención de 1,296 min; LCMS calculado para $C_{20}H_{18}ClN_8OS(M+H)^+$: m/z = 453,1; Encontrado: 453,0. El segundo pico tuvo un tiempo de retención de 1,431 min; LCMS calculado para $C_{20}H_{18}ClN_8OS(M+H)^+$: m/z = 453,1; Encontrado: 453,0.

Ejemplo 40. 6-(2-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona, sal de ácido trifluoroacético



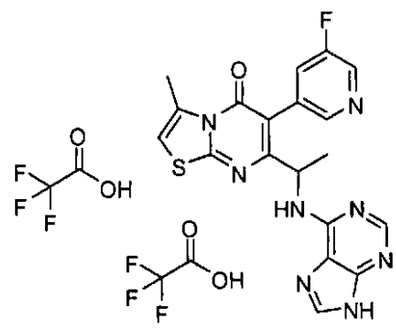
Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,040 g, 0,13 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,052 g, 0,26 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,046 mL, 0,26 mmol) en etanol (0,5 mL, 8 mmol) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó sobre LCMS preparativa (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 0,05% TFA) para dar el producto deseado como una mezcla diastereoisomérica (Sal TFA). LCMS calculado para $C_{20}H_{17}FN_7OS(M+H)^+$: m/z = 422,1; Encontrado: 422,1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,50 (1H, br s), 8,40 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,50 (1H, m), 7,36~7,25 (3H, m), 7,10 (1H, s), 5,14 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,48 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,34 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -112, -114 ppm.

Ejemplo 41. 6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona, sal de ácido trifluoroacético



Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,038 g, 0,12 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,047 g, 0,24 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,041 mL, 0,24 mmol) en etanol (0,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó sobre LCMS preparativa (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 0,05% TFA), para dar el producto deseado como una mezcla de dos diastereómeros (Sal TFA). LCMS calculado para $C_{20}H_{16}F_2N_7OS(M+H)^+$: m/z = 440,1; Encontrado: 440,0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,38~8,34 (3H, m), 7,49~7,10 (4H, m), 5,12 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,50 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 1,36 (1,5H, d, J = 6,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -137,8, -139,8, -140,0 ppm.

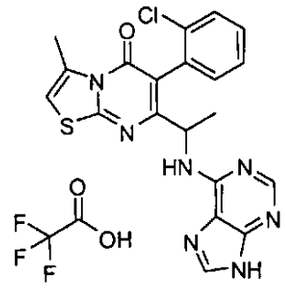
Ejemplo 42. 6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona, sal de ácido trifluoroacético



Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (9 mg, 0,03 mmol), 6-bromo-9H-

purina (8,8 mg, 0,044 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,010 mL, 0,059 mmol) en etanol (0,3 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó sobre LCMS preparativa (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 0,05% TFA), para dar el producto deseado como una sal TFA. LCMS calculado para $C_{19}H_{16}FN_8OS(M+H)^+$: m/z = 423,1; Encontrado: 423,1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,60 (1H, d, *J* = 2,8 Hz), 8,47 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,82 (1H, d, *J* = 9,6 Hz), 7,12 (1H, s), 5,09 (1H, m), 2,64 (3H, s), 1,43 (3H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -128 ppm.

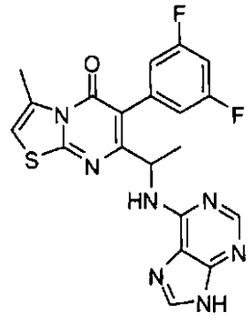
Ejemplo 43. 6-(2-clorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona, sal de ácido trifluoroacético



Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,028 g, 0,088 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,035 g, 0,18 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,18 mmol) en etanol (0,4 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó sobre LCMS preparativa (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 0,05% TFA), para dar dos diastereómeros como sales TFA. En una HPLC analítica (Waters SunFire C18, 2,1x50 mm, 5 μM; volumen de inyección 2μL; velocidad de flujo 3 mL/ min;a un gradiente de 2% a 80% acetonitrilo en agua conteniendo 0,15% de NH_4OH en 3 min): El primer pico tiene un tiempo de retención 1,421 min; LCMS calculado

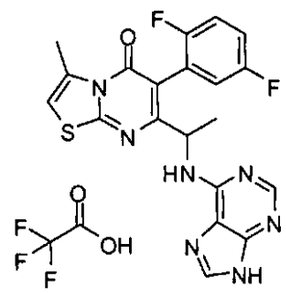
para $C_{20}H_{17}ClN_7OS(M+H)^+$: m/z = 438,1; Encontrado: 438,0. El segundo pico tiene un tiempo de retención 1,516 min; LCMS calculado para $C_{20}H_{17}ClN_7OS(M+H)^+$: m/z = 438,1; Encontrado: 438,0. ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,36 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,57 (2H, m), 7,44 (2H, m), 7,11 (1H, s), 5,04 (1H, m), 2,64 (1H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,8 Hz) ppm.

Ejemplo 44. 6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

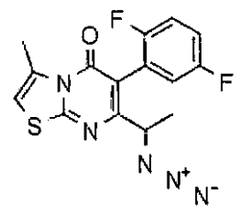


Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,105 g, 0,327 mmol) (1st peak del Ejemplo 23, paso 1 chiral separación), 6-bromo-9H-purina (0,117 g, 0,588 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,114 mL, 0,654 mmol) en etanol (1,5 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó sobre LCMS preparativa (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 0,15% NH_4OH) para dar el producto deseado (0,073 g, 51%). LCMS calculado para $C_{20}H_{16}F_2N_7OS(M+H)^+$: m/z = 440,1; Encontrado: 440,0. ^1H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) □ 8,05 (2H, s), 7,34 (1H, br s), 7,18 (1H, m), 7,12 (2H, m), 6,84 (1H, s), 7,01 (1H, s), 5,07 (1H, m), 2,43 (3H, s), 1,31 (3H, d, J = 7,0 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -111 ppm.

Ejemplo 45. 6-(2,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona, sal de ácido trifluoroacético

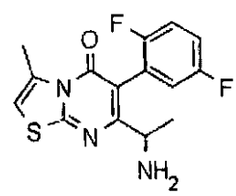


Paso 1. 7-(1-azidoetil)-6-(2,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una mezcla de 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,080 g, 0,25 mmol) y ácido (2,5-difluorofenil)borónico (0,048 g, 0,30 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó a solución 1N de carbonato de sodio en agua (0,38 mL, 0,38 mmol) y dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio (0,011 g, 0,015 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, luego se concentró y se purificó sobre gel de sílice (0-25% acetato de etilo/hexano) para dar el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros (54 mg). LCMS calculado para $C_{15}H_{12}F_2N_5OS(M+H)^+$: m/z = 348,1; Encontrado: 348,0.

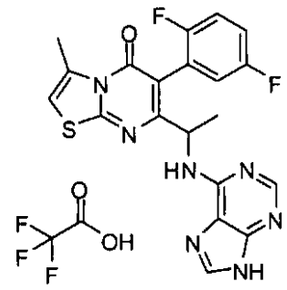
Paso 2. 7-(1-aminoetil)-6-(2,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



A una solución de 7-(1-azidoetil)-6-(2,5-difluorofenil)-3-metil-5H-

[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,054 g, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó solución 1,00 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,23 mL, 0,23 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (45 mg), que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS calculado para $C_{15}H_{14}F_2N_3OS(M+H)^+$: m/z = 322,1; Encontrado: 322,0.

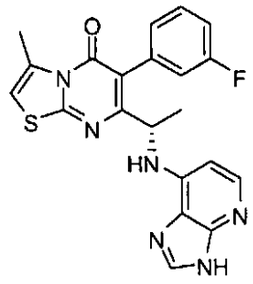
Paso 3. 6-(2,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



Una mezcla de 7-(1-aminoetil)-6-(2,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,045 g, 0,14 mmol), 6-bromo-9H-purina (0,042 g, 0,21 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (0,049 mL, 0,28 mmol) en etanol (0,3 mL) se calentó a 110 °C durante la noche. La mezcla se filtró, y el material filtrado se purificó sobre LCMS preparativa (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 0,05% TFA), para dar el producto deseado como una mezcla de dos diastereómeros (TFA sales). LCMS calculado para $C_{20}H_{16}F_2N_7OS(M+H)^+$: m/z = 440,1; Encontrado: 440,1. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) □ 8,64 (1H, br s), 8,38 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,34~7,19 (3H, m), 7,08 (1H, m), 5,06 (1H, m), 2,60 (3H, s), 1,46 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz), 1,33 (1,5H, d, *J* = 6,8 Hz) ppm. ^{19}F NMR (DMSO-d_6, 376,3 MHz) □ -117,8, -119,4, -119,8, -119,9 ppm.

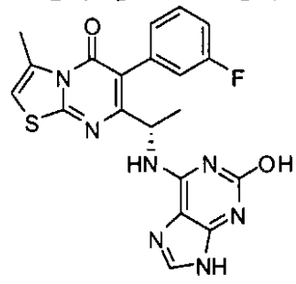
Ejemplo 46. 6-(3-Fluorofenil)-7-[(1*S*)-1-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-ilamino)etil]-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-

5-ona

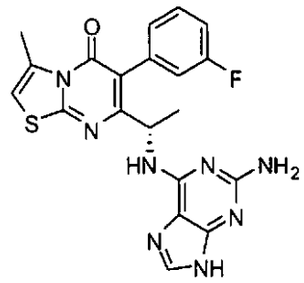


Una solución de 7-[(1*S*)-1-aminoetil]-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (50 mg, 0,16 mmol), 7-cloro-3*H*-imidazo[4,5-b]piridina (51 mg, 0,33 mmol), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (57 □L, 0,33 mmol) en 1-butanol (0,5 mL) en un vial sellable se desgasificó con nitrógeno, se selló, y se calentó at 140 °C durante 48 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol y se purificó mediante RP-HPLC (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo hidróxido de amonio 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (7 mg, 10%) como un sólido blanco. LCMS para $C_{21}H_{18}FN_6OS$ $(M+H)^+$: m/z = 420,8. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): □ 8,04 (s, 1 H), 7,83 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 7,55 - 7,49 (m, 1 H), 7,23 - 7,12 (m, 3 H), 6,86 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 5,96 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H), 4,69 - 4,67 (m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 1,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

Ejemplo 47. 6-(3-Fluorofenil)-7-{(1*S*)-1-[(2-hidroxi-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona



Paso 1. 7-{(1S)-1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona



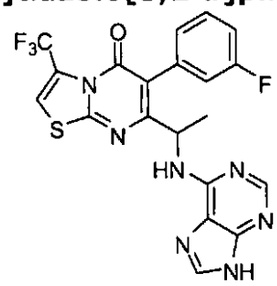
Una solución de 7-[(1*S*)-1-aminoetil]-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (0,10 g, 0,33 mmol) y 2-amino-6-bromopurina (0,11 g, 0,49 mmol) en 1-butanol (0,66 mL) se trató con *N*,*N*-diisopropiletilamina (86 □L, 0,49 mmol), se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La reacción no se completó y y por lo tanto se calentó a 115 °C durante otras 5 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con metanol (10 mL), se agitó, y se filtró. El material filtrado se purificó mediante RP-HPLC (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo hidróxido de amonio 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (27 mg, 19%) como un sólido blanco. LCMS para $C_{20}H_{18}FN_8OS$ $(M+H)^+$: m/z = 437,0.

