

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 800 339**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2017 PCT/US2017/039418**
87 Fecha y número de publicación internacional: **04.01.2018 WO18005435**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2017 E 17735754 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3478674**

54 Título: **4,6-diaminoquinazolininas como moduladores de cuna y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

30.06.2016 US 201662356926 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.12.2020

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BALAN, GAYATRI;
CHOU, CHIEN-HUNG;
KIM, MUSONG;
KIRSCHBERG, THORSTEN A.;
LINK, JOHN O.;
PHILLIPS, GARY;
SAITO, ROLAND D.;
SQUIRES, NEIL H.;
TAYLOR, JAMES G.;
WATKINS, WILLIAM J. y
WRIGHT, NATHAN E.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 800 339 T3

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

DESCRIPCIÓN

4,6-diaminoquinazolininas como moduladores de cuna y métodos de uso de los mismos

5 **Campo**

La presente divulgación se refiere generalmente a moduladores de Cot (cáncer de tiroides de Osaka) y a métodos de uso y fabricación de los mismos.

10 **Antecedentes**

La proteína Cot (cáncer de tiroides de Osaka) es una serina/treonina quinasa que es miembro de la familia MAP quinasa quinasa quinasa (MAP3K). También se conoce como "Tpl2" (locus de progresión tumoral), "MAP3K8" (proteína activada por mitógeno quinasa quinasa quinasa 8) o "EST" (transformante de sarcoma de Ewing). Cot se identificó por su actividad transformadora oncogénica en las células y se ha demostrado que regula las vías oncogénicas e inflamatorias.

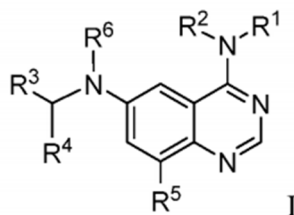
Se sabe que Cot está corriente arriba en la vía MEK-ERK y es esencial para la producción del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) inducida por LPS. Se ha demostrado que Cot participa en la producción y señalización de TNF α . TNF α es una citocina proinflamatoria y juega un papel importante en las enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple (EM), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la diabetes, la sepsis, la psoriasis, la expresión de TNF α mal regulada y el rechazo del injerto.

Los agentes y métodos que modulan la expresión o actividad de Cot, por lo tanto, pueden ser útiles para prevenir o tratar tales enfermedades.

Resumen

La presente divulgación proporciona compuestos que modulan la expresión o actividad de Cot. La divulgación también proporciona composiciones, que incluyen composiciones farmacéuticas, kits que incluyen los compuestos y métodos para usar (o administrar) y hacer los compuestos. Los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por Cot. La divulgación también proporciona compuestos para su uso en terapia. La divulgación proporciona además compuestos para usar en un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección mediada por Cot. Además, la divulgación proporciona usos de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que está mediada por (o mediada, al menos en parte, por) Cot.

En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



en donde

R¹ es C₁₋₉ alquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, o C₆₋₁₀ arilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₃₋₅ cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y C₆₋₁₀ arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z¹;

R² es hidrógeno, -C(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, o C₁₋₉ alquilo;

R³ es heterociclilo o heteroarilo; en donde cada heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z³;

R⁴ es arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada arilo, heterociclilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁴;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, -OR⁷, -N(R⁸)(R⁹), -S(O)-R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -OC(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -OC(O)O-R⁷, -OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)(R⁷), C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₉ alquiltio, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₁₋₉ alquiltio, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo,

heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z^5 ;

R^6 es hidrógeno, $-C(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-5} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z^6 ;

cada R^7 es independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z ;

R^8 y R^9 en cada aparición son independientemente hidrógeno, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)O-R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z^8 ;

R^{10} y R^{11} en cada aparición son independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo, donde cada C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z^{1b} ;

cada Z^1 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 y Z^8 es independientemente hidrógeno, oxo, halo, $-NO_2$, $-N_3$, ciano, tioxo, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-15} cicloalquilo, C_{1-8} haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-O-C(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OP(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-(CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2))$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ o $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$; en donde cualquier alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1a} ;

cada Z^{1a} es independientemente oxo, halo, tioxo, $-NO_2$, ciano, $-N_3$, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-15} cicloalquilo, C_{1-8} haloalquilo, C_{1-8} hidroalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-OR^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-C(O)N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ o $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$; en donde cualquier alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde cualquier alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ;

R^{13} y R^{14} en cada aparición son cada uno independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde cualquier alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} , o R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, en donde dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente oxo, tioxo, hidroxi, halo, $-NO_2$, $-N_3$, ciano, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-15} cicloalquilo, C_{1-8} haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-O(C_{2-6}$ alqueno), $-O(C_{2-6}$ alquino), $-O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-O(arilo)$, $-O(heteroarilo)$, $-O(heterociclilo)$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ alquilo), $-NH(C_{2-6}$ alqueno), $-NH(C_{2-6}$ alquino), $-NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NH(arilo)$, $-NH(heteroarilo)$, $-NH(heterociclilo)$, $-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-N(C_{2-6}$ alqueno) $_2$, $-N(C_{2-6}$ alquino) $_2$, $-N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-N(C_{1-8}$ haloalquilo) $_2$, $-N(arilo)_2$, $-N(heteroarilo)_2$, $-N(heterociclilo)_2$, $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{3-15} cicloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{2-6} alqueno), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{2-6} alquino), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{3-15} cicloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{1-8} haloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(arilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(heteroarilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(heterociclilo), $-C(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)(C_{2-6}$ alqueno), $-C(O)(C_{2-6}$ alquino), $-C(O)(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)(arilo)$, $-C(O)(heteroarilo)$, $-C(O)(heterociclilo)$, $-C(O)O(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)O(C_{2-6}$ alqueno), $-C(O)O(C_{2-6}$ alquino), $-C(O)O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)O(arilo)$, $-C(O)O(heteroarilo)$, $-C(O)O(heterociclilo)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alqueno), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alquino), $-C(O)NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)NH(arilo)$, $-C(O)NH(heteroarilo)$, $-C(O)NH(heterociclilo)$, $-C(O)N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ alqueno) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ alquino) $_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ haloalquilo) $_2$, $-C(O)N(arilo)_2$, $-C(O)N(heteroarilo)_2$, $-C(O)N(heterociclilo)_2$, $-$

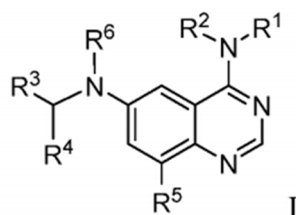
NHC(O)(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)(C₂₋₆ alquino), -NHC(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)O(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)O(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)O(C₂₋₆ alquino), -NHC(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)NH(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)NH(C₂₋₆ alquino), -NHC(O)NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heterociclilo), -SH, -S(C₁₋₉ alquilo), -S(C₂₋₆ alqueno), -S(C₂₋₆ alquino), -S(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(C₁₋₈ haloalquilo), -S(arilo), -S(heteroarilo), -S(heterociclilo), -NHS(O)(C₁₋₉ alquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(S(O)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)N(C₁₋₉ alquilo)₂, -S(O)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(NH)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(C₂₋₆ alqueno), -S(O)(C₂₋₆ alquino), -S(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)(arilo), -S(O)(heteroarilo), -S(O)(heterociclilo), -S(O)₂(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂(C₂₋₆ alqueno), -S(O)₂(C₂₋₆ alquino), -S(O)₂(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)₂(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(C₁₋₉ alquilo), o -S(O)₂N(C₁₋₉ alquilo)₂;

en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro halo, C₁₋₉ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₉ alquilo), -NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(heterociclilo), -N(C₁₋₉ alquilo)₂, -N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -NHC(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)O(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)O(C₂₋₆ alquino), -NHC(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(NH)(C₁₋₉ alquilo), S(O)₂(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)₂(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂N(C₁₋₉ alquilo)₂, -O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -O(C₁₋₈ haloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), -O(heterociclilo), o -O(C₁₋₉ alquilo);

m es 0, 1 o 2;

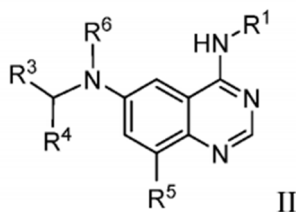
o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado de los mismos.

En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



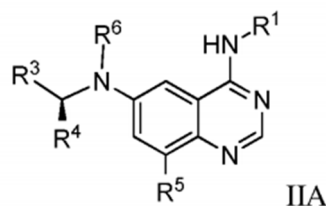
en donde R¹ es C₁₋₉ alquilo o C₃₋₁₅ cicloalquilo; cada C₁₋₉ alquilo y C₃₋₁₅ cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z¹; y en donde Z¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en el presente documento.

En ciertos aspectos, se proporcionan compuestos de Fórmula II:



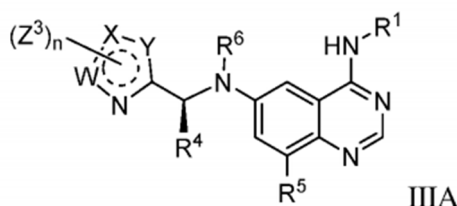
en donde R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen aquí.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de Fórmula IIA:



en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen aquí.

En otro aspecto más, se proporcionan compuestos de Fórmula IIIA:



en donde R^1 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen aquí,

W, X e Y son cada uno independientemente N o C;

n es 1, 2 o 3;

cada Z^3 es independientemente hidrógeno, oxo, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, ciano, tioxo, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{1-8} haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2(\text{R}^{14})^+$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{R}^{12})(\text{N}(\text{R}^{12})_2)$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})^3$, $-\text{S}-\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$;

en donde cualquier alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1a} ;

cada Z^{1a} es independientemente oxo, halo, tioxo, $-\text{NO}_2$, ciano, $-\text{N}_3$, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{1-8} haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2(\text{R}^{14})^+$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})^3$, $-\text{S}-\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$;

en donde cualquier alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en donde cualquier alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ;

R^{13} y R^{14} en cada aparición son cada uno independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde cualquier alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} , o R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, en donde dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ; y

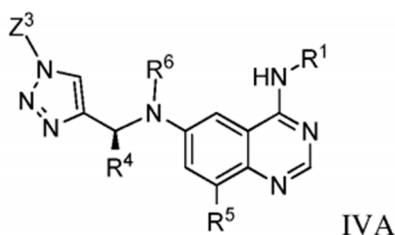
cada Z^{1b} es independientemente oxo, tioxo, hidroxilo, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, ciano, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinoilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{1-8} haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{O}(\text{C}_{1-9} \text{ alquilo})$, $-\text{O}(\text{C}_{2-6} \text{ alquenoilo})$, $-\text{O}(\text{C}_{2-6} \text{ alquinoilo})$, $-\text{O}(\text{C}_{3-15} \text{ cicloalquilo})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-8} \text{ haloalquilo})$, $-\text{O}(\text{arilo})$, $-\text{O}(\text{heteroarilo})$, $-\text{O}(\text{heterociclilo})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-9} \text{ alquilo})$, $-\text{NH}(\text{C}_{2-6} \text{ alquenoilo})$, $-\text{NH}(\text{C}_{2-6} \text{ alquinoilo})$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-15} \text{ cicloalquilo})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-8} \text{ haloalquilo})$, $-\text{NH}(\text{arilo})$, $-\text{NH}(\text{heteroarilo})$, $-\text{NH}(\text{heterociclilo})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9} \text{ alquilo})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-15} \text{ cicloalquilo})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{2-6} \text{ alquenoilo})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{2-6} \text{ alquinoilo})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-15} \text{ cicloalquilo})_2$, -

N(C₁₋₈ haloalquilo)₂, -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, -N(heterociclilo)₂, -N(C₁₋₉ alquilo)(C₁₋₅ cicloalquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₂₋₆ alqueno), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₂₋₆ alqueno), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₁₋₈ haloalquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(arilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(heteroarilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(heterociclilo), -C(O)(C₁₋₉ alquilo), -C(O)(C₂₋₆ alqueno), -C(O)(C₂₋₆ alqueno), -C(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -C(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo), -C(O)(heterociclilo), -C(O)O(C₁₋₉ alquilo), -C(O)O(C₂₋₆ alqueno), -C(O)O(C₂₋₆ alqueno), -C(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -C(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(heterociclilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -C(O)NH(C₂₋₆ alqueno), -C(O)NH(C₂₋₆ alqueno), -C(O)NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -C(O)NH(C₁₋₈ haloalquilo), -C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), -C(O)NH(heterociclilo), -C(O)N(C₁₋₉ alquilo)₂, -C(O)N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -C(O)N(C₂₋₆ alqueno)₂, -C(O)N(C₂₋₆ alqueno)₂, -C(O)N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -C(O)N(C₁₋₈ haloalquilo)₂, -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N(heteroarilo)₂, -C(O)N(heterociclilo)₂, -NHC(O)(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)O(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)O(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)O(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)NH(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)NH(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heterociclilo), -SH, -S(C₁₋₉ alquilo), -S(C₂₋₆ alqueno), -S(C₂₋₆ alqueno), -S(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(C₁₋₈ haloalquilo), -S(arilo), -S(heteroarilo), -S(heterociclilo), -NHS(O)(C₁₋₉ alquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(S(O)(C₁₋₉ alquilo)), -S(O)N(C₁₋₉ alquilo)₂, -S(O)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(NH)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(C₂₋₆ alqueno), -S(O)(C₂₋₆ alqueno), -S(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)(arilo), -S(O)(heteroarilo), -S(O)(heterociclilo), -S(O)₂(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂(C₂₋₆ alqueno), -S(O)₂(C₂₋₆ alqueno), -S(O)₂(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)₂(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(C₁₋₉ alquilo), o -S(O)₂N(C₁₋₉ alquilo)₂;

en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro halo, C₁₋₉ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₉ alquilo), -NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(heterociclilo), -N(C₁₋₉ alquilo)₂, -N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -NHC(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)O(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)O(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(NH)(C₁₋₉ alquilo), S(O)₂(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)₂(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂N(C₁₋₉ alquilo)₂, -O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -O(C₁₋₈ haloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), -O(heterociclilo), o -O(C₁₋₉ alquilo);

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula IVA:



en donde Z³, R¹, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen aquí.

Algunas realizaciones proporcionan un método para usar (o administrar) los compuestos de Fórmula I, o Fórmula(s) adicional(es) descrit(as) en su totalidad, en el tratamiento de una enfermedad o afección en un mamífero, particularmente un ser humano, que es susceptible de tratamiento por un modulador Cot.

En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la divulgación (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I o Fórmulas adicionales descritas a lo largo), y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada

Definiciones y parámetros generales

La siguiente descripción establece métodos ejemplares, parámetros y similares. Sin embargo, debe reconocerse que dicha descripción no pretende ser una limitación del alcance de la presente descripción, sino que se proporciona como una descripción de realizaciones ejemplares.

Como se usa en la presente especificación, las siguientes palabras, frases y símbolos generalmente tienen el significado que se establece a continuación, excepto en la medida en que el contexto en donde se usan indique lo contrario.

- 5 Se utiliza un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-C(O)NH_2$ está unido a través del átomo de carbono. Un guión al frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; Los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada dibujada a través de una línea en una estructura indica un punto de unión de un grupo. A menos que se requiera química o estructuralmente, no se indica ni implica direccionalidad en el orden en que se escribe o nombra un grupo químico.

El prefijo "C_{u-v}" indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "C₁₋₆ alquilo" indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

- 15 La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro per se. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada + 10%. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada + 5%. En ciertas otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada + 1%. Además, el término "acerca de X" incluye la descripción de "X". Además, las formas singulares "un" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, p. ej., la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

- 25 "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado no ramificado o ramificado. Como se usa en la presente memoria, alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono (es decir, C₁₋₂₀ alquilo), de 1 a 8 átomos de carbono (es decir, C₁₋₈ alquilo), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, C₁₋₆ alquilo), o 1 a 4 átomos de carbono (es decir, C₁₋₄ alquilo). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, y 3-metilpentilo. Cuando un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra por nombre químico o se identifica por fórmula molecular, todos los isómeros posicionales que tienen ese número de carbonos pueden estar abarcados; así, p. ej., "butilo" incluye n-butilo (es decir, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-butilo (es decir, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), isobutilo (es decir, $-CH_2CH(CH_3)_2$) y terc-butilo (es decir, $-C(CH_3)_3$); y "propilo" incluye n-propilo (es decir, $(CH_2)_2CH_3$) e isopropilo (es decir $-CH(CH_3)_2$).

- 35 "Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene enlace doble al menos un carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C₂₋₂₀ alquenilo), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂₋₈ alquenilo), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂₋₆ alquenilo), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C₂₋₄ alquenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

- 40 "Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene de triple al menos un enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, C₂₋₂₀ alquinilo), de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, C₂₋₈ alquinilo), 2 a 6 átomos de carbono (es decir, C₂₋₆ alquinilo), o 2 a 4 átomos de carbono (es decir, C₂₋₄ alquinilo). El término "alquinilo" también incluye aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

- 45 "Alcoxi" se refiere al grupo "alquilo-O-". Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

"Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno.

- 50 "Alquiltio" se refiere al grupo "alquilo-S-".

"Acilo" se refiere a un grupo $-C(O)R$, en donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Los ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo y benzoilo.

- 55 "Amido" se refiere tanto a un grupo "C-amido" que se refiere al grupo $-C(O)NR^yR^z$ como a un grupo "N-amido" que se refiere al grupo $-NR^yC(O)R^z$, en donde R^yR^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

- 60 "Amino" se refiere al grupo $-NR^yR^z$ en donde R^yR^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Amidino" se refiere a $-C(NH)(NH_2)$.

- 65 "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples

anillos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) que incluyen sistemas fusionados. Como se usa en el presente documento, el arilo tiene de 6 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₆₋₂₀ arilo), de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₆₋₁₂ arilo) o de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₆₋₁₀ arilo). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. Sin embargo, el arilo no abarca ni se solapa de ninguna manera con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heterociclilo, el sistema de anillo resultante es heterociclilo.

"Azido" se refiere a -N₃.

"Carbamilo" se refiere tanto a un grupo "O-carbamilo" que se refiere al grupo -O-C(O)NR^yR^z como a un grupo "N-carbamilo" que se refiere al grupo -NR^yC(O)OR^z, en donde R^y y R^z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, haloalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

"Carboxilo" se refiere a -C(O)OH.

"Éster de carboxilo" se refiere tanto a -O-C(O)R como a -C(O)OR, en donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

"Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un anillo único o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro. El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalqueno (es decir, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace). Como se utiliza aquí, cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de anillo de carbono (es decir, C₃₋₂₀ cicloalquilo), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₁₂ cicloalquilo), 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₁₀ cicloalquilo), 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₈ cicloalquilo), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₆ cicloalquilo). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Guanidino" se refiere a -NHC(NH)(NH₂).

"Hidrazino" se refiere a -NHNH₂.

"Imino" se refiere a un grupo -C(NR)R, en donde cada R es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

"Halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo está sustituido con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él utilizando un prefijo correspondiente al número de restos halógenos unidos. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen difluorometilo (-CHF₂) y trifluorometilo (-CF₃).

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan cada uno independientemente con el mismo o diferente grupo heteroatómico. El término "heteroalquilo" incluye una cadena saturada no ramificada o ramificada que tiene carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden ser reemplazados independientemente con el mismo o diferente grupo heteroatómico. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no están limitados a, -NR-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y similares, donde R es H, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen -O-CH³, -CH₂OCH³, -SCH³, -CH₂SCH³, -NRCH³ y -CH₂NRCH³, donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Como se usa en el presente documento, heteroalquilo incluye de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono; y 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene un solo anillo, múltiples anillos o múltiples anillos condensados, con uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el heteroarilo incluye de 1 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₁₋₂₀ heteroarilo), de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₁₂ heteroarilo) o de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₈ heteroarilo); y 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 heteroátomo en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirimidinilo, purinilo, piridilo, piridazinilo, benzotiazolilo y pirazolilo. Los ejemplos de los anillos heteroarilo condensados incluyen, pero no se limitan a, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo,

isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo e imidazo[1,5-a]piridinilo, donde el heteroarilo puede estar vinculado a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado. Cualquier anillo aromático, que tenga uno o varios anillos fusionados, que contenga al menos un heteroátomo, se considera un heteroarilo independientemente de la unión al resto de la molécula (es decir, a través de cualquiera de los anillos fusionados). El heteroarilo no abarca ni se solapa con el arilo como se definió anteriormente.

"Heterociclilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o insaturado, con uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "heterociclilo" incluye grupos heterocicloalqueno (es decir, el grupo heterociclilo que tiene al menos un doble enlace), grupos heterociclilo puenteados, grupos heterociclilo condensados y grupos espiro-heterociclilo. Un heterociclilo puede ser un solo anillo o múltiples anillos en donde los múltiples anillos pueden estar fusionados, puenteados o espiro. Cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo se considera un heterociclilo, independientemente de la unión (es decir, puede unirse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo). Además, el término heterociclilo pretende abarcar cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo, cuyo anillo que puede fusionarse con un anillo arilo o heteroarilo, independientemente de la unión al resto de la molécula. Como se usa en el presente documento, heterociclilo tiene 2 a 20 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₂₋₂₀ heterociclilo), de 2 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₂₋₁₂ heterociclilo), de 2 a 10 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₂₋₁₀ heterociclilo), 2 a 8 átomos de anillo de carbono (es decir, C₂₋₈ heterociclilo), 3 a 12 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₁₂ heterociclilo), de 3 a 8 átomos de carbono anulares (es decir, C₃₋₈ heterociclilo), o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (es decir, C₃₋₆ heterociclilo); que tienen 1 a 5 heteroátomos en el anillo, 1 a 4 heteroátomos en el anillo, 1 a 3 heteroátomos en el anillo, 1 a 2 heteroátomos en el anillo o 1 heteroátomo en el anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, azufre u oxígeno, y opcionalmente uno o más grupos oxo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxetanilo, dioxolanilo, azetidino y morfolinilo. Como se usa aquí, el término "puente-heterociclilo" se refiere a un resto cíclico de cuatro a diez miembros conectado en dos átomos no adyacentes del heterociclilo con uno o más (por ejemplo, 1 o 2) restos cíclicos de cuatro a diez miembros que tienen al menos un heteroátomo donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el heterociclilo con puente incluye sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos. También utilizado aquí, el término "espiro-heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo en donde un heterociclilo de tres a diez miembros tiene uno o más anillos adicionales, en donde el uno o más anillos adicionales es cicloalquilo de tres a diez miembros o tres a diez miembros de heterociclilo, donde un solo átomo del uno o más anillos adicionales es también un átomo del heterociclilo de tres a diez miembros. Los ejemplos de los anillos de espiro-heterociclilo incluyen sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, tales como 2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3,4]octanilo y 6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptanilo. Los ejemplos de los anillos de heterociclilo condensado incluyen, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, indolinilo e isoindolinilo (por ejemplo, 2-metilisoquinolina-1(2H)-ona), donde el heterociclilo puede unirse a través de cualquier anillo del sistema fusionado.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Oxo" se refiere al grupo (=O) o (O).