Paso 2. 6-(3-Fluorofenil)-7-{(1S)-1-[(2-hidroxi-9H-purin-6-il)amino]etil}-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

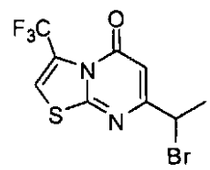
Una solución de 7-{(1*S*)-1-[(2-amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona (27 mg, 62 μmol) en ácido acético (0,41 mL) y agua (84 μL) a 0 °C se trató con una solución de nitrito de sodio (13 mg, 0,19 mmol) en agua (0,15 mL) por goteo y se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se concentró y se purificó mediante RP-HPLC (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo hidróxido de amonio 0,1%, a una velocidad de flujo de 60 mL/min) para dar el producto deseado (7 mg, 20%) como un sólido

blanco. LCMS para $C_{20}H_{17}FN_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z = 437,8. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): □ 7,79 (br s, 1 H), 7,68-7,61 (m, 1 H), 7,50 - 7,38 (m, 3 H), 7,23 - 7,14 (m, 2 H), 7,06 (br s, 1 H), 5,02 - 4,92 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H), 1,26 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

Ejemplo 48. 6-(3-Fluorofenil)-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-3-(trifluorometil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona

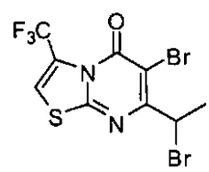


Paso 1. 7-(1-Bromoetil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-one



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, paso 2, using 4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-amina como el material de partida en 53% de rendimiento. LCMS para $C_9H_7BrF_3N_2OS$ $(M+H)^+$: m/z = 326,8, 328,8.

Paso 2. 6-Bromo-7-(1-bromoetil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

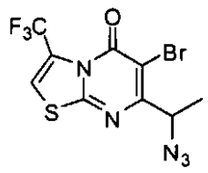


El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, paso 3, utilizando 7-(1-bromoetil)-3-(trifluorometil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona como el material de partida en

rendimiento cuantitativo. LCMS para $C_9H_6Br_2F_3N_2OS$ $(M+H)^+$: m/z = 404,8, 406,7, 408,7.

Paso 3. 7-(1-Azidoetil)-6-bromo-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-

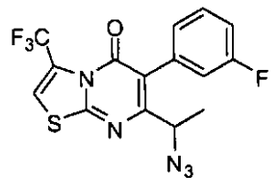
5-ona



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, paso 4, utilizando 6-bromo-7-(1-bromoetil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como el material de partida en 84% de rendimiento. LCMS para $C_9H_6BrF_3N_5OS$ $(M+H)^+$: m/z = 367,7, 369,8.

Paso 4. 7-(1-Azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,

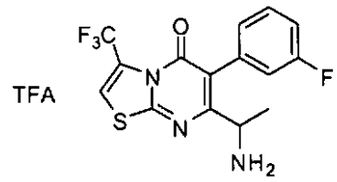
2-a]pirimidin-5-ona



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, paso 5, utilizando 7-(1-azidoetil)-6-bromo-3-(trifluorometil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona y (3-fluorofenil)borónico ácido como los materiales de partida en 29% de rendimiento. LCMS para $C_{15}H_{10}F_4N_5OS$ $(M+H)^+$: m/z = 383,9.

Paso 5. 7-(1-Aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometilo) -5H-[1,3]tiazolo[3,

2-a]pirimidin-5-ona, sal de ácido trifluoroacético

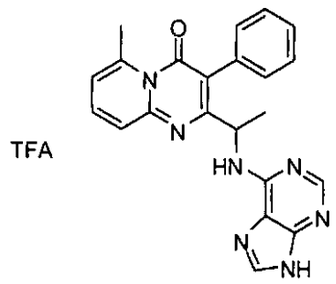


El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, paso 6, utilizando 7-(1-azidoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona como el material de partida en 79% de rendimiento después de purificar mediante RP-HPLC (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 0,05% de TFA, a una velocidad de flujo de 30 mL/min). LCMS para $C_{15}H_{12}F_4N_3OS$ $(M+H)^+$: m/z = 357,9.

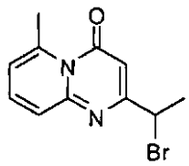
Paso 6. 6-(3-Fluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-3-(trifluorometil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, paso 7, utilizando 7-(1-aminoetil)-6-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometilo) -5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona, sal de ácido trifluoroacético como el material de partida en 54% de rendimiento después de purificar mediante RP-HPLC (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo hidróxido de amonio 0,1%, a una velocidad de flujo de 30 mL/min). LCMS para $C_{20}H_{14}F_4N_7OS$ $(M+H)^+$: m/z = 475,9. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): □ 8,36 (s, 1 H), 8,14 - 8,08 (m, 2 H), 7,55 - 7,46 (m, 2 H), 7,32 - 7,21 (m, 3 H), 5,19 - 5,07 (m, 1 H), 1,37 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplo 49. 6-Metil-3-fenil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético

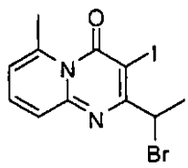


Paso 1. 2-(1-Bromoetil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



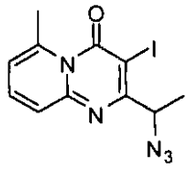
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, paso 2, utilizando 6-metil-2-piridinamina como el material de partida en 58% de rendimiento. LCMS para $C_{11}H_{12}BrN_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 267,0, 269,0.

Paso 2. 2-(1-Bromoetil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



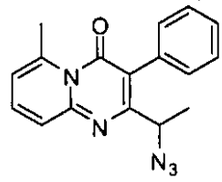
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, paso 3, utilizando 2-(1-bromoetil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y *N*-yodosuccinimida como los materiales de partida en 98% de rendimiento. LCMS para $C_{11}H_{11}BrIN_2O$ $(M+H)^+$: m/z = 392,7, 394,7.

Paso 3. 2-(1-Azidoetil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, paso 4, utilizando 2-(1-bromoetil)-3-yodo-6-metil-4*H*-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona como el material de partida en 99% de rendimiento. LCMS para $C_{11}H_{11}IN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 356,0.

Paso 4. 2-(1-Azidoetil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



Una solución de 2-(1-azidoetil)-3-yodo-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona (100 mg, 0,28 mmol) y ácido fenilborónico (48 mg, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se trató con carbonato de sodio (45 mg, 0,42 mmol), agua (0,50 mL), y dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio (2,0 mg, 28 □mol), se desgasificó con nitrógeno por 5 minutos, y se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de la reacción se purificó mediante RP-HPLC (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 0,05% de TFA, a una velocidad de flujo de 30 mL/min). LCMS para $C_{17}H_{16}N_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 306,1.

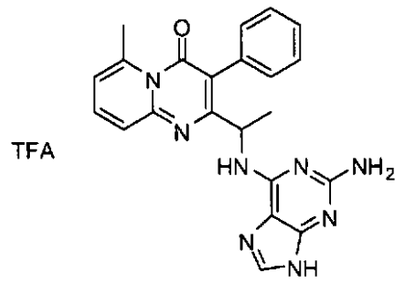
Paso 5. 6-Metil-3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-

4-ona, sal de ácido trifluoroacético

Una solución de 2-(1-azidoetil)-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (31 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y agua (0,2 mL) se trató con 1 M de trimetilfosfina en tetrahidrofurano (0,20 mL, 0,20 mmol) y se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con salmuera (2 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a un residuo crudo. Este intermediario de amina se usó sin purificación adicional. Una solución de la amina en etanol (1 mL) se trató con 6-bromo-9*H*-purina (31 mg, 0,16 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (24 mL, 0,14 mmol) y luego se calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de la reacción se purificó mediante RP-HPLC (Columna XBridge C18, eluyendo con un

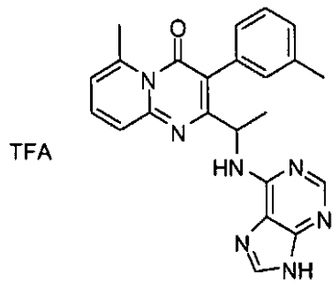
gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 0,05% de TFA, a una velocidad de flujo de 30 mL/min). LCMS para $C_{22}H_{20}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 398,1.

Ejemplo 50. 2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-metil-3-fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



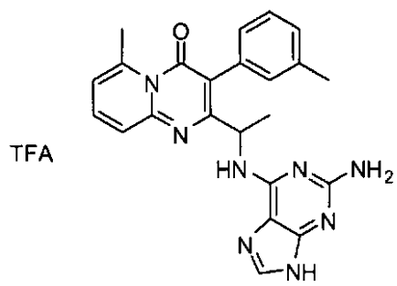
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en paso 5). LCMS para $C_{22}H_{21}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 413,0.

Ejemplo 51. 6-Metil-3-(3-metilfenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



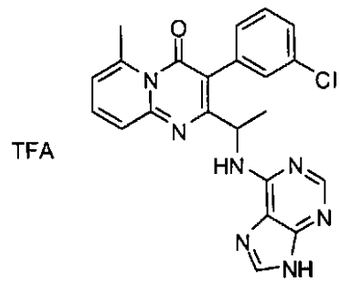
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (3-metilfenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4). LCMS para $C_{23}H_{22}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 411,9.

Ejemplo 52. 2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-metil-3-(3-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



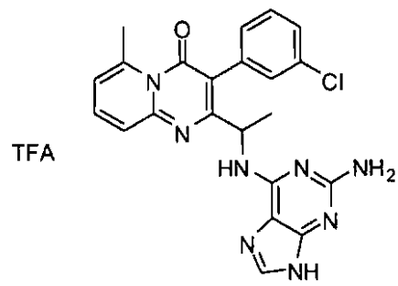
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (3-metilfenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5). LCMS para $C_{23}H_{23}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 427,0.

Ejemplo 53. 3-(3-Clorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



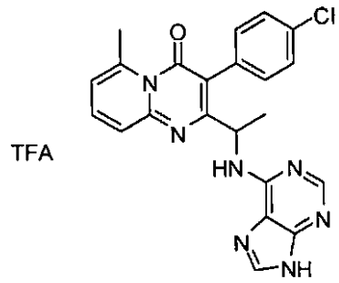
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (3-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4). LCMS para $C_{22}H_{19}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 432,1.

Ejemplo 54. 2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3-clorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



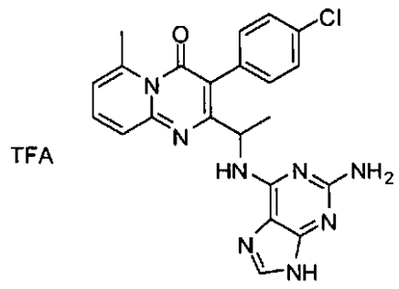
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (3-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5). LCMS para $C_{22}H_{20}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 447,1.

Ejemplo 55. 3-(4-Clorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (4-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4). LCMS para $C_{22}H_{19}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 432,1.

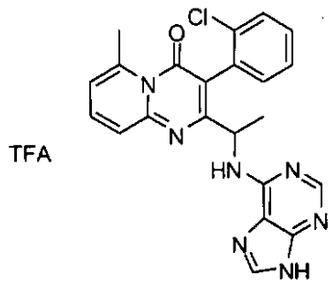
Ejemplo 56. 2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(4-clorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (4-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5). LCMS para $C_{22}H_{20}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z

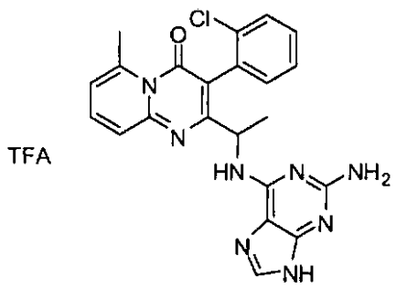
= 447,1.

Ejemplo 57. 3-(2-Clorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



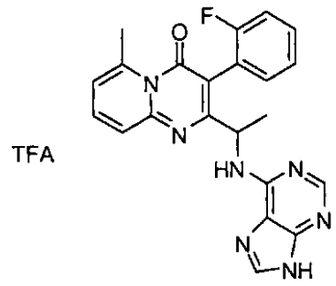
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (2-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4) como una mezcla de atropisómeros. LCMS para $C_{22}H_{19}ClN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 432,1.

Ejemplo 58. 2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(2-clorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



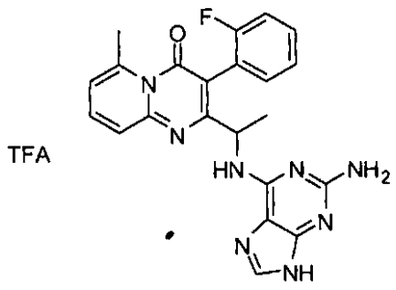
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (2-clorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5) como una mezcla de atropisómeros. LCMS para $C_{22}H_{20}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 447,1.

Ejemplo 59. 3-(2-Fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



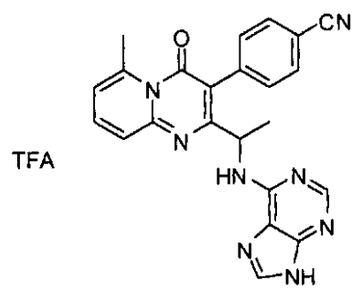
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 ácido (2-fluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4). LCMS para $C_{22}H_{19}FN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 416,1.

Ejemplo 60. 2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(2-fluorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



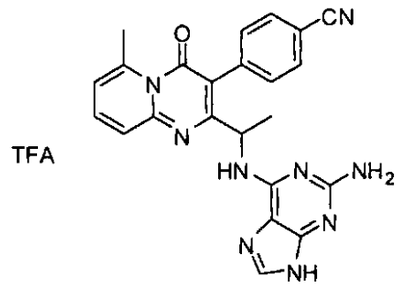
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (2-fluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5). LCMS para $C_{22}H_{20}FN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 431,1.

Ejemplo 61. 4-{6-Metil-4-oxo-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il}benzonitrilo, sal de ácido trifluoroacético



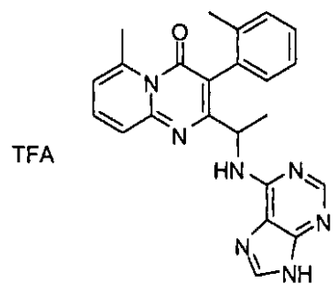
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (4-cianofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4). LCMS para $C_{23}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 423,1.

Ejemplo 62. 4-(2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)benzonitrilo, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (4-cianofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5). LCMS para $C_{23}H_{20}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 438,2.

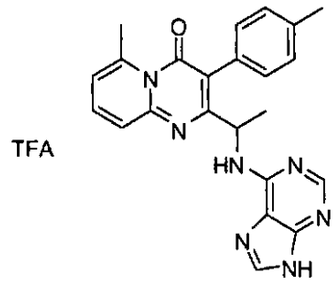
Ejemplo 63. 6-Metil-3-(2-metilfenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



250

El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (2-metilfenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4), y carbonato de potasio (en lugar de carbonato de sodio en el paso 4). LCMS para $C_{23}H_{22}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 412,1.

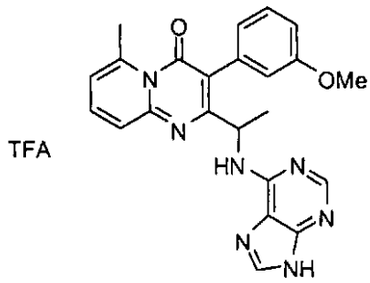
Ejemplo 64. 6-Metil-3-(4-metilfenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (4-metilfenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4), y carbonato de potasio (en lugar de carbonato de sodio en el paso 4). LCMS para $C_{23}H_{22}N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 412,1.

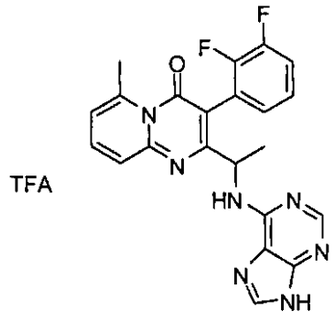
Ejemplo 65. 3-(3-Metoxifenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido

trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido 3-metoxifenilborónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4), y carbonato de potasio (en lugar de carbonato de sodio en el paso 4). LCMS para $C_{23}H_{22}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z = 428,1.

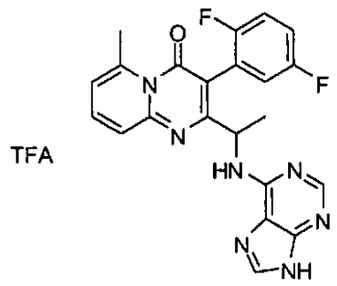
Ejemplo 66. 3-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (2,3-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-

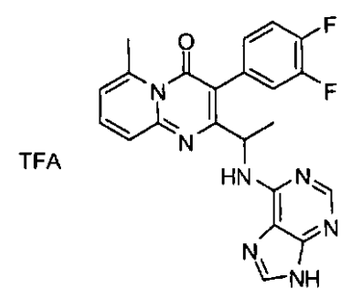
(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4), y carbonato de potasio (en lugar de carbonato de sodio en el paso 4). LCMS para $C_{22}H_{18}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,2.

Ejemplo 67. 3-(2,5-Difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (2,5-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4), y carbonato de potasio (en lugar de carbonato de sodio en el paso 4). LCMS para $C_{22}H_{18}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,1.

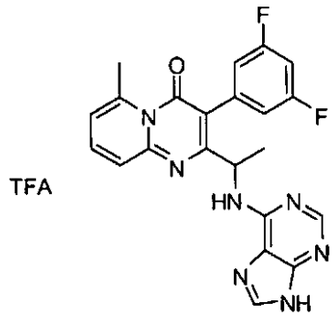
Ejemplo 68. 3-(3,4-Difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento

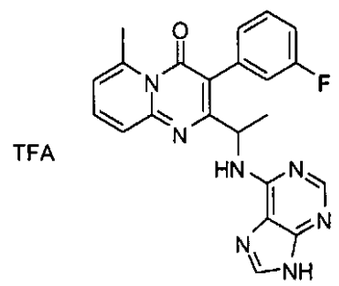
del Ejemplo 49 utilizando ácido (3,4-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (1:1) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4), y carbonato de potasio (en lugar de carbonato de sodio en el paso 4). LCMS para $C_{22}H_{18}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,0.

Ejemplo 69. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



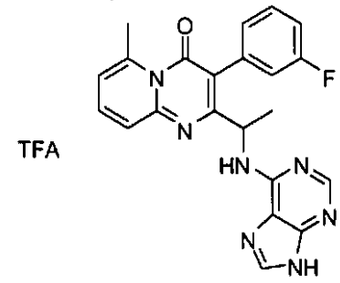
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (3,5-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4). LCMS para $C_{22}H_{18}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 434,0. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): □ 8,80 (br s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 7,71 (dd, *J* = 7,9, 7,6 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 9,7, 9,1 Hz, 1 H), 7,18 - 7,11 (m, 3 H), 6,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,29 - 5,20 (m, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,46 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

Ejemplo 70. 3-(3-Fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético

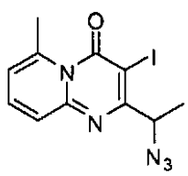


El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (3-fluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4). LCMS para $C_{22}H_{19}FN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 416,1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): □ 8,85 (br s, 1 H), 8,50 (s, 2 H), 7,70 (dd, *J* = 7,9, 7,6 Hz, 1 H), 7,51 - 7,40 (m, 2 H), 7,27 - 7,16 (m, 3 H), 6,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,31 - 5,20 (m, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 1,44 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

Ejemplo 71 y Ejemplo 72. Enanatiómeros simples de 3-(3-Fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



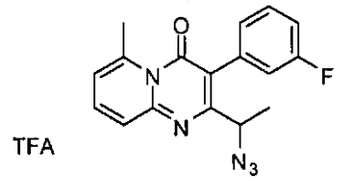
Paso 1. Separación quiral de 2-(1-Azidoetil)-3-yodo-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona



La mezcla racémica de 2-(1-azidoetil)-3-yodo-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona se separó mediante HPLC (Chiracel OJ-H, eluyendo con 30% etanol/70% hexanos, a una velocidad de flujo de 20

mL/min) para dar los dos enantiómeros individuales (tiempos de retención = 21,6 min, 27,2 min). Ambos picos se llevaron al siguiente paso.

Paso 2. Enanatiómeros simples de 2-(1-azidoetil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



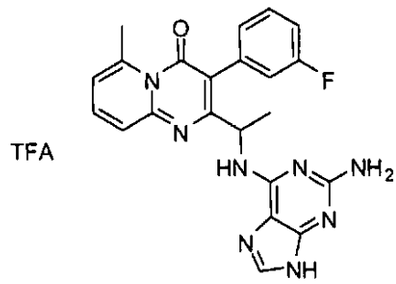
Los compuestos deseados se prepararon de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 49, paso 4, utilizando el pico 1 y el pico 2 de 2-(1-azidoetil)-3-yodo-6-metil-4*H*-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y ácido (3-fluorofenil)borónico como los materiales de partida después de purificar mediante RP-HPLC (Columna XBridge C18, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua conteniendo 0,05% de TFA, a una velocidad de flujo de 60 mL/min). Para el pico 1: LCMS para $C_{17}H_{15}FN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 324,1. Para el pico 2: LCMS para $C_{17}H_{15}FN_5O$ $(M+H)^+$: m/z = 323,9.

Paso 3. Enanatiómeros simples de 3-(3-Fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético

Los compuestos deseados se prepararon de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 49, paso 5, utilizando the enanatiómeros simples de 2-(1-azidoetil)-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético y ácido (3-fluorofenil)borónico como los materiales de partida. Ejemplo 71 (para el pico 1): LCMS para $C_{22}H_{19}FN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 415,9.; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): □ 8,78 (br s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 7,70 (dd, *J* = 7,8, 7,7 Hz, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 2 H), 7,28 - 7,17 (m, 3 H), 6,96 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 5,30 - 5,21 (m, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 1,44 (d, *J* = 6,7 Hz, 3

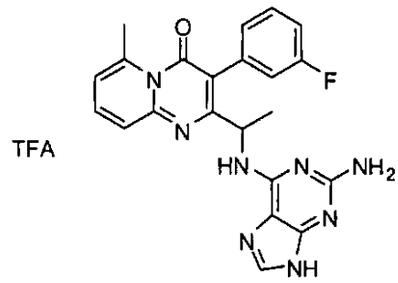
H). Ejemplo 72 (para el pico 2): LCMS para $C_{22}H_{19}FN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 416,1.; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): □ 8,78 (br s, 1 H), 8,48 (s, 2 H), 7,70 (dd, *J* = 8,1, 7,5 Hz, 1 H), 7,50 - 7,42 (m, 2 H), 7,27 - 7,18 (m, 3 H), 6,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,30 - 5,21 (m, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 1,44 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

Ejemplo 73. 2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



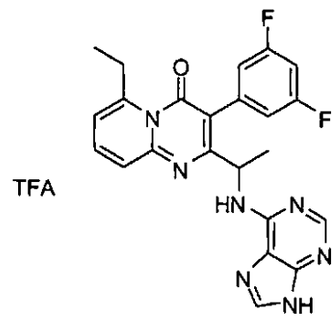
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando ácido (3-fluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4), y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5). LCMS para $C_{22}H_{20}FN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 431,2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): □ 8,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 2 H), 7,29 - 7,14 (m, 5 H), 6,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 5,26 - 5,17 (m, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,37 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

Ejemplo 74 y Ejemplo 75. Enanatiómeros simples de 2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