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

"Sulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R, donde R es alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluenosulfonilo.

"Alquilsulfonilo" se refiere al grupo -S(O)₂R, donde R es alquilo.

"Alquilsulfino" se refiere al grupo -S(O)R, donde R es alquilo.

"Tiocianato" -SCN.

"Tiol" se refiere al grupo -SR, donde R es alquilo, haloalquilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo.

"Tioxo" o "tiona" se refieren al grupo (= S) o (S).

Se pueden usar ciertos nombres químicos alternativos comúnmente utilizados. Por ejemplo, un grupo divalente tal como un grupo "alquilo" divalente, un grupo "arilo" divalente, etc., también puede denominarse un grupo "alquilenilo" o un grupo "arilenilo", un grupo "arileno" o un grupo "arilenilo", respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando las combinaciones de grupos se denominan en el presente documento como un resto, *p. ej.*, arilalquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual el resto se une al resto de la molécula.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a uno cualquiera o más átomos de hidrógeno

en el átomo o grupo designado que puede ser reemplazado o no por un resto distinto de hidrógeno.

Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con los tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, un experto en la técnica entiende que los compuestos comprenden tautómeros de amida y ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

Cualquier fórmula o estructura dada aquí, también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción, *p. ej.*, aquellos en los que se incorporan los isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de pacientes.

La descripción también incluye "análogos deuterados" de compuestos de Fórmula I en donde de 1 a n hidrógenos unidos a un átomo de carbono es/son reemplazados por deuterio, en donde n es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos exhiben una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto de Fórmula I cuando se administra a un mamífero, particularmente a un humano. Ver, *p. ej.*, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la descripción pueden tener propiedades mejoradas de DMPK (metabolismo del fármaco y farmacocinética), relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, *p. ej.*, una vida media *in vivo* aumentada, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F puede ser útil para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente en el compuesto de Fórmula I.

La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) está destinado a representar el deuterio.

En muchos casos, los compuestos de esta descripción son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

También se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, formas tautoméricas, polimorfos y profármacos de los compuestos descritos en el presente documento. "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refieren a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que es adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto dado, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Las "sales farmacéuticamente aceptables" o las "sales fisiológicamente aceptables" incluyen, *p. ej.*, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido de compuestos

base. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Igualmente, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilo aminas (es decir, NH_2 (alquilo)), aminas de dialquilo (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo})_2$), aminas de trialquilo (es decir, $\text{N}(\text{alquilo})^3$), aminas de alquilo sustituidas (es decir, NH_2 (alquilo sustituido)), di(alquilo sustituido)aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquilo sustituido})_2$), tri(alquilo sustituido)aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquilo sustituido})^3$), alquenilaminas (es decir, NH_2 (alquenilo)), dialquenilaminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquenilo})_2$), trialquenilaminas (es decir, $\text{N}(\text{alquenilo})^3$), alquenilaminas sustituidas (es decir, NH_2 (alquenilo sustituido)), di(alquenilo sustituido)aminas (es decir, $\text{HN}(\text{alquenilo sustituido})_2$), tri(alquenilo sustituido)aminas (es decir, $\text{N}(\text{alquenilo sustituido})^3$), mono-, di- o tricloalquilaminas (es decir, NH_2 (cicloalquilo), $\text{HN}(\text{cicloalquilo})_2$, $\text{N}(\text{cicloalquilo})^3$), mono-, di- o triarilaminas (es decir, NH_2 (arilo), $\text{HN}(\text{arilo})_2$, $\text{N}(\text{arilo})^3$), o aminas mixtas, etc. Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilo amina, dietilamina, tri(iso-propilo)amina, tri(n-propilo)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

El término "sustituido" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplaza con uno o más sustituyentes distintos del hidrógeno, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado. El uno o más sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, acilo, amino, amido, amidino, arilo, azido, carbamoilo, carboxilo, éster carboxílico, ciano, guanidino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, hidrazina, imino, oxo, nitro, alquilsulfinilo, ácido sulfónico, alquilsulfonilo, tiocianato, tiol, tiona o combinaciones de los mismos. Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales añadidos hasta el infinito (por ejemplo, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que está sustituido en sí mismo con un grupo arilo sustituido, que está sustituido adicionalmente por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) no están destinados a ser incluidos en este documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en este documento es tres. Por ejemplo, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos están limitadas a (arilo sustituido)arilo sustituido) arilo sustituido. De forma similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor o heteroarilo que tienen dos átomos de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos por el experto en la materia. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos aquí. A menos que se especifique lo contrario, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, cualquier sustituyente del grupo no está sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes que incluyen hidroxilo, halo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo. En otras realizaciones, el uno o más sustituyentes pueden estar sustituidos adicionalmente con halo, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido. En otras realizaciones, los sustituyentes pueden estar además sustituidos con halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales no está sustituido.

Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. También se proporcionan solvatos de sales de los compuestos descritos en el presente documento. También se proporcionan hidratos de los compuestos descritos en el presente documento.

Lista de abreviaturas y acrónimos

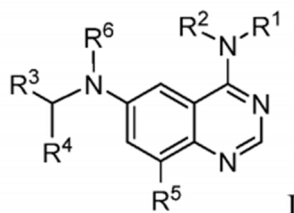
Abreviatura	Significado
C	Grados Celsius
Ac	Acetilo
aq.	Acuoso
ATP	Trifosfato de adenosina
br	Ancho

	BSA	Albúmina de suero bovino
	Cbz	Carboxibencilo
	DQO	Ciclooctadieno
	EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
5	Cot	Cáncer de tiroides de Osaka
	d	Doblete
	DCE	Dicloroetano
	DCM	Diclorometano
	dd	Doblete de dobletes
10	DIEA	Diisopropiletilamina
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	dt	doblete- triplete
	DTT	Ditiotreitol
15	CE ₅₀	La concentración efectiva media máxima
	EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
	eq	Equivalentes
	ES/MS	Espectrometría de masa con electrospray
	Et	Etilo
20	FBS	Suero bovino fetal
	g	Gramos
	HEPES	Ácido 2-[4-(2-hidroxietilo) piperazina-1-ilo]etanosulfónico
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	hrs	Horas
25	Hz	Hertz
	EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
	i-pr	Isopropilo
	J	Constante de acoplamiento (MHz)
	Kg/kg	Kilogramo
30	LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LPS	Lipopolisacárido
	M	Molar
	m	Multiplete
	M+	Pico de masa
35	M+H+	Pico de masa más hidrógeno
	Me	Metilo
	mg	Miligramos
	MHz	Megahercios
	ml/mL	Mililitro
40	mM	Milimolar
	mmol	Milimol
	MOPS	Ácido 3-Morfolinopropano-1-sulfónico
	MS	Espectroscopía de masas
	Ms	Mesilo
45	nBu/Bu	Butilo
	nL	Nanolitro
	nm	Nanómetro
	RM	Resonancia magnética nuclear
	NMP	N-metilpirrolidinona
50	NP-40	Fenoxipolietoxietanol de nonilo
	Pd-C/ Pd/C	Paladio sobre carbono
	Pg	Pictograma
	Ph	Fenilo
	Q	Cuarteto
55	q.s.	Cantidad suficiente para lograr una función establecida
	RP	Fase inversa
	RPMI	Medio del Roswell Park Memorial Institute
	Ta	Temperatura ambiente
	s	Singlete
60	sat.	Saturado
	t	Triplete
	TEA	Trietanolamina
	Tf	Trifluorometanosulfonilo
	TFA	Ácido trifluoroacético
65	THF	Tetrahidrofurano

Tp12	Locus 2 de progresión tumoral
TR-FRET	Transferencia de energía de fluorescencia resuelta en el tiempo
δ	Desplazamiento químico (ppm)
$\mu\text{L}/\mu\text{l}$	Microlitro
μM	Micromolar

Compuestos

Aquí se proporcionan compuestos que funcionan como moduladores de Cot. En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene estructura de Fórmula I:



en donde

R¹ es C₁₋₉ alquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, o C₆₋₁₀ arilo; donde cada C₁₋₉ alquilo, C₃₋₅ cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y C₆₋₁₀ arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro Z¹:

R² es hidrógeno, -C(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, o C₁₋₉ alquilo;

R³ es heterociclilo o heteroarilo; en donde cada heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z:

R⁴ es arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada arilo, heterociclilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁴.

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, -OR⁷, -N(R⁸)(R⁹), -S(O)-R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -OC(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -OC(O)O-R⁷, -OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)(R⁷), C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₁₋₉ alquiltio, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo; donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₁₋₉ alquiltio, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁵:

R⁶ es hidrógeno, -C(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquénilo, C₂₋₆ alquínilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquénilo, C₂₋₆ alquínilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterocíclico y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁶;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterocicilo, o heteroarilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterocicilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z;

R⁸ y R⁹ en cada aparición son independientemente hidrógeno, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)-R¹⁰, -C(O)O-R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterocicilo, o heteroarilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₅ cicloalquilo, arilo, heterocicilo, o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z;

R¹⁰ y R¹¹ en cada aparición son independientemente hidrógeno, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquilino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo, en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquilino, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z^{1b}.

cada Z¹, Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ y Z⁸ es independientemente hidrógeno, oxo, halo, -NO₂, -N₃, ciano, tioxo, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₁₋₈ haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicilo, -OR¹², -C(O)-R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)C(O)-R¹², -N(R¹²)C(O)O-R¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -NR¹²S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴), -NR¹²S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -P(O)(OR¹²)₂, -OP(O)(OR¹²)₂, -CH₂P(O)(OR¹²)₂, -OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -C(O)OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)(OR¹²), -OP(O)(R¹²)(OR¹²), -CH₂P(O)(N(R¹²)(OR¹²)), -OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -P(O)(N(R¹²)₂), -OP(O)(N(R¹²)₂), -CH₂P(O)(N(R¹²)₂), -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂), -P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OP(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -

CH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OP(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -CH₂P(O)(N(R¹²)₂), -OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² o -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴); en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1a};

cada Z^{1a} es independientemente oxo, halo, tioxo, -NO₂, ciano, -N₃, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₁₋₈ haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-R¹², -C(O)R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)-C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)O(R¹²), -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -N(R¹²)S(O)₂-N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² o -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴); en donde cualquier alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b};

cada R¹² es independientemente hidrógeno, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b};

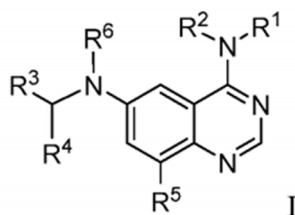
R¹³ y R¹⁴ en cada aparición son cada uno independientemente hidrógeno, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b}, o R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, en donde dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b};

cada Z^{1b} es independientemente oxo, tioxo, hidroxilo, halo, -NO₂, -N₃, ciano, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₁₋₈ haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O(C₁₋₉ alquilo), -O(C₂₋₆ alquenilo), -O(C₂₋₆ alquinilo), -O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -O(C₁₋₈ haloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), -O(heterociclilo), -NH₂, -NH(C₁₋₉ alquilo), -NH(C₂₋₆ alquenilo), -NH(C₂₋₆ alquinilo), -NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(heterociclilo), -N(C₁₋₉ alquilo)₂, -N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -N(C₂₋₆ alquenilo)₂, -N(C₂₋₆ alquinilo)₂, -N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -N(C₁₋₈ haloalquilo)₂, -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, -N(heterociclilo)₂, -N(C₁₋₉ alquilo)(C₁₋₅ cicloalquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₂₋₆ alquenilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₂₋₆ alquinilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₁₋₈ haloalquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(arilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(heteroarilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(heterociclilo), -C(O)(C₁₋₉ alquilo), -C(O)(C₂₋₆ alquenilo), -C(O)(C₂₋₆ alquinilo), -C(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -C(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo), -C(O)(heterociclilo), -C(O)O(C₁₋₉ alquilo), -C(O)O(C₂₋₆ alquenilo), -C(O)O(C₂₋₆ alquinilo), -C(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -C(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(heterociclilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -C(O)NH(C₂₋₆ alquenilo), -C(O)NH(C₂₋₆ alquinilo), -C(O)NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -C(O)NH(C₁₋₈ haloalquilo), -C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), -C(O)NH(heterociclilo), -C(O)N(C₁₋₉ alquilo)₂, -C(O)N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -C(O)N(C₂₋₆ alquenilo)₂, -C(O)N(C₂₋₆ alquinilo)₂, -C(O)N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -C(O)N(C₁₋₈ haloalquilo)₂, -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N(heteroarilo)₂, -C(O)N(heterociclilo)₂, -NHC(O)(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)(C₂₋₆ alquenilo), -NHC(O)(C₂₋₆ alquinilo), -NHC(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)O(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)O(C₂₋₆ alquenilo), -NHC(O)O(C₂₋₆ alquinilo), -NHC(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)NH(C₂₋₆ alquenilo), -NHC(O)NH(C₂₋₆ alquinilo), -NHC(O)NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heterociclilo), -SH, -S(C₁₋₉ alquilo), -S(C₂₋₆ alquenilo), -S(C₂₋₆ alquinilo), -S(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(C₁₋₈ haloalquilo), -S(arilo), -S(heteroarilo), -S(heterociclilo), -NHS(O)(C₁₋₉ alquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(S(O)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)N(C₁₋₉ alquilo)₂, -S(O)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(NH)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(C₂₋₆ alquenilo), -S(O)(C₂₋₆ alquinilo), -S(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)(arilo), -S(O)(heteroarilo), -S(O)(heterociclilo), -S(O)₂(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂(C₂₋₆ alquenilo), -S(O)₂(C₂₋₆ alquinilo), -S(O)₂(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)₂(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(C₁₋₉ alquilo), o -S(O)₂N(C₁₋₉ alquilo)₂; en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro halo, C₁₋₉ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₉ alquilo), -NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(heterociclilo), -N(C₁₋₉ alquilo)₂, -N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -NHC(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)O(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)O(C₂₋₆ alquinilo), -NHC(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(NH)(C₁₋₉ alquilo), S(O)₂(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)₂(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂N(C₁₋₉ alquilo)₂, -O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -O(C₁₋₈ haloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), -O(heterociclilo), o -O(C₁₋₉ alquilo);

m es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado de los mismos.

En un aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I:



en donde

R¹ es C₁₋₉ alquilo o C₃₋₁₅ cicloalquilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo y C₃₋₁₅ cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z¹; R² es hidrógeno, -C(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, o C₁₋₉ alquilo;

R³ es heterociclilo o heteroarilo; en donde cada heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z³;

R⁴ es arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada arilo, heterociclilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁴;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, -OR⁷, -N(R⁸)(R⁹), -S(O)-R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -OC(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -OC(O)O-R⁷, -OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)(R⁷), C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₉ alquiltio, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo; donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₉ alquiltio, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁵;

R⁶ es hidrógeno, -C(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁶;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁷;

R⁸ y R⁹ en cada aparición son independientemente hidrógeno, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)-R¹⁰, -C(O)O-R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z;

R¹⁰ y R¹¹ en cada aparición son independientemente hidrógeno, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo, donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z^{1b};

cada Z¹, Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ y Z⁸ es independientemente hidrógeno, oxo, halo, -NO₂, -N₃, ciano, tioxo, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₁₋₈ haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR¹², -C(O)-R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)C(O)-R¹², -N(R¹²)C(O)O-R¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -NR¹²S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴), -NR¹²S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -P(O)(OR¹²)₂, -OP(O)(OR¹²)₂, -CH₂P(O)(OR¹²)₂, -OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -C(O)OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)(OR¹²), -OP(O)(R¹²)(OR¹²), -CH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -P(O)(N(R¹²)₂), -OP(O)(N(R¹²)₂), -CH₂P(O)(N(R¹²)₂), -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂), -P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OP(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OP(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -CH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² o -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴); en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1a};

cada Z^{1a} es independientemente oxo, halo, tioxo, -NO₂, ciano, -N₃, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₁₋₈ haloalquilo, C₁₋₈ hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR¹², -C(O)R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)-C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)O(R¹²), -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -N(R¹²)S(O)₂-N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -C(O)N(R¹²)-S(O)₂R¹², -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² o -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴); en donde cualquier alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b};

cada R¹² es independientemente hidrógeno, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo

o heterociclilo, en donde cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ;

R^{13} y R^{14} en cada aparición son cada uno independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} , o R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, en donde dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ;

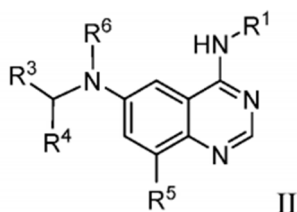
cada Z^{1b} es independientemente oxo, tioxo, hidroxilo, halo, $-NO_2$, $-N_3$, ciano, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{1-8} haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-O(C_{2-6}$ alquenilo), $-O(C_{2-6}$ alquinilo), $-O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-O(arilo)$, $-O(heteroarilo)$, $-O(heterociclilo)$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ alquilo), $-NH(C_{2-6}$ alquenilo), $-NH(C_{2-6}$ alquinilo), $-NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NH(arilo)$, $-NH(heteroarilo)$, $-NH(heterociclilo)$, $-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-N(C_{2-6}$ alquenilo) $_2$, $-N(C_{2-6}$ alquinilo) $_2$, $-N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-N(C_{1-8}$ haloalquilo) $_2$, $-N(arilo)_2$, $-N(heteroarilo)_2$, $-N(heterociclilo)_2$, $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{3-15} cicloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{2-6} alquenilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{2-6} alquinilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{3-15} cicloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{1-8} haloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(arilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(heteroarilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(heterociclilo), $-C(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)(C_{2-6}$ alquenilo), $-C(O)(C_{2-6}$ alquinilo), $-C(O)(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)(arilo)$, $-C(O)(heteroarilo)$, $-C(O)(heterociclilo)$, $-C(O)O(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)O(C_{2-6}$ alquenilo), $-C(O)O(C_{2-6}$ alquinilo), $-C(O)O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)O(arilo)$, $-C(O)O(heteroarilo)$, $-C(O)O(heterociclilo)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alquenilo), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alquinilo), $-C(O)NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)NH(arilo)$, $-C(O)NH(heteroarilo)$, $-C(O)NH(heterociclilo)$, $-C(O)N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ alquenilo) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ alquinilo) $_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ haloalquilo) $_2$, $-C(O)N(arilo)_2$, $-C(O)N(heteroarilo)_2$, $-C(O)N(heterociclilo)_2$, $-NHC(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-NHC(O)(C_{2-6}$ alquenilo), $-NHC(O)(C_{2-6}$ alquinilo), $-NHC(O)(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)(arilo)$, $-NHC(O)(heteroarilo)$, $-NHC(O)(heterociclilo)$, $-NHC(O)O(C_{1-9}$ alquilo), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ alquenilo), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ alquinilo), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)O(arilo)$, $-NHC(O)O(heteroarilo)$, $-NHC(O)O(heterociclilo)$, $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ alquilo), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ alquenilo), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ alquinilo), $-NHC(O)NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)NH(arilo)$, $-NHC(O)NH(heteroarilo)$, $-NHC(O)NH(heterociclilo)$, $-SH$, $-S(C_{1-9}$ alquilo), $-S(C_{2-6}$ alquenilo), $-S(C_{2-6}$ alquinilo), $-S(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-S(C_{1-8}$ haloalquilo), $-S(arilo)$, $-S(heteroarilo)$, $-S(heterociclilo)$, $-NHS(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)($S(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-S(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)(NH)(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)(C_{2-6}$ alquenilo), $-S(O)(C_{2-6}$ alquinilo), $-S(O)(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-S(O)(C_{1-8}$ haloalquilo), $-S(O)(arilo)$, $-S(O)(heteroarilo)$, $-S(O)(heterociclilo)$, $-S(O)_2(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)_2(C_{2-6}$ alquenilo), $-S(O)_2(C_{2-6}$ alquinilo), $-S(O)_2(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-S(O)_2(C_{1-8}$ haloalquilo), $-S(O)_2(arilo)$, $-S(O)_2(heteroarilo)$, $-S(O)_2(heterociclilo)$, $-S(O)_2NH(C_{1-9}$ alquilo), o $-S(O)_2N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$; en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro halo, C_{1-9} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ alquilo), $-NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NH(arilo)$, $-NH(heteroarilo)$, $-NH(heterociclilo)$, $-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-NHC(O)(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)(arilo)$, $-NHC(O)(heteroarilo)$, $-NHC(O)(heterociclilo)$, $-NHC(O)O(C_{1-9}$ alquilo), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ alquinilo), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)O(arilo)$, $-NHC(O)O(heteroarilo)$, $-NHC(O)O(heterociclilo)$, $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)(NH)(C_{1-9}$ alquilo), $S(O)_2(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)_2(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-S(O)_2(C_{1-8}$ haloalquilo), $-S(O)_2(arilo)$, $-S(O)_2(heteroarilo)$, $-S(O)_2(heterociclilo)$, $-S(O)_2NH(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)_2N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-O(arilo)$, $-O(heteroarilo)$, $-O(heterociclilo)$, o $-O(C_{1-9}$ alquilo);

m es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado de los mismos.

En ciertas realizaciones, R^2 es hidrógeno.

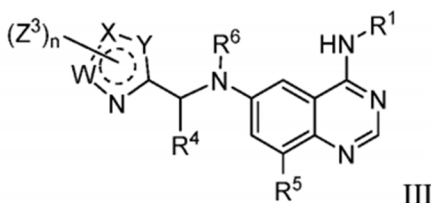
También se proporcionan aquí los compuestos de Fórmula II:



en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen aquí.

También se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula IIA:

También se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula III:



n es 1, 2 o 3;

cada Z³ es independientemente hidrógeno, oxo, halo, -NO₂, -N₃, ciano, tioxo, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₁₋₈ haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -O-R¹², -C(O)-R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)C(O)-R¹², -N(R¹²)C(O)O-R¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -NR¹²S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴), -NR¹²S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -P(O)(OR¹²)₂, -OP(O)(OR¹²)₂, -CH₂P(O)(OR¹²)₂, -OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -C(O)OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)(OR¹²), -OP(O)(R¹²)(OR¹²), -CH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OP(O)(N(R¹²)₂)₂, -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OP(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -CH₂P(O)(R¹²)₂(OR¹²), -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OP(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -CH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² o -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴); en donde cualquier alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1a}.

cada Z^{1a} es independientemente oxo, halo, tioxo, -NO₂, ciano, -N₃, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₁₋₈ haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicilo, -O-R¹², -C(O)R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)-C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)O(R¹²), -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -N(R¹²)S(O)₂-N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² o -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴); en donde cualquier alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b}.