Los compuestos deseados se prepararon de acuerdo al procedimiento del Ejemplo 71 y 72. 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5). Ejemplo 74 (para el pico 1): $C_{22}H_{20}FN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 431,0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): □ 8,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 7,1 Hz, 1 H), 7,48 - 7,40 (m, 2 H), 7,27 - 7,13 (m, 5 H), 6,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,25 - 5,18 (m, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,37 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H). Ejemplo 75 (para el pico 2): $C_{22}H_{20}FN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 431,1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): □ 8,72 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 8,9, 7,1 Hz, 1 H), 7,49 - 7,42 (m, 2 H), 7,28 - 7,15 (m, 5 H), 6,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,25 - 5,18 (m, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

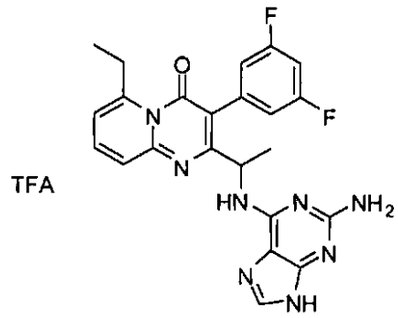
Ejemplo 76. 3-(3,5-Difluorofenil)-6-etil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando 6-etilpiridin-2-amina (en lugar de 6-metil-2-piridinamina en el paso 1), *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en el paso 2), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (en

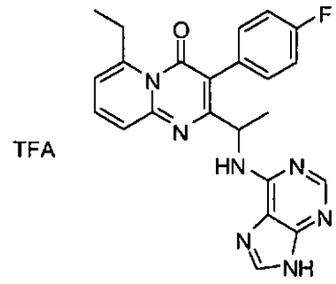
lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4). LCMS para $C_{23}H_{20}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 448,2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): □ 8,57 - 8,44 (m, 1 H), 8,40 (s, 2 H), 7,75 (dd, *J* = 8,2, 7,9 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,29 - 7,12 (m, 3 H), 7,04 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,30 - 5,17 (m, 1 H), 3,33 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 1,45 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplo 77. 2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3,5-difluorofenil)-6-etil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



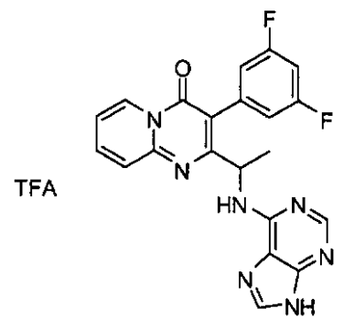
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando 6-etilpiridin-2-amina (en lugar de 6-metil-2-piridinamina en el paso 1), *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en el paso 2), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5). LCMS para $C_{23}H_{21}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 463,2. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): □ 8,74 - 8,69 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 7,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,32 - 7,16 (m, 3 H), 7,14 - 7,04 (m, 2 H), 5,26 - 5,16 (m, 1 H), 3,35 (q, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 1,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 1,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H).

Ejemplo 78. 6-Etil-3-(4-fluorofenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando 6-etilpiridin-2-amina (en lugar de 6-metil-2-piridinamina en el paso 1), *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en el paso 2), ácido (4-fluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4). LCMS para $C_{23}H_{21}FN_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 430,2.

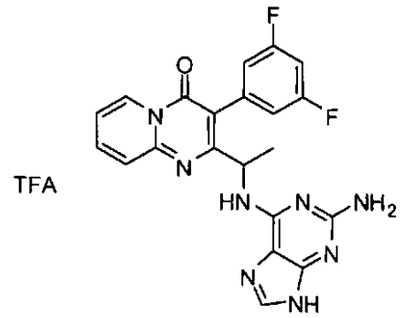
Ejemplo 79. 3-(3,5-Difluorofenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento

del Ejemplo 49 utilizando 2-piridinamina (en lugar de 6-metil-2-piridinamina en el paso 1), *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en el paso 2), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4). LCMS para $C_{21}H_{16}F_2N_7O$ $(M+H)^+$: m/z = 420,0. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): □ 8,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 8,36 (s, 2 H), 8,01 (dd, *J* = 8,2, 7,3 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 6,7, 6,4 Hz, 1 H), 7,32 - 7,16 (m, 3 H), 5,37 - 5,26 (m, 1 H), 1,46 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

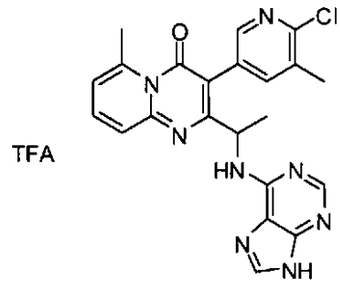
Ejemplo 80. 2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3,5-difluorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando 2-piridinamina (en lugar de 6-metil-2-piridinamina en el paso 1), *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en el paso 2), ácido (3,5-difluorofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4) y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5). LCMS para $C_{21}H_{17}F_2N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 435,0. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): □ 8,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 8,82 - 8,72 (br s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,06 - 8,00 (m, 1 H), 7,76 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,43 (dd, *J* = 7,0, 5,6 Hz, 1

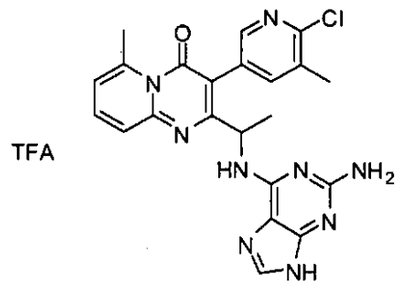
H), 7,30 - 7,07 (m, 5 H), 5,32 - 5,22 (m, 1 H), 1,42 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

Ejemplo 81. 3-(6-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



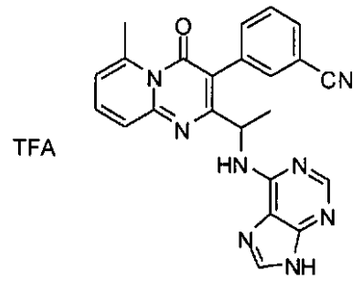
El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en el paso 2), ácido (6-cloro-5-metilpiridin-3-il)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4). LCMS para $C_{22}H_{20}ClN_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 446,9. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): □ 8,37 (br s, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 9,1, 7,0 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 1 H), 5,21 - 5,10 (m, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 1,45 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

Ejemplo 82. 2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en el paso 2), ácido (6-cloro-5-metilpiridin-3-il)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4), y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5). LCMS para $C_{22}H_{21}ClN_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 462,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): □ 8,74 (br s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,79 - 7,71 (m, 2 H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,29 - 7,14 (m, 2 H), 7,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,23 - 5,16 (m, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,43 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

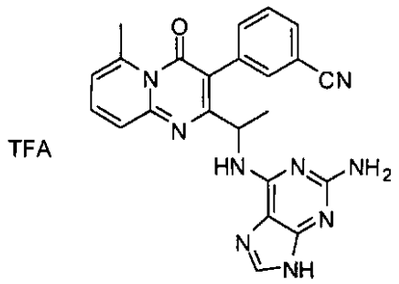
Ejemplo 83. 3-{6-Metil-4-oxo-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il}benzonitrilo, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en el paso 2), ácido (3-cianofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-

(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4). LCMS para $C_{23}H_{19}N_8O$ $(M+H)^+$: m/z = 422,9. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): □ 8,46 (br s, 1 H), 8,40 (s, 2 H), 7,91 - 7,83 (m, 2 H), 7,81 - 7,76 (m, 1 H), 7,75 - 7,69 (m, 1 H), 7,69 - 7,63 (m, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,24 - 5,15 (br s, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 1,46 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 84. 3-(2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)benzonitrilo, sal de ácido trifluoroacético



El compuesto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando *N*-bromosuccinimida (en lugar de *N*-yodosuccinimida en el paso 2), ácido (3-cianofenil)borónico (en lugar de ácido fenilborónico en el paso 4), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (en lugar de dicloro(bis{di-*tert*-butil[4-(dimetilamino)fenil]fosforanil})paladio en el paso 4), y 2-amino-6-bromopurina (en lugar de 6-bromo-9*H*-purina en el paso 5). LCMS para $C_{23}H_{20}N_9O$ $(M+H)^+$: m/z = 438,0. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): □ 8,73 (br s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,84 - 7,80 (m, 2 H), 7,78 - 7,71 (m, 2 H), 7,64 (dd, *J* = 8,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,24 (br s, 2 H), 7,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,21 - 5,15 (m, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 1,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H).

Ejemplo A1: Ensayo Enzimático de PI3K

Se adquirió un conjunto de componentes para ensayo luminiscente de PI3-quinasa con sustrato lipídico para la quinasa, D-mio-

fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, 3-O-fosfo asociado (PIP2), Proteína Detectora biotinilada I(1,3,4,5)P4, PI(3,4,5)P3, de Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Se compró el conjunto de componentes AlfaScreen™ GST Detection Kit con esferas donoras y aceptoras, de PerkinElmer Life Sciences (Waltham, MA). Se compró PI3Kδ (p110δ /p85α) de Millipore (Bedford, MA). Se compraron ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, HEPES y CHAPS de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Ensayo AlfaScreen™ para PI3Kδ

La reacción para quinasa se llevó a cabo en placa de 384 pocillos REMP de Thermo Fisher Scientific en un volumen final de 40 µL. Primero se diluyeron los inhibidores en forma serial en DMSO y se agregaron a los pocillos de la placa antes del agregado de los otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue de 2%. Los ensayos para PI3K se llevaron a cabo a temperatura ambiente en HEPES 50 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 50 mM, DTT 5 mM y CHAPS 0,04%. Las reacciones se iniciaron con el agregado de ATP, la mezcla de reacción final, que consistió en PIP2 20 µM, ATP 20 µM, PI3Kδ 1,2 nM, se incubó durante 20 minutos. Luego se transfirieron 10 µL de mezcla de reacción a 5 µL de I(1,3,4,5)P4 biotinilada 50 nM en solución amortiguadora de extinción: HEPES 50 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 10 mM, DTT 5 mM, Tween-20 0,1%, seguido por el agregado de 10 µL de esferas donoras y aceptoras AlfaScreen™ resuspendidas en solución amortiguadora de extinción con proteína detectora PI(3,4,5)P3 25 nM. La concentración final de las esferas donoras como aceptoras es de 20 mg/ml. Luego del sellado de la placa, se incubó la placa en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 2 horas. La actividad del producto se determinó en un lector de multiplacas Fusion-alfa (Perkin-Elmer). La determinación de IC_{50} se llevó a cabo mediante ajuste de la

curva de actividad control porcentual versus el log de la concentración de inhibidor usando el programa GraphPad Prism 3.0.

Ejemplo A2: Ensayo Enzimático PI3K

Materiales: Se compró el sustrato lipídico para quinasa, fosfoinositol-4,5-bifosfato (PIP2), de Echelon Biosciences (Sal Lake City, UT). Se compraron las isoformas α, β, δ y γ de PI3K de Millipore (Bedford, MA). Se compraron ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS de Sigma–Aldrich (St. Louis, MO).

La reacción de quinasa se llevó a cabo en placa de 96 pocillos de fondo claro de Termo Fisher Scientific en un volumen final de 24 µL. Primero se diluyeron en forma serial los inhibidores en DMSO y se agregaron a los pocillos de la placa antes del agregado de los otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue de 0,5%. Los ensayos de PI3K se llevaron a cabo a temperatura ambiente en MOPS 20 mM, pH 6,7, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 5 mM y CHAPS 0,03%. Se preparó la mezcla de reacción con PIP2 50 µM, quinasa y concentración variables de de inhibidores. Las reacciones se iniciaron mediante el agregado de ATP con 2,2 µCi [γ-^{33}P] ATP a una concentración final de 1000 µM. La concentración final de las isoformas α, β, δ y γ de PI3K en el ensayo fueron 1,3; 9,4; 2,9 y 10,8 nM respectivamente. Se incubaron las reacciones durante 180 minutos y se terminaron mediante el agregado de 100 µL de fosfato de potasio 1 M a pH 8,0, EDTA 30 mM solución amortiguadora de extinción. Luego se transfirió una alícuota de 100 µL de la solución de reacción a una placa de 96 pocillos Millipore MultiScreen IP con filtros de PVDF de 0,45 µm (la placa con filtro se prehumedeció con 200 µL de etanol al 100%, agua destilada, y fosfato de potasio 1 M a pH 8,0, respectivamente). Se aspiró la placa con filtro con una bomba Millipore Manifold al vacío y se lavó 18 veces con 200 µL de solución amortiguadora de lavado con

fosfato de potasio 1 M pH 8,0 y ATP 1 mM. Luego de secar mediante aspiración y transferir, se secó la placa al aire en un incubador a 37°C durante toda la noche. Luego se ajustó un adaptador Packard TopCount (Millipore) a la placa, seguido por agregado de 120 µL de cóctel de centelleo Microscint 20 (Perkin Elmer) en cada pocillo. Luego del sellado de la placa, se determinó la radioactividad del producto mediante conteo de centelleo en un Topcount (Perkin-Elmer). La determinación de la IC_{50} se llevó a cabo mediante ajuste de la curva de porcentaje de actividad control versus el log de la concentración de inhibidor usando el programa GraphPad Prism 3.0. Compuestos con un valor de IC_{50} de 10 µM o menos se consideran activos. Véase la tabla 1 para los datos relacionados con los compuestos de la invención.

Ejemplo A3: Ensayo de proximidad por centelleo de PI3Kδ

Materiales

Se compró [γ-^{33}P] ATP (10 mCi/ml) de Perkin-Elmer (Waltham, MA). Se compró el sustrato lipídico para quinasa, D-mio-Fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PtdIns(4,5)P2)D (+)-sn-1,2-di-O-octanoilglicerilo, 3-O-fosfo asociado (PIP2), CAS 204858-53-7, de Echelon Biosciences (Sal Lake City, UT). Se compró la PI3Kδ (p110δ /p85α) de Millipore (Bedford, MA). Se compraron ATP, $MgCl_2$, DTT, EDTA, MOPS y CHAPS de Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Se compraron Perlas de Centelleo YSi SPA de Aglutinina de Germen de Trigo (WGA) de GE Healthcare Life Sciences (Piscataway, NJ).

La reacción de quinasa se llevó a cabo en placa de matriz blanca de poliestireno de 384 pocillos de Termo Fisher Scientific en un volumen final de 25 µL. Primero se diluyeron en forma serial los inhibidores en DMSO y se agregaron a los pocillos de la placa antes del agregado de los otros componentes de reacción. La concentración final de DMSO en el ensayo fue de 0,5%. Los ensayos de PI3K se llevaron a cabo a

temperatura ambiente en MOPS 20 mM, pH 6,7, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 5 mM y CHAPS 0,03%. Se iniciaron las reacciones mediante el agregado de ATP, la mezcla final de reacción consistió en PIP2 20 μM, ATP 20 μM, [γ-^{33}P] ATP 0,2 μCi, PI3Kδ 4 nM. Las reacciones se incubaron durante 210 minutos y se terminaron mediante el agregado de 40 μL de esferas de SPA resuspendidas en solución amortiguadora de extinción: fosfato de potasio 150 mM pH 8,0, glicerol 20%. EDTA 25 mM, ATP 400 μM. La concentración final de las esferas de SPA fue de 1,0 mg/ml. Luego del sellado de las placas, se agitaron las placas durante toda la noche a temperatura ambiente y se centrifugaron a 1800 rpm durante 10 minutos, se determinó la radioactividad del producto mediante conteo de centelleo en un Topcount (Perkin-Elmer). La determinación de la IC_{50} se llevó a cabo mediante el ajuste de la curva de actividad control porcentual versus el log de la concentración de inhibidor usando el programa GraphPad Prism 3.0.

Tabla 1. Datos de IC_{50} para ensayos enzimáticos PI3K□ A1, A2, o A3*

Ejemplo	PI3K□[a] IC_{50} (nM)	PI3K□[b] IC_{50} (nM)	PI3Kα[c] IC_{50} (nM)	PI3Kβ[c] IC_{50} (nM)	PI3Kγ[c] IC_{50} (nM)
1	+++	+++			
2	++	+			
3	+++	+++			
4	+++	++			
5	+++	++			
6	+++	+++			
7	+++	++			

8	++	+			
9	+	+	++++	++++	++
10	+	+	++++	++++	++++
11	+	+	++++	++++	+++
12	+	+			
13	+	+	++++	++++	+++
14	++	++			
15	+	+	++++	++++	++++
17		+++			
18		+++			
19		+++			
20		+			
21		+			
22		++			
23		+			++++
24		++++			
25		++++			
26		+++			
27		+++			
28		++++			
29		++++			
30	+	+	++++	++++	++++
31		+++			
32		++			
33		+			
34		+			
35		++			
36		+++			
37		+++			

38		++			
39		1° pico: +++ 2° pico: +			
40		+			
41		++			
42		+++			
43		1° pico: +++ 2° pico: +			
44	+	+	++++	++++	++++
45		+			
46		+			
47		+++			
48		++			
49		+			
50		+			
51		+++			
52		+			
53		+++			
54		+			
55		++++			
56		++++			
57		+			
58		+			
59		+			
60		+			
61		++++			
62		+++			
63		+++			

64		+			
65		+			
66		+			
67		+			
68		+++			
69		+++			
70		++			
71		+			++++
72		++++			
73		+			
74		+			
75		++++			
76		+++			
77		++			
78		+			
79		++++			
80		+++			
81		++++			
82		++++			
83		+++			
84		++			

* "+" = <50 nM; "++" = entre 50 y 100 nM; "+++" = entre 100 y 500 nM; "++++" = >500 nM.

a. Los resultados de esta columna se obtuvieron mediante Ensayo A1, excepto para los ejemplos 15, 30 y 44 en donde se utilizó el Ensayo A2.

b. Los resultados de esta columna se obtuvieron mediante el Ensayo A3.

c. Los resultados de esta columna se obtuvieron mediante el

Ensayo A2.

Ejemplo B1: Ensayo de proliferación de células B

Para adquirir células B, se aislaron PBMC humanos a partir de la sangre periférica de donantes normales, libre de droga mediante centrifugación en gradiente de densidad normal sobre Ficoll-Hypague (GE Healthcare, Piscataway, NJ) y se los incubó con microesferas anti-CD19 (Miltenyi Biotech, Auburn, CA). Luego se purificaron las células B mediante inmunoselección positiva usando un autoMacs (Miltenyi Biotech) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Se cultivaron las células B purificadas (2×10^5/pocillo/200 µL) en placas de ultra baja afinidad de 96 pocillos (Corning, Corning, NY) en RPMI1640, FBS al 10% y F(ab')2 de cabra anti-IgM humano (10 µg/ml) (Invitrogen, Carlsbad, CA), en presencia de diferente cantidad de compuestos de prueba, durante tres días. Luego se agregó [^{3}H]-timidina (1 µCi/pocillo) (PerkinElmer, Boston, MA) en PBS a los cultivos de células B durante otras 12 horas antes de separar la radioactividad incorporada mediante filtración con agua a través de filtros GF/B (Packard Bioscience, Meriden, CT) y de medir mediante conteo por centelleo líquido con un TopCount (Packard Bioscience). Los compuestos con un valor de IC_{50} de 10 µM o menos se consideran como activos. Véase la tabla 2 para los datos relacionados con los compuestos de la invención.

Tabla 2. IC_{50} datos para ensayo de proliferación de células B *

Ejemplo	IC_{50} de células B (nM)
1	+
2	+++

Ejemplo	IC_{50} de células B (nM)
3	+
4	+
5	+
6	++
7	++++
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
15	+
30	+
44	+
71	+

* "+" = <50 nM; "++" = entre 50 y 100 nM; "+++" = entre 100 y 500 nM; "++++" = >500 nM.

Ejemplo B2: Ensayo de proliferación de células Pfeiffer

La línea celular Pfeiffer (linfoma de células B grandes difuso) se adquirió de ATCC (Manassas, VA) y se mantuvo en el medio de cultivo recomendado (RPMI y FBS al 10%). Para medir la actividad anti-proliferativa de los PI3Kδ sometidos, se pusieron en placas las células Pfeiffer con el medio de cultivo ($2x10^3$ células /pocillo/ por 200 µl) en placas de ultra baja afinidad de 96 pocillos (Corning, Corning, NY), en presencia o ausencia de un rango de concentración de los compuestos de prueba. Luego de entre 3 y 4 días, se agregó entonces [^{3}H]-timidina (1 µCi/cavidad) (PerkinElmer, Boston, MA) en PBS sobre el cultivo de

células durante otras 12 horas antes de separar la radioactividad incorporada mediante filtración con agua a través de filtros GF/B (Packard Bioscience, Meridenj, CT) y de medir mediante conteo por centelleo líquido con un TopCount (Packard Bioscience). Véase la tabla 3 para los datos relacionados con los compuestos de la invención.

Tabla 3. Datos de IC_{50} para ensayo de proliferación de células Pfeiffer *

Ejemplo	IC_{50} (nM)
1	+++
2	+
3	+++
4	+++
5	++
6	+++
7	++++
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+++
13	+
14	+++++
15	+
17	+++
18	++
19	+++++
20	++
21	++
22	+++

Ejemplo	IC_{50} (nM)
23	+
24	+++
25	++++
27	+++
30	+
31	+++
32	+
33	+
34	+
35	+
36	++
37	++
38	++
39	Primer pico: +++ Segundo pico: +
40	++
41	++
42	+++
43	Primer pico: +++ Segundo pico: +
44	+
45	++
46	+
48	++
49	++
50	+
51	+++
52	++

Ejemplo	IC_{50} (nM)
53	++
54	++
57	++
58	+
59	+++
60	++
62	++++
63	+++
64	++
65	++
66	+++
67	++
68	++++
69	++
70	+
71	+
72	++++
73	+
74	+
75	++++
76	+++
77	+
78	+++
80	+++
83	+++
84	+++

* "+" = <50 nM; "++" = entre 50 y 100 nM; "+++" = entre 100 y 500 nM; "++++" = entre 500 y 1000 nM;

"+++++" = >1000 nM.