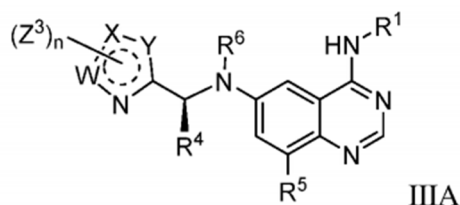
cada R¹² es independientemente hidrógeno, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquínilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico; en donde cualquier alquilo, alquenoilo, alquínilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b}.

R¹³ y R¹⁴ en cada aparición son cada uno independientemente hidrógeno, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicililo; en donde cualquier alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicililo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b}, o R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicililo, en donde dicho heterocicililo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b}; y

cada Z^{1b} es independientemente oxo, tioxo, hidroxi, halo, -NO₂, -N₃, ciano, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₁₋₈ haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicilo, -O(C₁₋₉ alquilo), -O(C₂₋₆ alquenoilo), -O(C₂₋₆ alquiniilo), -O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -O(C₁₋₈ haloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), -O(heterocicilo), -NH₂, -NH(C₁₋₉ alquilo), -NH(C₂₋₆ alquenoilo), -NH(C₂₋₆ alquiniilo), -NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(heterocicilo), -N(C₁₋₉ alquilo)₂, -N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -N(C₂₋₆ alquenoilo)₂, -N(C₂₋₆ alquiniilo)₂, -N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -N(C₁₋₈ haloalquilo)₂, -N(arilo)₂, -N(heteroarilo)₂, -N(heterocicilo)₂, -N(C₁₋₉ alquilo)(C₁₋₅ cicloalquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₂₋₆ alquenoilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₂₋₆ alquiniilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(C₁₋₈ haloalquilo), -N(C₁₋₉

alquilo)(arilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(heteroarilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(heterociclilo), -C(O)(C₁₋₉ alquilo), -C(O)(C₂₋₆ alqueno), -C(O)(C₂₋₆ alqueno), -C(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -C(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -C(O)(arilo), -C(O)(heteroarilo), -C(O)(heterociclilo), -C(O)O(C₁₋₉ alquilo), -C(O)O(C₂₋₆ alqueno), -C(O)O(C₂₋₆ alqueno), -C(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -C(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -C(O)O(arilo), -C(O)O(heteroarilo), -C(O)O(heterociclilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -C(O)NH(C₂₋₆ alqueno), -C(O)NH(C₂₋₆ alqueno), -C(O)NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -C(O)NH(C₁₋₈ haloalquilo), -C(O)NH(arilo), -C(O)NH(heteroarilo), -C(O)NH(heterociclilo), -C(O)N(C₁₋₉ alquilo)₂, -C(O)N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -C(O)N(C₂₋₆ alqueno)₂, -C(O)N(C₂₋₆ alqueno)₂, -C(O)N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -C(O)N(C₁₋₈ haloalquilo)₂, -C(O)N(arilo)₂, -C(O)N(heteroarilo)₂, -C(O)N(heterociclilo)₂, -NHC(O)(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)O(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)O(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)O(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)NH(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)NH(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heterociclilo), -SH, -S(C₁₋₉ alquilo), -S(C₂₋₆ alqueno), -S(C₂₋₆ alqueno), -S(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(C₁₋₈ haloalquilo), -S(arilo), -S(heteroarilo), -S(heterociclilo), -NHS(O)(C₁₋₉ alquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(S(O)(C₁₋₉ alquilo)), -S(O)N(C₁₋₉ alquilo)₂, -S(O)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(NH)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(C₂₋₆ alqueno), -S(O)(C₂₋₆ alqueno), -S(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)(arilo), -S(O)(heteroarilo), -S(O)(heterociclilo), -S(O)₂(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂(C₂₋₆ alqueno), -S(O)₂(C₂₋₆ alqueno), -S(O)₂(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)₂(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(C₁₋₉ alquilo), o -S(O)₂N(C₁₋₉ alquilo)₂; en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro halo, C₁₋₉ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₉ alquilo), -NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(heterociclilo), -N(C₁₋₉ alquilo)₂, -N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -NHC(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)O(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)O(C₂₋₆ alqueno), -NHC(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(NH)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)₂(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂N(C₁₋₉ alquilo)₂, -O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -O(C₁₋₈ haloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), -O(heterociclilo), o -O(C₁₋₉ alquilo); o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado de los mismos.

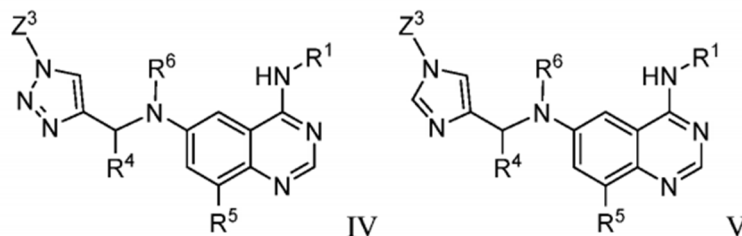
También se proporcionan aquí los compuestos de Fórmula IIIA:



en donde W, X, Y, Z³, n, R¹, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen aquí.

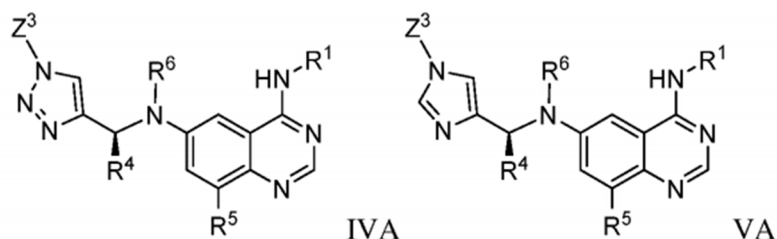
En ciertas realizaciones, W es N, X es N-Z³ e Y es C-Z³. En ciertas realizaciones, W es C-Z³, X es N-Z³ e Y es C-Z³.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula IV o V:



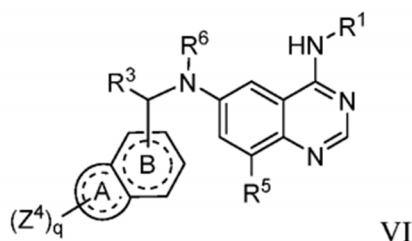
en donde Z³, R¹, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen aquí.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula IVA o VA:



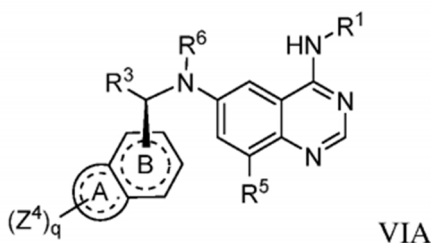
en donde Z^3 , R^1 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen aquí.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula VI:



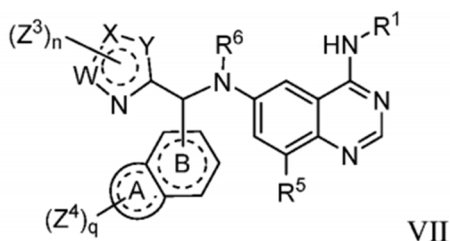
en donde R^1 , R^3 , R^5 , R^6 y Z^4 son como se definen aquí, q es 0, 1, 2, 3 o 4, el anillo A es un anillo cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y el anillo B es un ciclo cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo de 6 miembros, siempre que al menos un heteroátomo esté presente en el anillo A o el anillo B tal que R^4 es un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En lo anterior, la línea ondulada indica el punto de unión al resto de la molécula, donde la unión puede atravesar el anillo (es decir, el anillo A o el anillo B) del heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido o el heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A y/o el anillo B comprenden un oxo (=O).

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VIA:



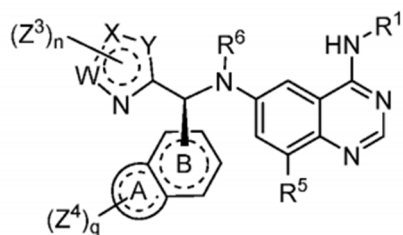
en donde R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , Z^4 , q , el anillo A y el anillo B son como se definen aquí.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VII:



en donde W , X , Y , R^1 , R^5 , R^6 , Z^3 , Z^4 , q , n , el anillo A y el anillo B son como se definen aquí.

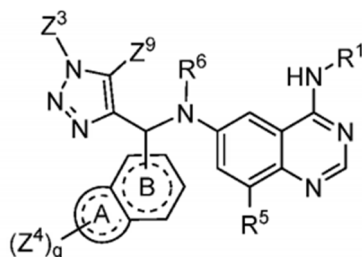
En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula VIIA:



VIIA

en donde W, X, Y, R¹, R⁵, R⁶, Z³, Z⁴, q, n, el anillo A y el anillo B son como se definen aquí.

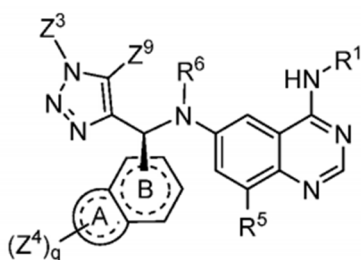
En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula VIII:



VIII

en donde R¹, R⁵, R⁶, Z³, Z⁴, q, n, el anillo A y el anillo B son como se definen aquí y Z⁹ es hidrógeno, halo, -CN o -O-R¹².

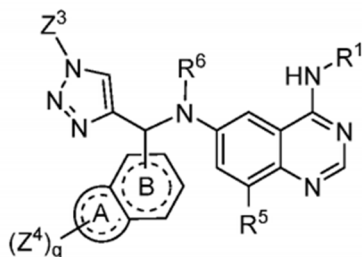
En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula VIIIA:



VIIIA

en donde R¹, R⁵, R⁶, Z³, Z⁴, q, n, el anillo A y el anillo B son como se definen aquí y Z⁹ es hidrógeno, halo, -CN o -OR¹².

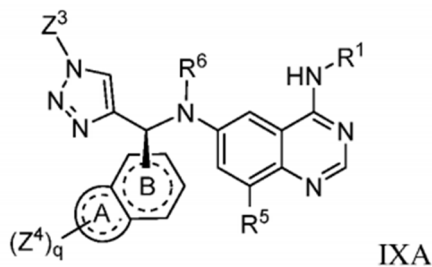
En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula IX:



IX

en donde R¹, R⁵, R⁶, Z³, Z⁴, q, n, el anillo A y el anillo B son como se definen aquí.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I está representado por la Fórmula IXA:



en donde R^1 , R^5 , R^6 , Z^3 , Z^4 , q , n , el anillo A y el anillo B son como se definen aquí.

En ciertas realizaciones, Z^3 es hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo, puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} alquilo, C_{1-9} haloalquilo, C_{3-5} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; y en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, C_{1-9} alquilo, y heterociclilo.

En ciertas realizaciones, Z es hidrógeno o C_{1-9} alquilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} haloalquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; y en donde dicho C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, C_{1-9} alquilo, y heterociclilo.