Ejemplo C: Ensayo de fosforilación de Akt

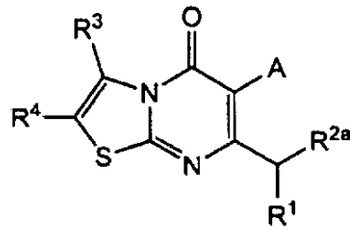
Se obtuvieron células Ramos (linfocitos B de linfoma de Burkitts) de ATCC (Manassas, VA) y se mantuvieron en RPMI1640 y 10% de FBS. Se incubaron las células (3×10^7 células /tubo/3 ml en RPMI) con diferentes cantidades de compuestos de prueba durante 2 horas a 37 °C y luego se estimularon con F(ab')2 de cabra anti-IgM humana (5 µg/ml) (Invitrogen) durante 17 minutos en un baño de agua a 37°C. Se juntaron las células estimuladas a 4 °C con centrifugación y se prepararon extractos de célula completos usando 300 µL de solución amortiguadora de lisis (Cell Signaling Technology, Danvers, MA). Los lisados resultantes se sonicaron y se colectaron los sobrenadantes. Se analizó el nivel de fosforilación de Akt en los sobrenadantes mediante un conjunto de componentes para ELISA en sándwich de fosfo-Akt1 (Ser473) PathScan (Cell Signaling Technology) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Diversas modificaciones de la invención, además de aquellas descriptas en la presente documentación, serán evidentes para aquellos entrenados en la técnica a partir de la descripción anterior. Dichas modificaciones también han de quedar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia citada en la presente solicitud, incluyendo todas las patentes, las solicitudes de patentes y las publicaciones, se incorpora por completo en la presente documentación a modo de referencia.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO QUE CONTIENE LAS MODIFICACIONES HECHAS EN FASE INTERNACIONAL INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

REIVINDICACIONES:

1. El compuesto de la Fórmula IId:



IId

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^c)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(0)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$;
R^1 es NR^AR^B;
R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo,

279

cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{2-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2Rb^2$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^A es heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de $-(C_{1-4}$ alquilo$)_r-Cy^1$, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^B es independientemente seleccionado de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo,

arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

Cy^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(0)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^a, R^b, R^c y R^d son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmcnte sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^c y R^d juntos con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$,

$NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} y R^{d1} son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c1} y R^{d1} juntos con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo hcteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, $0R^{a5}$, SR^{a5}, $C(0)R^{5b}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}y R^{d2} son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c2} y R^{d2} juntos con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} y R^{d3} son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{ds}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, NR^{c5} $C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c3} y R^{d3} juntos con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heteroarilo o un grupo hcterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, halo, C_{1-6}haloalquilo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{e} y R^{f} son independientemente seleccionados de H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}y R^{d5} son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en

253

donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6}alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquilo)amino, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} haloalcoxi;
o R^{c5} y R^{d5} juntos con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heteroarilo o un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquilo)amino, C_{1-6} haloalquilo y C_{1-6} haloalcoxi; y
r es 0 ó 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

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

heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$,

$NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(0)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo ó C_{1-6} haloalquilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es fenilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo,

arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es un heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es piridilo

opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$; en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ y $S(O)_2NR^cR^d$.

12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo ó C_{1-6} haloalquilo.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de $-(C_{1-4}$ alquilo$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$,

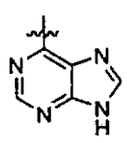
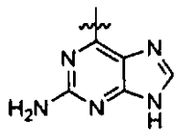
$NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de $-(C_{1-4}$ alquilo$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es purinilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de -$(C_{1-4}$ alquilo$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es purinilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^A es:


o


18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^B es seleccionado de H y C_{1-6} alquilo.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^B es H.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} es halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$,

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

22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo o C_{2-6} alquinilo.

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{2a} es metilo o etilo.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

25. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ o C_{1-6} alquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3,

197

4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

26. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H o C_{1-6} alquilo.

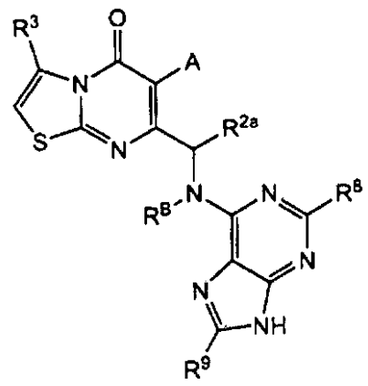
27. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es C_{1-6} alquilo.

28. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es metilo.

29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es seleccionado de H, halo, C_{1-6} alquilo o C_{1-6} haloalquilo.

30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es H.

31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IIg:



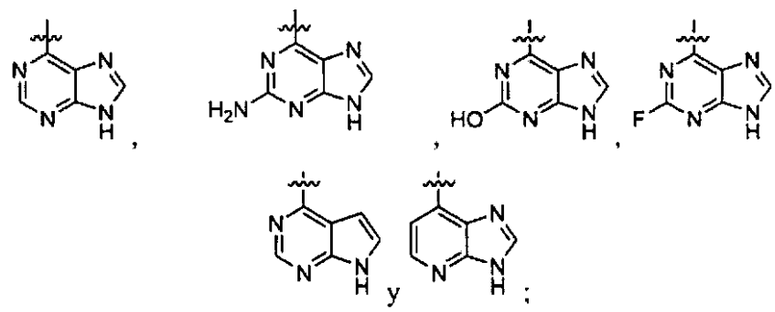
IIg

en donde R^8 y R^9 son independientemente seleccionados de H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

32. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:
A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmcnte sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN y OR^a;
R^1 es NR^AR^B; R^{2a} es C_{1-6} alquilo;
R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de H, halo, CN, NO_2, OR^{a3} y C_{1-6} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo;
R^A es heteroarilo, el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, CN, OR^{a1} y $NR^{c1}R^{d1}$;
R^B es H;
cada R^a es independientemente seleccionado de H y C_{1-6} alquilo;
cada R^{a1}, R^{c1} y R^{d1} es independientemente seleccionado de H y C_{1-6} alquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo; y

cada R^{a3} es independientemente seleccionado de H y C_{1-6} alquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

33. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
A es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN y OR^a;
R^1 es NR^AR^B; R^{2a} es C_{1-6} alquilo;
R^3 y R^4 son independientemente seleccionados de H, halo, CN, NO_2, OR^{a3} y C_{1-6} alquilo; en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo;
R^A es seleccionado de:



R^B es H;
cada R^a es independientemente seleccionado de H y C_{1-6} alquilo; y cada R^{a3} es independientemente seleccionado de H y C_{1-6} alquilo, en donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes independientemente seleccionados de halo.

34. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:
3-metilo-6-fenilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;
7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-yl)amino]etilo}-3-metilo-6-fenilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-fluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3-fluorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3,5-difluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3,5-difluorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona; y

3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los arriba mencionados.

35. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

6-(3,5-difluorofenil)-3-metilo-7-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3,5-difluorofenil)-7-{1-[(2-fluoro-9H-purin-6-il)amino]etilo}-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(4-fluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3,5-difluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-fenilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-fluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamina)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-fenilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metilo-6-(4-metilofenil)-7-[1 -(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3-clorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(2-fluorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(2,3-difluorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-clorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etilo}-6-(2-clorofenil)-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2-fluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2,3-difluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2-clorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2,5-difluorofenil)-3-metilo-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-Fluorofenil)-7-[(1S)-1-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino)etilo]-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-Fluorofenil)-7-{(1S)-1-[(2-hidroxi-9H-purin-6-il)amino]etilo}-3-metilo-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona; y

6-(3-Fluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etilo]-3-(trifluorometilo)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los arriba mencionados.

36. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es la (S)-7-(1-(9H-purin-6-ilamino)etilo)-6-(3-fluorofenil)-3-metilo-5H-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

37. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, por lo menos, un soporte farmacéuticamente aceptable.

38. Un método para modular una actividad de una quinasa PI3K que comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. El método de la reivindicación 38 en donde la PI3K es seleccionada del grupo que consiste en PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ y PI3Kδ.

40. El método de la reivindicación 38 en donde dicho PI3K comprende una mutación.

41. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40 en donde dicha modulación es una inhibición.

42. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 40 en donde dicho compuesto es un inhibidor selectivo para la PI3Kδ respecto de una o más de las PI3Kα, PI3Kβ y PI3Kγ.

43. Un método para tratar una enfermedad en un paciente, en donde dicha enfermedad está asociada con una expresión o una actividad anormal de una quinasa PI3K, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

44. El método de la reivindicación 43 en donde dicha enfermedad es la osteoartritis, la restenosis, la aterosclerosis, las enfermedades de los huesos, la artritis, la retinopatía diabética, la psoriasis, la hipertrofia benigna prostática, la inflamación, la angiogénesis, la pancreatitis, la enfermedad del riñon, la enfermedad inflamatoria de los intestinos, la miastenia gravis, la esclerosis múltiple o el síndrome de Sjoegren.

45. El método de la reivindicación 43 en donde la PI3K es seleccionada del grupo que consiste en la PI3Kα, la PI3Kβ, la PI3Kγ y la PI3Kδ.

46. El método de la reivindicación 43 en donde la PI3K es la PI3Kδ.

47. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 43 a 46 en donde se administran más de uno de dichos compuestos.

48. El método de la reivindicación 47 en donde el compuesto se administra en combinación con un inhibidor de quinasas que inhibe a una quinasa distinta de la quinasa PI3K.

49. Un método para tratar una enfermedad de base inmunológica en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. El método de la reivindicación 49 en donde dicha enfermedad de base inmunológica es la artritis reumatoide, la alergia, el asma, la glomerulonefritis, el lupus o una enfermedad inflamatoria relacionada con una cualquiera de las arriba mencionadas.

51. Un método para tratar el cáncer en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

52. El método de la reivindicación 51 en donde dicho cáncer es un cáncer de mama, de próstata, de colon, de endometrio, de cerebro, de vejiga, de piel, de útero, de ovario, de pulmón, de páncreas, de riñon, gástrico o hematológico.

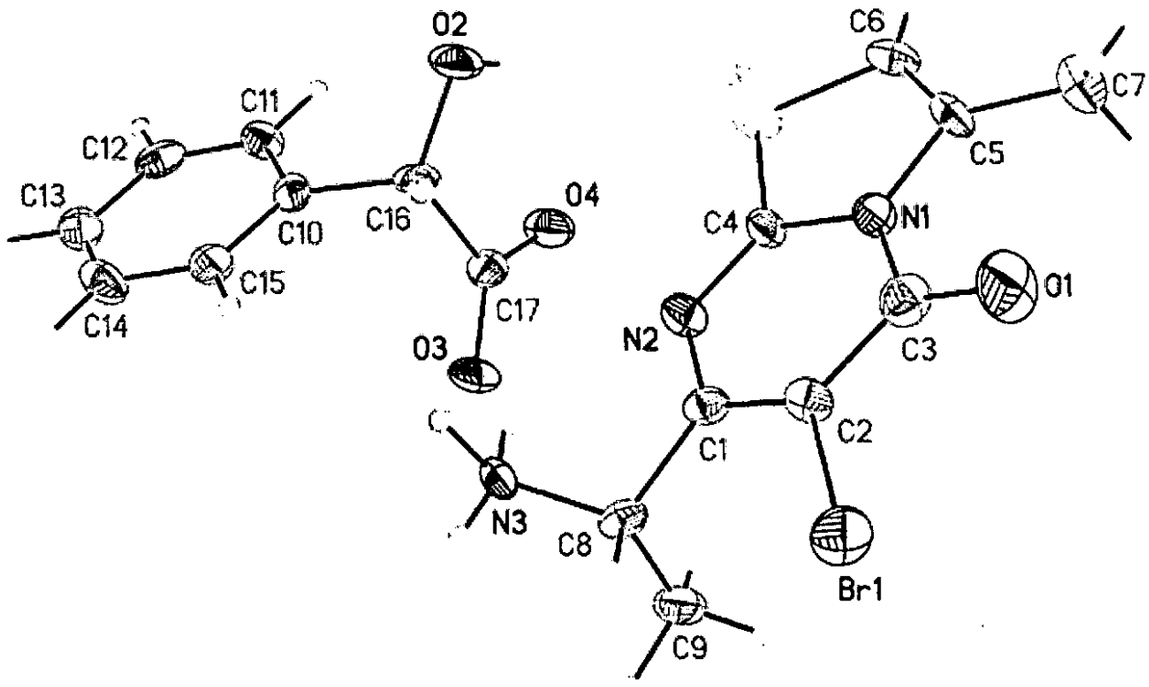
53. El método de la reivindicación 52 en donde dicho cáncer hematológico es la leucemia mieloblástica aguda, la leucemia mieloide crónica o el linfoma de las células B.

54. Un método para tratar una enfermedad pulmonar en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55. El método de la reivindicación 54 en donde dicha enfermedad pulmonar es la lesión pulmonar aguda (ALI, por sus siglas en idioma inglés) o el síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS, por sus siglas en idioma inglés).