En ciertas realizaciones, Z^3 es hidrógeno o C_{1-9} alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, C_{1-9} haloalquilo, heterociclilo y heteroarilo.

En ciertas realizaciones, Z es C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; en donde dicho C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} alquilo, C_{1-9} haloalquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; y en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, C_{1-9} alquilo, y heterociclilo.

En ciertas realizaciones, en donde Z^3 es C_{3-15} un cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, C_{1-9} alquilo, C_{1-9} haloalquilo, heterociclilo y heteroarilo.

En ciertas realizaciones, Z^3 es hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, $-OR^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} alquilo, C_{1-9} haloalquilo, C_{3-5} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, C_{1-9} alquilo, y heterociclilo;

R^1 es C_{1-9} alquilo;

en donde dicho C_{1-9} alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, $-OR$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, y arilo;

R^4 es arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde dicho arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alquilo,

heterociclilo, arilo y heteroarilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alquilo, y heterociclilo;

R^5 es ciano, halo, $-OR^7$, $-C(O)R^7$, $-N(R^8)C(O)(R^7)$, $-C(O)N(R^8)(R^9)$, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, o heteroarilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, arilo, o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR$, y C_{1-9} alquilo;

cada R^7 es independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OR^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alquilo, arilo, y heteroarilo;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, o arilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, C_{1-9} alquilo, arilo, y heteroarilo; y

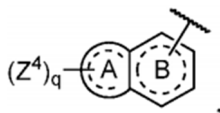
cada R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, C_{1-9} alquilo, arilo y heteroarilo.

En ciertas realizaciones, Z^3 es ciclopropilo opcionalmente sustituido con C_{1-9} haloalquilo.

En ciertas realizaciones, Z^3 es ciclopropilo, 1-(fluorometilo)ciclopropilo, 1-(difluorometilo)ciclopropilo, 1-(trifluorometilo)ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo o carboximetilo.

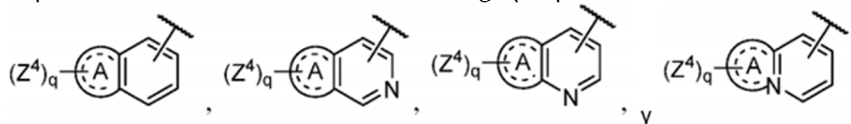
En ciertas realizaciones, R^1 es C_{1-9} alquilo opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de ciano, arilo y heterociclilo. En una realización, R^1 es C_{1-9} alquilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por ciano, fenilo y tetrahydro-2H-pirano. En otra realización, R^1 es 2,2-dimetilpropilo, (4-metiltetrahydro-2H-piran-4-ilo)metilo, o 3-ciano-1-fenilpropilo.

En ciertas realizaciones, R^4 es heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^4 es



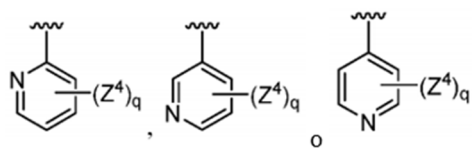
en donde Z^4 es como se define aquí, q es 0, 1, 2, 3 o 4, el anillo A es un anillo de cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, y el anillo B es un anillo de cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo de 6 miembros, con la condición de que al menos un heteroátomo esté presente en el anillo A o el anillo B de modo que R^4 sea un heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En lo anterior, la línea ondulada indica el punto de unión al resto de la molécula, donde la unión puede atravesar el anillo (es decir, el anillo A o el anillo B) del heterociclilo bicíclico opcionalmente sustituido o el heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el anillo A y/o el anillo B comprenden un oxo ($=O$).

En ciertas realizaciones, R^4 es heteroarilo bicíclico sustituido opcionalmente. En ciertas realizaciones, R^4 es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en



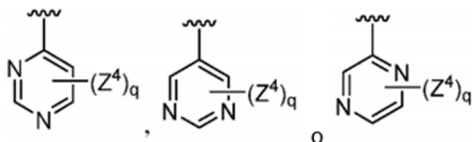
donde Z^4 es como se define aquí, q es 0, 1, 2, 3 o 4 y el anillo A es un anillo heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas realizaciones, el anillo A comprende un oxo ($=O$).

En ciertas realizaciones, R^4 es heteroarilo monocíclico sustituido opcionalmente. En ciertas realizaciones, R^4 es



o donde Z es como se define aquí y q es 0, 1, 2, 3 o 4.

En ciertas realizaciones, R⁴ es heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R⁴ es



donde Z⁴ es como se define aquí y q es 0, 1, 2, 3 o 4.

En ciertas realizaciones, R⁴ es arilo o heteroarilo, donde dicho arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en ciano, halo y C₁₋₉ alquilo. En una realización, R⁴ es **6-fluoro-2-metilpiridina-3-ilo**, **2-clorofenilo**, **4-fluorofenilo**, **3-cianofenilo**, **6-fluoro-2-metilpiridina-3-ilo**, **2-metilo-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-ilo** o **benzo[d]tiazol-7-ilo**.

En ciertas realizaciones, R⁵ es hidrógeno, ciano, o halo. En una realización, R⁵ es hidrógeno, ciano, cloro, o bromo.

En ciertas realizaciones, R⁶ es hidrógeno o C₁₋₉ alquilo. En una realización, R⁶ es hidrógeno o etilo. En ciertas realizaciones, R⁶ es hidrógeno.

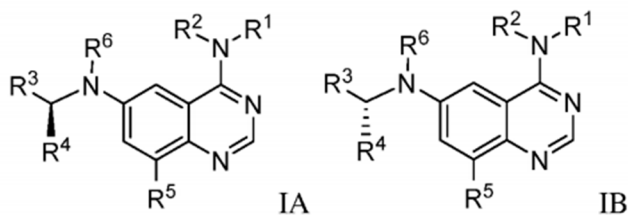
En general, los compuestos específicos ejemplificados en este documento se nombran usando ChemBioDraw Ultra. Sin embargo, se entiende que se pueden usar otros nombres para identificar compuestos de la misma estructura. En particular, los compuestos también se pueden nombrar utilizando otros sistemas de nomenclatura y símbolos que son comúnmente reconocidos en el técnica de la química, incluido, *p. ej.*, Chemical Abstract Service (CAS) y la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Los compuestos o radicales más oleosos pueden nombrarse con nombres comunes, o nombres sistemáticos o no sistemáticos.

En ciertas realizaciones, se proporcionan isómeros ópticos, racematos u otras mezclas de los mismos de los compuestos descritos aquí o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos. En esas situaciones, el enantiómero o diastereómero único, es decir, forma ópticamente activa, puede obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución. La resolución se puede lograr, *p. ej.*, mediante métodos convencionales tales como la cristalización en presencia de un agente de resolución, o la cromatografía, utilizando, *p. ej.*, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

Composiciones proporcionadas aquí que incluyen un compuesto descrito aquí o sales farmacéuticamente aceptables, isómeros o una mezcla de los mismos pueden incluir mezclas racémicas, o mezclas que contienen un exceso enantiomérico de un enantiómero o diastereómeros individuales o mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en el presente documento de la misma manera que si todas y cada una de las formas isoméricas estuvieran enumeradas específica e individualmente.

También se proporciona aquí una composición que comprende una mezcla de enantiómeros (o diastereómeros) de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición comprende un enantiómero único del compuesto y está sustancialmente libre del otro enantiómero. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I (u otra Fórmula como se describe aquí) contiene uno o más átomos estereogénicos adicionales (por ejemplo, en R¹ y/o R³). En tales casos, la composición puede contener una mezcla de diastereómeros. En algunas realizaciones, la composición comprende un enantiómero único del compuesto y está sustancialmente libre (es decir, tiene menos de o aproximadamente 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,05%, o 0,01%) de uno o más diastereómeros.

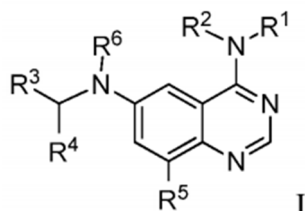
Por consiguiente, en ciertas realizaciones, se proporciona una composición que comprende una mezcla de Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Fórmula 1B, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.



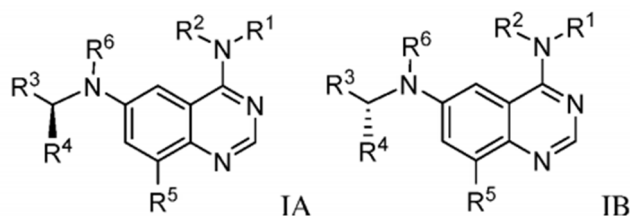
en donde m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen aquí.

En una realización, la mezcla es una mezcla racémica. En otras realizaciones, la composición comprende una mezcla de Fórmula IA, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y Fórmula 1B, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la Fórmula IA está presente en exceso sobre la Fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En ciertas realizaciones, se proporciona una composición sustancialmente libre de Fórmula IB, que tiene menos del 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,05% o 0,01% de compuestos de Fórmula IB.

En ciertas realizaciones, se proporciona aquí una composición que comprende una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de Fórmula I:

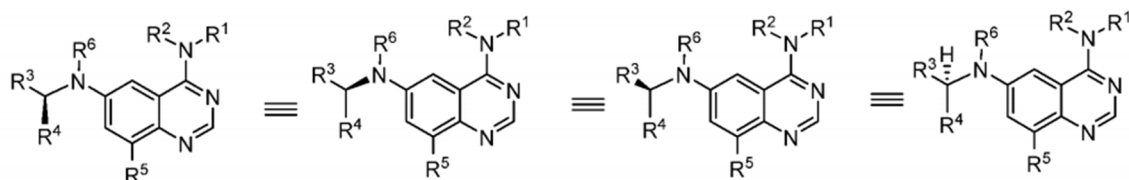


en donde la mezcla comprende compuestos de Fórmula IA e 1B en una relación de al menos aproximadamente 3:1:



en donde m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen aquí.

La estereoquímica del grupo R⁴ representado en la Fórmula IA puede representarse de una manera alternativa, siempre que no se altere la configuración del átomo de carbono al que está unido. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula IA pueden representarse en cualquiera de las representaciones equivalentes de Fórmula IA que se muestran a continuación.

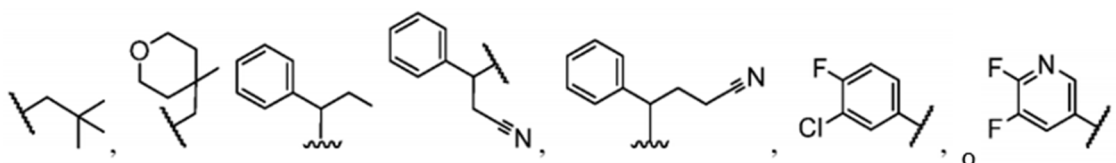


En otras realizaciones, la mezcla comprende compuestos de Fórmula IA e 1B en una relación molar de al menos o aproximadamente 3:1, al menos o aproximadamente 4:1, al menos o aproximadamente 5:1, al menos o aproximadamente 6:1, al menos o aproximadamente 7:1, al menos o aproximadamente 8:1, al menos o aproximadamente 9:1, al menos o aproximadamente 10:1, al menos o aproximadamente 11:1, al menos o aproximadamente 12:1, al menos o aproximadamente 20:1, al menos o aproximadamente 30:1, al menos o aproximadamente 40:1, al menos o aproximadamente 80:1, al menos o aproximadamente 160:1, o al menos o aproximadamente 320:1, respectivamente.

También se mencionan aquí, pero no son parte de la invención, quelatos, complejos no covalentes y mezclas de los mismos, de los compuestos descritos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado de los mismos. Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede ocurrir a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos).

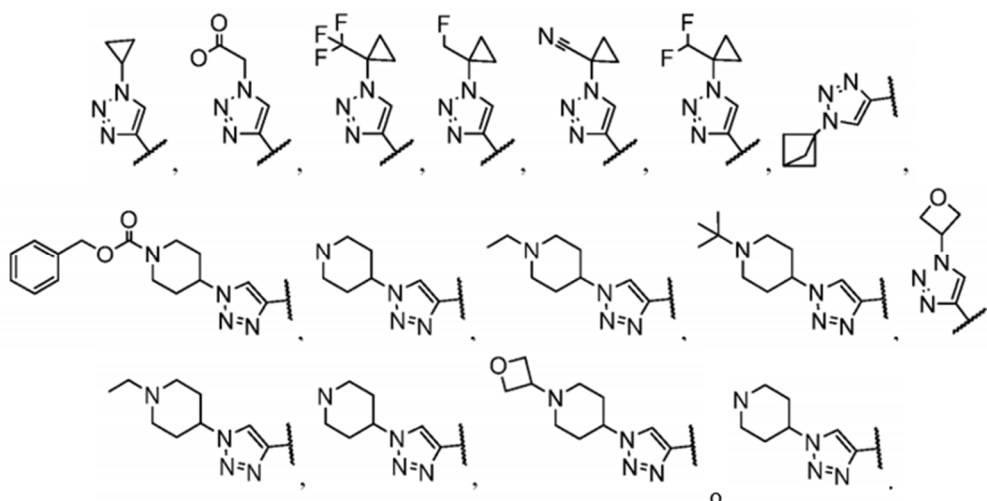
También se mencionan aquí, pero no son parte de la invención, "profármaco" se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia farmacológica, o ingrediente activo, como resultado de una reacción química espontánea, reacción química catalizada por enzima, fotólisis y/o reacción(es) química(s) metabólica(s). Un profármaco es, por lo tanto, una forma análoga o latente modificada covalentemente de un compuesto terapéuticamente activo. Ejemplos no limitantes de profármacos incluyen restos éster, restos de amonio cuaternario, restos de glicol y similares.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, IA, IB, II, III, IV, V, VI, VII o VIII, en donde R¹ es

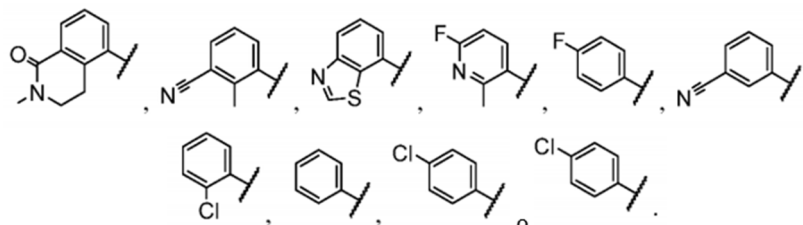


En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, IA, IB, II, III, IV, V, VI, VII u VIII, en donde R² es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, IA, IB, II, III, IV, V o VII, en donde R³ es

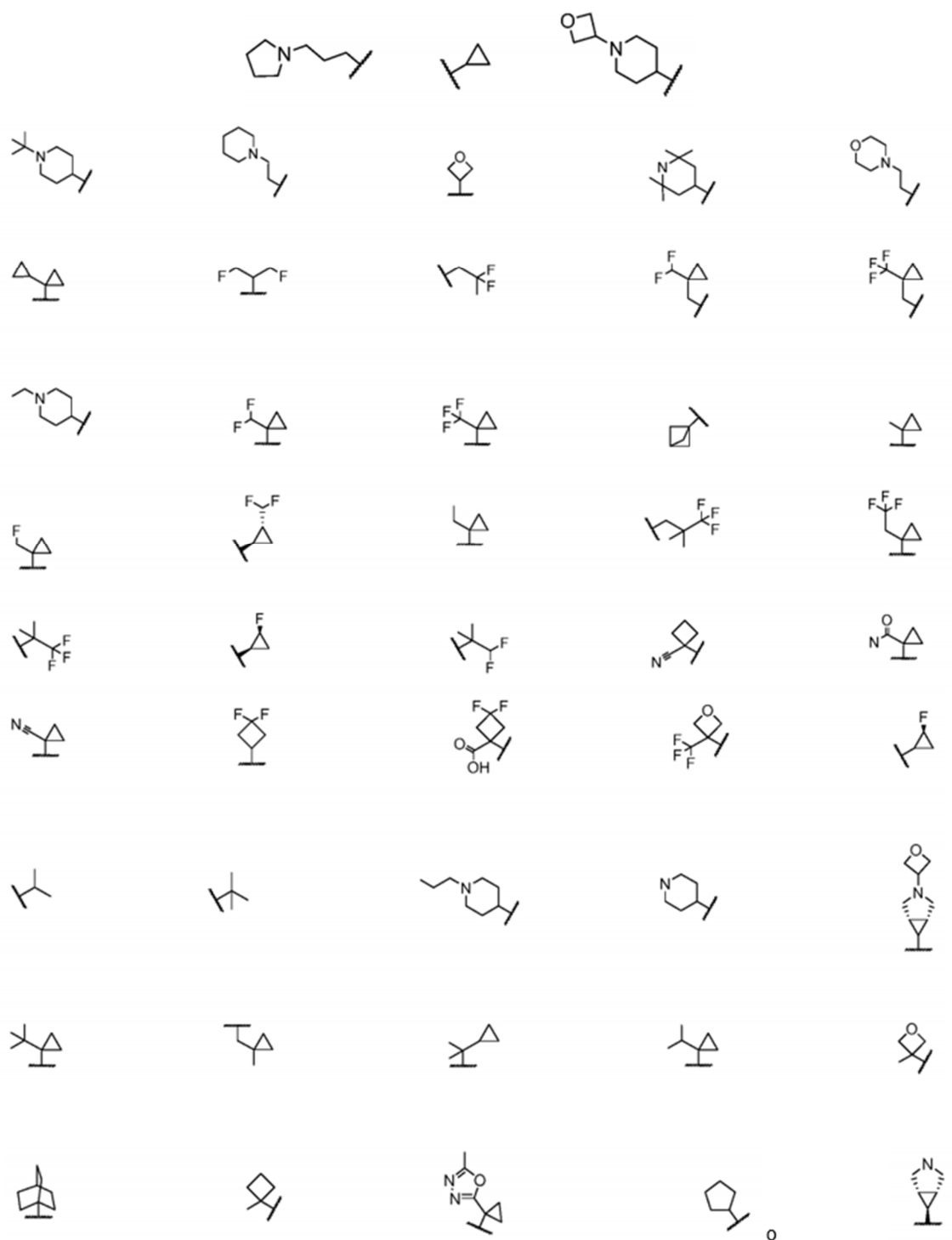


En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, IA, IB, II, III, IV, V, VI, VII o VIII, en donde R⁴ es

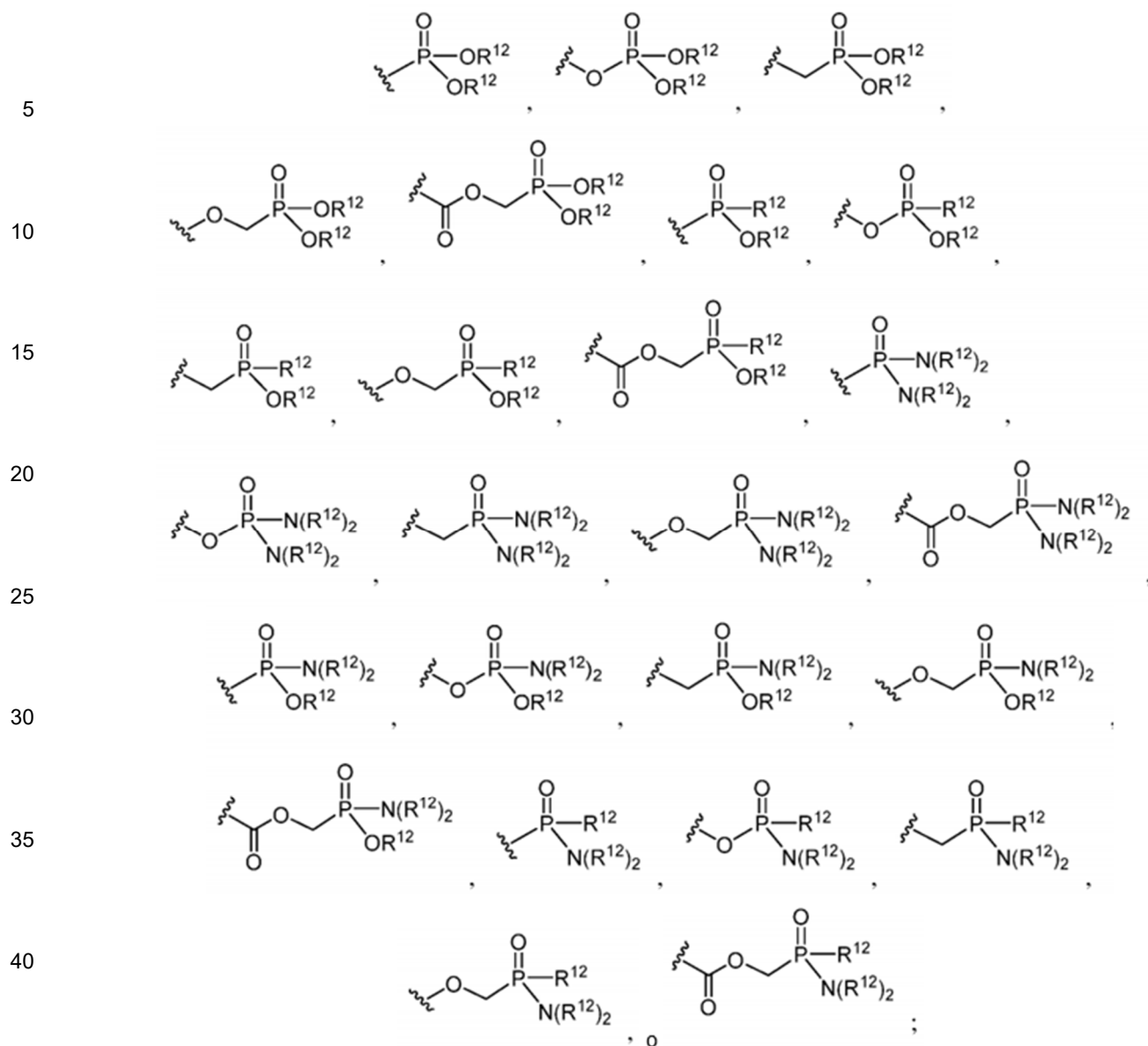


En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, IA, IB, II, III, IV, V, VI, VII o VIII, en donde R⁵ es hidrógeno, halo o ciano. En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, IA, IB, II, III, IV, V, VI, VII u VIII, en donde R⁶ es hidrógeno o alquilo.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula III, IIIA, IV, V, IVA, VA, VII, VIIA, VIII, VIIIA, IX o IXA en donde Z³ es



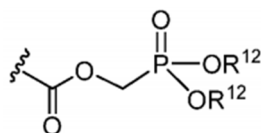
En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula I, IA, IB, II, III, IV, V, VI, VII o VIII, en donde R^6 es