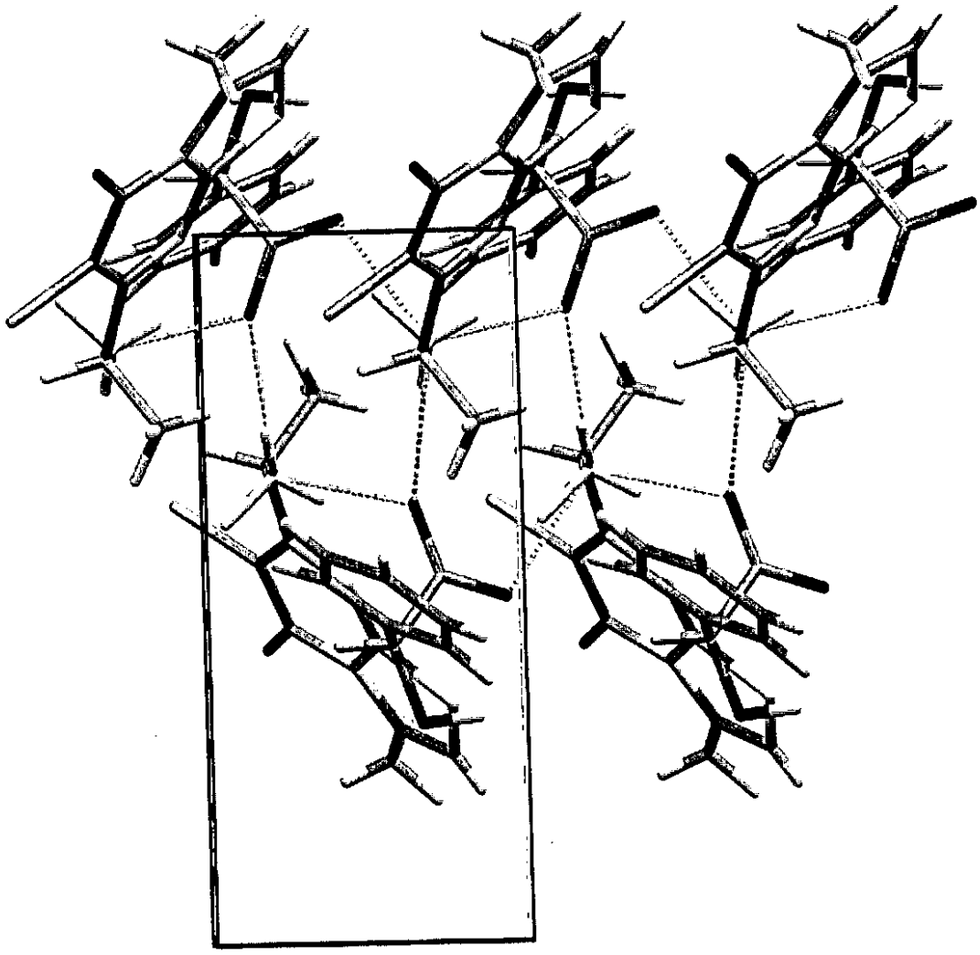
HOJA MODIFICADA

FIG. 1


O2
C6
C7
C11
C12
C5
C13
C10
C16
O4
C4
N1
C15
C17
O1
C14
O3
N2
C3
C1
C2
N3
C8
Br1
C9

300

FIG. 2



307

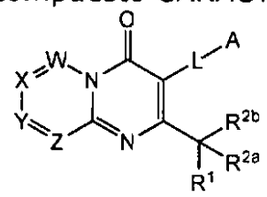
TRADUCCIÓN CAPÍTULO REIVINDICATORIO

COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN

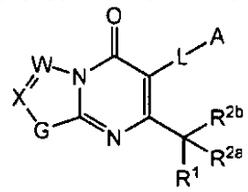
FASE INTERNACIONAL

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de Fórmula I o II:



I



II

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, donde:

A es C_{1-10} alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

L se encuentra ausente o es $(CR^{7a}R^{7b})_m$, $(CR^{7a}R^{7b})_pO(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(O)(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(O)_2(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(O)NR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(O)O(CR^{7a}R^{7b})_q$,

$(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(=NR^{7d})NR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, o $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}S(O)_2(CR^{7a}R^{7b})_q$;

W es N o CR^3;

X es N o CR^4;

Y es N o CR^5;

Z es N o CR^6;

G es O, S, o NR^N;

R^1 es OR^A, SR^A, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, NR^AR^B, $NR^CC(O)NR^AR^B$, $NR^CC(O)OR^A$, $NR^CC(=NR^E)NR^AR^B$, $NR^CS(O)_2R^A$, $NR^CS(O)_2NR^CR^A$, heterocicloalquilo, o heteroarilo, donde dicho heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{2a} y R^{2b} se seleccionan en forma independiente entre H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$,

$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

o R^{2a} y R^{2b} junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos forman un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{7a} y R^{7b} se seleccionan en forma independiente entre H, halo, o C_{1-4} alquilo;

R^{7c} es H o C_{1-4} alquilo;

R^{7d} es H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, o $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^A es heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^B y R^C se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^E es H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, o $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^N es H o C_{1-4} alquilo;

Cy^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6}

alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{a}, R^{b}, R^{c}, y R^{d} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c} y R^{d} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6}

alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un

grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, halo, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{e} y R^{f} se seleccionan en forma independiente entre H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, y R^{d5} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} haloalquilo, y C_{1-6} haloalcoxi;

o R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al cual están unidos forman a un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} haloalquilo, y C_{1-6} haloalcoxi;

m es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

q es 0, 1, 2, 3, o 4; y

r es 0 o 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula I.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula II.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes

seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$,

$C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE L se encuentra ausente.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE L es $(CR^{7a}R^{7b})_m$, $(CR^{7a}R^{7b})_pO(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(O)(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pS(O)_2(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(O)NR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$,

$(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(O)O(CR^{7a}R^{7b})_q$, $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}C(=NR^{7d})NR^{7c}(CR^{7a}R^{7b})_q$, o $(CR^{7a}R^{7b})_pNR^{7c}S(O)_2(CR^{7a}R^{7b})_q$.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE L es $(CR^{7a}R^{7b})_m$.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE W es N.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE W es CR^3.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X es N.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE X es CR^4.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Y es N.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Y es CR^5.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Z es N.

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE Z es CR^6.

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G es O.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G es S.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE G es NR^N.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre from $-(C_{1-4}\ alquil)_r-Cy^1$, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es NR^AR^B.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{2a} y R^{2b} se seleccionan en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$,

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

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H o C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^3 es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^4, R^5, y R^6 son cada uno H.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, y R^{7d} son cada uno H.

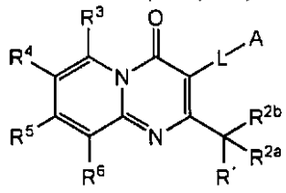
28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes

seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}\text{ alquil})_r\text{-}Cy^1$, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

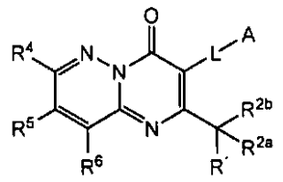
29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^B y R^C se seleccionan en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A no es fenilo sustituido con la posición 4 con halógeno.

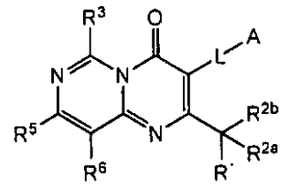
31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula Ia, Ib, Ic, Id, Ie, IIa, IIb, o IIc:



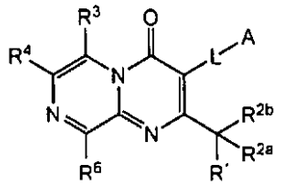
Ia



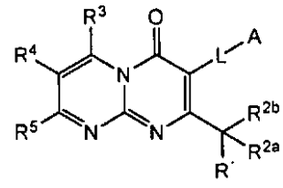
Ib



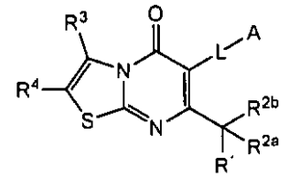
Ic



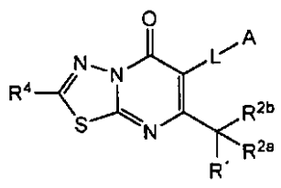
Id



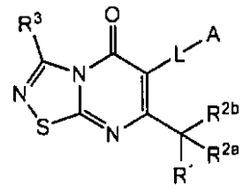
Ie



IIa



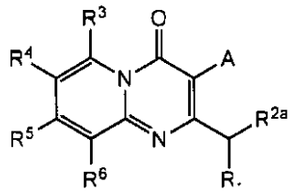
IIb



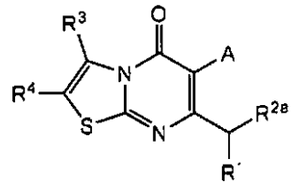
IIc.

32. El compuesto de la reivindicación 1 CARACTERIZADO PORQUE es

de fórmula If o IId:



If



IId

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

33. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE:

A es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$;

R^1 es OR^A, SR^A, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, NR^AR^B, $NR^CC(O)NR^AR^B$, $NR^CC(O)OR^A$, $NR^CC(=NR^E)NR^AR^B$, $NR^CS(O)_2R^A$, $NR^CS(O)_2NR^CR^A$, heterocicloalquilo, o heteroarilo, donde dicho heterocicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6}

alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN,

OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^A es heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^B y R^C se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^E es H, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, o $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

Cy^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados

en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^{a}, R^{b}, R^{c}, y R^{d} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c} y R^{d} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, y R^{d1} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y

heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c1} y R^{d1} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, y R^{d2} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c2} y R^{d2} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, y R^{d3} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

o R^{c3} y R^{d3} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, halo, C_{1-6} haloalquilo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

R^{e} y R^{f} se seleccionan en forma independiente entre H, CN, NO_2,

OR^{a5}, SR^{b5}, $S(O)_2R^{b5}$, $C(O)R^{b5}$, $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $C(O)NR^{c5}R^{d5}$;

R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, y R^{d5} se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} haloalquilo, y C_{1-6} haloalcoxi;

o R^{c5} y R^{d5} junto con el átomo de N al cual están unidos forman a un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilamino, di(C_{1-6} alquil)amino, C_{1-6} haloalquilo, y C_{1-6} haloalcoxi; y

r es 0 o 1;

siempre que:

a) en la Fórmula If, cuando A es 3-fluorofenilo; R^{2a} es H; R^3 es metilo; y R^4, R^5, y R^6 son H; entonces, R^1 no es 4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo; y

b) en la Fórmula If, cuando A es 1,3-dioxolan-2-ilo; R^{2a}, R^3, R^4, y R^6 son H; entonces, R^1 no es 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo.

34. El compuesto de la reivindicación 33, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto tiene la Fórmula If.

35. El compuesto de la reivindicación 33, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto

tiene la Fórmula IId.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6}

alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6}

alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo.

41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es fenilo.

42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$,

$NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

43. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

44. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, o una

sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es piridilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo.

45. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$; donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, y $S(O)_2NR^cR^d$.

46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-35, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE A es pirazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo.

47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-46, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-46, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-46, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es purinilo opcionalmente sustituido con $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, o $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-46, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

R^1 es OR^A, SR^A, $S(O)R^A$, $S(O)_2R^A$, NR^AR^B, $NR^CC(O)NR^AR^B$, $NR^CC(O)OR^A$, $NR^CC(=NR^E)NR^AR^B$, $NR^CS(O)_2R^A$, o $NR^CS(O)_2NR^CR^A$.

51. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-46, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es NR^AR^B.

52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-51, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

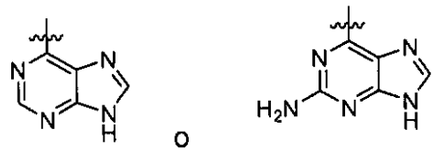
53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-51, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-51, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^A es purinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}$ alquil$)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6}

alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

55. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-51, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^A es purinilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(=NR^{f})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-51, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^A es:



o

.

57. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-51, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^A es heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre $-(C_{1-4}\ alquil)_r$-Cy^1, halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, y $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

58. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-57, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE

R^B y R^C se seleccionan en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo.

59. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-57, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^B y R^C son cada uno H.

60. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-59, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, o C_{2-6} alquinilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, o C_{2-6} alquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

61. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-59, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{2a} es halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, o C_{2-6} alquinilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, o C_{2-6} alquinilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} haloalquilo, halosulfanilo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, y $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

62. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-59, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{2a} es H, halo, OH, CN, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{2-6} alquenilo, o C_{2-6}

alquinilo.

63. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-59, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^{2a} es metilo o etilo.

64. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-63, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^3 es halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, y heterocicloalquilalquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

65. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-63, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^3 es H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, o C_{1-6} alquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^e)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, y $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

66. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-63, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^3 es H o C_{1-6} alquilo.

67. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-63, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^3 es C_{1-6} alquilo.

68. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-63, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^3 es metilo.

69. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-68, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H, halo, C_{1-6} alquilo, o C_{1-6} haloalquilo.

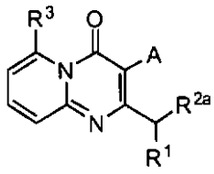
70. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-68, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^4, R^5, y R^6 son cada uno H.

71. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-68, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^4 es H.

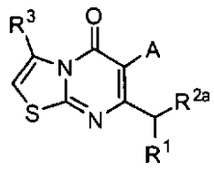
72. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-68, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^5 es H.

73. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-68, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE R^6 es H.

74. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-73, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula Ig o IIe:

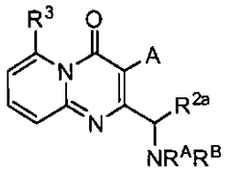


Ig

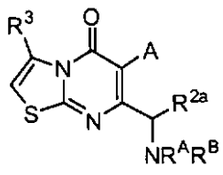


IIe.

75. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-74, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula Ih o IIf:

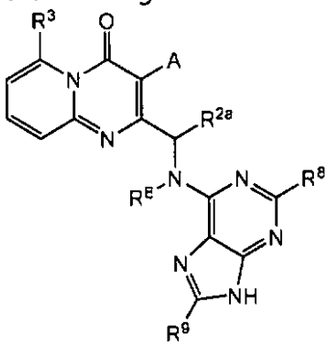


Ih

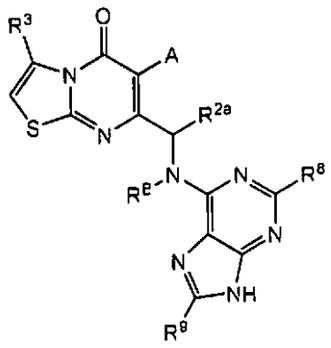


IIf.

76. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 33-75, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula Ii o IIg:



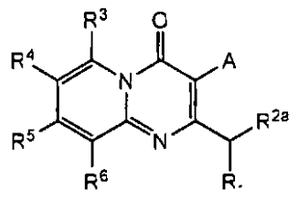
Ii



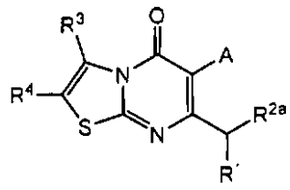
IIg

donde R^8 y R^9 se seleccionan en forma independiente entre H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, halo, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^f)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, y $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

77. El compuesto de la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula If o IId:



If



IId

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo; donde:

A es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, y OR^a;

R^1 es NR^AR^B o heteroarilo; donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, y OR^{a1};

R^{2a} es C_{1-6} alquilo;

R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, y C_{1-6} alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

R^A es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, CN, OR^{a1}, y $NR^{c1}R^{d1}$;

R^B es H;

cada R^a se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo;

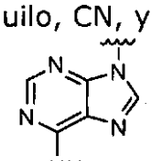
cada R^{a1}, R^{c1}, y R^{d1} se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo; y

cada R^{a3} se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2,

3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo.

78. El compuesto de la reivindicación 77, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, CARACTERIZADO PORQUE:

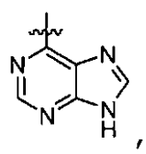
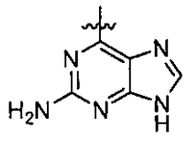
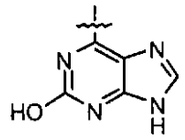
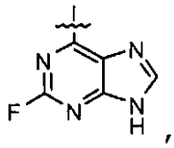
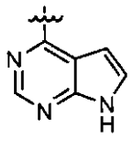
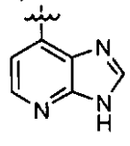
A es fenilo, heteroarilo de 5 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, CN, y OR^a;

R^1 es NR^AR^B o  ;

R^{2a} es C_{1-6} alquilo;

R^3, R^4, R^5, y R^6 se seleccionan en forma independiente entre H, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, y C_{1-6} alquilo; donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo;

R^A se selecciona entre:

 ,  ,  ,  ,  , y  ;

R^B es H;

cada R^a se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo; y

cada R^{a3} se selecciona en forma independiente entre H y C_{1-6} alquilo, donde dicho C_{1-6} alquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre halo.

79. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre:

2-[1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil]-6-metil-3-fenil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

6-metil-3-fenil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

3-(5-fluoropiridin-3-il)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

3-(3-fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

3-(3,5-difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

3-(2-fluoropiridin-3-il)-6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

6-metil-2-[1-(9H-purin-6-ilamino)propil]-3-(1H-pirazol-4-il)-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

3-metil-6-fenil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-3-metil-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona; y

3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-2-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona, o una sal aceptable farmacéuticamente de cualquier de las mencionadas precedentemente.

80. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre:

6-(3,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3,5-difluorofenil)-7-{1-[(2-fluoro-9H-purin-6-il)amino]etil}-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-piridin-4-il-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-(1,3-tiazol-2-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-6-(1,3-tiazol-4-il)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(4-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3,5-difluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3,5-difluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-fluorofenil)-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-fenil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-fluorofenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-fenil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

3-metil-6-(4-metilfenil)-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-clorofenil)-3-metil-

5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-clorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

7-{1-[(2-amino-9H-purin-6-il)amino]etil}-6-(2-clorofenil)-3-metil-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2-fluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2,3-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2-clorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(2,5-difluorofenil)-3-metil-7-[1-(9H-purin-6-ilamino)etil]-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona;

6-(3-Fluorofenil)-7-[(1*S*)-1-(3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-ilamino)etil]-

3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;

6-(3-Fluorofenil)-7-{(1*S*)-1-[(2-hidroxi-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-

3-metil-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;

6-(3-Fluorofenil)-7-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-3-(trifluorometil)-5*H*-[1,3]tiazolo[3,2-*a*]pirimidin-5-ona;

6-Metil-3-fenil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-metil-3-fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

6-Metil-3-(3-metilfenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-metil-3-(3-metilfenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(3-Clorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;

2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3-clorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(4-Clorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(4-clorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(2-Clorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(2-clorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(2-Fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(2-fluorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

4-{6-Metil-4-oxo-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il}benzonitrilo;

4-(2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)benzonitrilo;

6-Metil-3-(2-metilfenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

6-Metil-3-(4-metilfenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(3-Metoxifenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(2,5-Difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(3,4-Difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(3,5-Difluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(3-Fluorofenil)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3-fluorofenil)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(3,5-Difluorofenil)-6-etil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3,5-difluorofenil)-6-etil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

6-Etil-3-(4-fluorofenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(3,5-Difluorofenil)-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(3,5-difluorofenil)-

4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-(6-Cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-3-(6-cloro-5-metilpiridin-3-il)-6-metil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-ona;

3-{6-Metil-4-oxo-2-[1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il}benzonitrilo; y

3-(2-{1-[(2-Amino-9*H*-purin-6-il)amino]etil}-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-3-il)benzonitrilo;

o una sal aceptable farmacéuticamente de de cualquiera de los compuestos mecnionados precedentemente.

81. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto es (*S*)-7-(1-(9*H*-purin-6-ilamino)etil)-6-(3-fluorofenil)-3-metil-5*H*-tiazolo[3,2-a]pirimidin-5-ona; o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

82. Una composición CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-81, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

83. Un método para modular la actividad de una PI3K quinasa CARACTERIZADO PORQUE comprende poner en contacto la quinasa con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-81, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

84. El método de la reivindicación 83 CARACTERIZADO PORQUE la PI3K se selecciona entre el grupo que consiste en PI3KI, PI3Kϑ, PI3KK, y PI3KΛ.

85. El método de la reivindicación 83 CARACTERIZADO PORQUE dicha PI3K comprende una mutación.

86. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-85

CARACTERIZADO PORQUE dicha modulación es una inhibición.

87. El método de cualquiera de las reivindicaciones 83-85 CARACTERIZADO PORQUE dicho compuesto es un inhibidor selectivo de PI3KΛ respecto de uno o más de PI3KI, PI3Kϑ, y PI3KK.

88. Un método para tratar una enfermedad en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE dicha enfermedad está asociada con la expresión o actividad anormal de una PI3K quinasa, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-81, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

89. El método de la reivindicación 88 CARACTERIZADO PORQUE dicha enfermedad es osteoartritis, restenosis, ateroesclerosis, trastornos de los huesos, artritis, retinopatía diabética, psoriasis, hipertrofia prostática benigna, ateroesclerosis, inflamación, angiogénesis, pancreatitis, enfermedad renal, enfermedad inflamatoria del intestino, miastenia gravis, esclerosis múltiple, o síndrome de Sjoegren.

90. El método de la reivindicación 88 CARACTERIZADO PORQUE la PI3K se selecciona entre el grupo que consiste en PI3KI, PI3Kϑ, PI3KK, y PI3KΛ.

91. El método de la reivindicación 88 CARACTERIZADO PORQUE la PI3K es PI3KΛ.

92. El método de cualquiera de las reivindicaciones 88-91 CARACTERIZADO PORQUE se administra más de uno de dichos compuestos.

93. El método de la reivindicación 92 CARACTERIZADO PORQUE el compuesto se administra en combinación con un inhibidor de quinasa que inhibe a una quinasa diferente de una PI3K quinasa.

94. Un método para tratar una enfermedad de base inmune en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho

paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-81, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

95. El método de la reivindicación 94 CARACTERIZADO PORQUE dicha enfermedad de base inmune es artritis reumatoide, alergia, asma, glomerulonefritis, lupus, o una inflamación relacionada con cualquiera de las mencionadas anteriormente.

96. Un método para tratar cáncer en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-81, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

97. El método de la reivindicación 96 CARACTERIZADO PORQUE dicho cáncer es cáncer de mamas, de próstata, de colon, endometrial, del cerebro, de vejiga, de piel, de útero, de ovarios, de pulmón, pancreático, renal, gástrico, o hematológico.

98. El método de la reivindicación 97 CARACTERIZADO PORQUE dicho cáncer hematológico es leucemia mieloblástica aguda, leucemia mieloide crónica, o linfoma de células B.

99. Un método para tratar una enfermedad pulmonar en un paciente, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-81, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

100. El método de la reivindicación 99 CARACTERIZADO PORQUE dicha enfermedad pulmonar es lesión pulmonar aguda (ALI) o síndrome de angustia respiratoria en adultos (ARDS).

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-179464- -00000-0000

Fecha: 2011-12-27 17:20:12 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 345

ES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

☐	Indicación que 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 caso formato de descuento)
	Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art .33 Decisión 486/00, Circular Única**

1 ☒	Indicación que se solicita una PCT
77 ☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capitulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
300 ☒	Dibujos de ser estos pertinentes.
2 ☒	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 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 grafica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
	Completa ☐ Incompleta ☐