45 donde cada R^{12} es independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-5} cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde cualquier alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ; y cada Z^{1b} es independientemente oxo, tioxo, hidroxi, halo, $-NO_2$, $-N_3$, ciano, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-15} cicloalquilo, C_{1-8} haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-O(C_{2-6}$ alqueno), $-O(C_{2-6}$ alquino), $-O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-O(arilo)$, $-O(heteroarilo)$, $-O(heterociclilo)$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ alquilo), $-NH(C_{2-6}$ alqueno), $-NH(C_{2-6}$ alquino), $-NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NH(arilo)$, $-NH(heteroarilo)$, $-NH(heterociclilo)$, $-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-N(C_{2-6}$ alqueno) $_2$, $-N(C_{2-6}$ alquino) $_2$, $-N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-N(C_{1-8}$ haloalquilo) $_2$, $-N(arilo)$ $_2$, $-N(heteroarilo)$ $_2$, $-N(heterociclilo)$ $_2$, $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{1-5} cicloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{2-6} alqueno), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{2-6} alquino), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{3-15} cicloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{1-8} haloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(arilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(heteroarilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(heterociclilo), $-C(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)(C_{2-6}$ alqueno), $-C(O)(C_{2-6}$ alquino), $-C(O)(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)(arilo)$, $-C(O)(heteroarilo)$, $-C(O)(heterociclilo)$, $-C(O)O(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)O(C_{2-6}$ alqueno), $-C(O)O(C_{2-6}$ alquino), $-C(O)O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)O(arilo)$, $-C(O)O(heteroarilo)$, $-C(O)O(heterociclilo)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alqueno), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alquino), $-C(O)NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)NH(arilo)$, $-C(O)NH(heteroarilo)$, $-C(O)NH(heterociclilo)$, $-C(O)N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ alqueno) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ alquino) $_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ haloalquilo) $_2$, $-C(O)N(arilo)$ $_2$, $-C(O)N(heteroarilo)$ $_2$, $-C(O)N(heterociclilo)$ $_2$, $-NHC(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-NHC(O)(C_{2-6}$ alqueno), $-NHC(O)(C_{2-6}$ alquino), $-NHC(O)(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)(arilo)$, $-NHC(O)(heteroarilo)$, $-NHC(O)(heterociclilo)$, $-NHC(O)O(C_{1-9}$ alquilo), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ alqueno), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ alquino), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)O(arilo)$, $-NHC(O)O(heteroarilo)$, $-NHC(O)O(heterociclilo)$, $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ alquilo), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ alqueno),

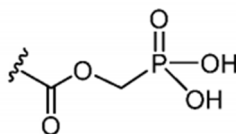
NHC(O)NH(C₂₋₆ alquínilo), -NHC(O)NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)NH(arilo), -NHC(O)NH(heteroarilo), -NHC(O)NH(heterociclilo), -SH, -S(C₁₋₉ alquilo), -S(C₂₋₆ alquénilo), -S(C₂₋₆ alquínilo), -S(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(C₁₋₈ haloalquilo), -S(arilo), -S(heteroarilo), -S(heterociclilo), -NHS(O)(C₁₋₉ alquilo), -N(C₁₋₉ alquilo)(S(O)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)N(C₁₋₉ alquilo)₂, -S(O)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(NH)(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(C₂₋₆ alquénilo), -S(O)(C₂₋₆ alquínilo), -S(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)(arilo), -S(O)(heteroarilo), -S(O)(heterociclilo), -S(O)₂(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂(C₂₋₆ alquénilo), -S(O)₂(C₂₋₆ alquínilo), -S(O)₂(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)₂(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(C₁₋₉ alquilo), o -S(O)₂N(C₁₋₉ alquilo)₂; en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro halo, C₁₋₉ alquilo, C₁₋₈ haloalquilo, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₉ alquilo), -NH(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NH(C₁₋₈ haloalquilo), -NH(arilo), -NH(heteroarilo), -NH(heterociclilo), -N(C₁₋₉ alquilo)₂, -N(C₃₋₁₅ cicloalquilo)₂, -NHC(O)(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)(arilo), -NHC(O)(heteroarilo), -NHC(O)(heterociclilo), -NHC(O)O(C₁₋₉ alquilo), -NHC(O)O(C₂₋₆ alquínilo), -NHC(O)O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -NHC(O)O(C₁₋₈ haloalquilo), -NHC(O)O(arilo), -NHC(O)O(heteroarilo), -NHC(O)O(heterociclilo), -NHC(O)NH(C₁₋₉ alquilo), -S(O)(NH)(C₁₋₉ alquilo), S(O)₂(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -S(O)₂(C₁₋₈ haloalquilo), -S(O)₂(arilo), -S(O)₂(heteroarilo), -S(O)₂(heterociclilo), -S(O)₂NH(C₁₋₉ alquilo), -S(O)₂N(C₁₋₉ alquilo)₂, -O(C₃₋₁₅ cicloalquilo), -O(C₁₋₈ haloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), -O(heterociclilo), o -O(C₁₋₉ alquilo).

En ciertas realizaciones, R⁶ es



y cada R¹² es independientemente tal como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones, R⁶ es



R⁶ también incluye todos los estereoisómeros individuales, y sus mezclas, que incluyen pero no se limitan a quiralidad en el átomo de fósforo tal como en los restos ejemplares mostrados anteriormente.

También se proporcionan aquí los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos aquí. Dichos productos pueden resultar, *p. ej.*, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares, del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos.

Usos terapéuticos de los compuestos

"Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o afección (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminución de la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (*p. ej.*, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o la progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentar la calidad de vida y/o prolongar la supervivencia).

"Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que causa que los síntomas clínicos de la enfermedad o afección no se desarrollen. Los compuestos pueden, en algunas realizaciones, administrarse a un sujeto (incluido un humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

"Sujeto" se refiere a un animal, como un mamífero (incluido un humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos aquí pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un humano.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" de un compuesto descrito aquí o una sal

farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado del mismo significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico como la mejora de los síntomas o la desaceleración de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir un

- 5 síntoma de una enfermedad o afección sensible a la inhibición de la actividad de Cot. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar según el sujeto y la enfermedad o afección a tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección, y la forma de administración, que puede ser determinada fácilmente por una persona o una habilidad ordinaria en la técnica.
- 10 El término "inhibición" indica una disminución en la actividad basal de una actividad o proceso biológico. La "inhibición de la actividad de Cot" o sus variantes se refiere a una disminución de la actividad en Cot como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de la presente solicitud en relación con la actividad de Cot en ausencia del compuesto de la presente solicitud. La "inhibición de Cot" se refiere a una disminución en la actividad de Cot como una respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto descrito aquí en relación con la actividad de Cot en
- 15 ausencia del compuesto descrito aquí. En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad de Cot se puede comparar en el mismo sujeto antes del tratamiento u otros sujetos que no reciben el tratamiento.

Los métodos descritos en este documento pueden aplicarse a poblaciones celulares *in vivo* o *ex vivo*. "*In vivo*" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o humano. En este contexto, los métodos descritos en este documento pueden usarse terapéuticamente en un individuo. "*Ex vivo*" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones celulares *ex vivo* incluyen cultivos celulares *in vitro* y muestras biológicas que incluyen muestras de líquidos o tejidos obtenidas de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la técnica. Ejemplos de muestras de fluidos biológicos incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. Ejemplos de muestras de tejido incluyen tumores y biopsias de los mismos. En este contexto, los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden usarse para una variedad de propósitos, incluyendo propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse *ex vivo* para determinar el programa óptimo y/o la dosificación de la administración de un inhibidor de Cot para una indicación dada, tipo de célula, individuo y otros parámetros. La información obtenida de dicho uso puede usarse con fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento *in vivo*. Otros usos *ex vivo* para los que los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden ser adecuados se describen a continuación o serán evidentes para los expertos en la materia. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse adicionalmente para examinar la dosis de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Dichas propiedades pueden examinarse utilizando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la materia.

- 35 Los compuestos descritos en este documento son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por Cot. Los ejemplos no limitantes de enfermedades o afecciones mediadas por Cot incluyen, entre otros, cáncer, diabetes y enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (AR), la esclerosis múltiple (EM), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la sepsis, la psoriasis, la expresión de TNF mal regulado y rechazo del injerto.
- 40 En realizaciones adicionales, los métodos se proporcionan para aliviar un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado por Cot. En algunas realizaciones, los métodos incluyen identificar a un mamífero que tiene un síntoma de una enfermedad o trastorno mediado por Cot, y proporcionar al mamífero una cantidad de un compuesto como se describe en el presente documento eficaz para mejorar (es decir, disminuir la gravedad del) síntoma.
- 45 En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es un tumor sólido. En realizaciones particulares, el tumor sólido es de cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del SNC, tumores cerebrales (p. ej., glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico
- 50 adulto), cáncer de hueso o sarcoma de tejidos blandos. En algunas realizaciones, el tumor sólido es de cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de colon, cáncer del SNC, melanoma, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer de próstata o cáncer de mama.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es la diabetes, que incluye cualquier trastorno metabólico caracterizado por una producción alterada de insulina y tolerancia a la glucosa. En algunas realizaciones, la diabetes incluye diabetes tipo 1 y tipo 2, diabetes gestacional, prediabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, glucemia en ayunas alterada y tolerancia a la glucosa alterada. La diabetes tipo 1 también se conoce como diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM). El tipo 2 también se conoce como diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM).

- 60 En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es una enfermedad inflamatoria o shock de endotoxina inducido por LPS. En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad autoinmune. En realizaciones particulares, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, artritis reumatoide (AR), encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sepsis, psoriasis, síndrome de Sjögren, psoriasis, anemia hemolítica
- 65

autoinmune, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En otras realizaciones, la enfermedad es inflamación. En otras realizaciones más, la enfermedad es reacciones inmunes excesivas o destructivas, tales como asma, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y lupus.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección mediada por Cot es la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El término "enfermedad inflamatoria intestinal" o "EII", como se usa en el presente documento, es un término colectivo que describe trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal, cuyas formas más comunes son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Otras formas de EII que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y métodos descritos actualmente incluyen colitis de derivación, colitis isquémica, colitis infecciosa, colitis química, colitis microscópica (incluyendo colitis colágena y colitis linfocítica), colitis atípica, colitis pseudomembranosa, colitis fulminante, enterocolitis autista, colitis indeterminada, enfermedad de Behcet, CD gastroduodenal, yeyunoileitis, ileitis, ileocolitis, colitis de Crohn (granulomatosa), síndrome del intestino irritable, mucositis, enteritis inducida por radiación, síndrome del intestino corto, enfermedad celíaca, úlceras estomacales, diverticulitis, pouchitis, proctitis, y diarrea crónica.

El tratamiento o prevención de la EII también incluye mejorar o reducir uno o más síntomas de la EII. Como se usa en este documento, el término "síntomas de EII" se refiere a síntomas detectados como dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal, pérdida de peso, fiebre, pérdida de apetito y otras complicaciones más graves, como deshidratación, anemia y desnutrición. Varios de estos síntomas están sujetos a análisis cuantitativos (por ejemplo, pérdida de peso, fiebre, anemia, etc.). Algunos síntomas se determinan fácilmente a partir de un análisis de sangre (por ejemplo, anemia) o un examen que detecta la presencia de sangre (por ejemplo, sangrado rectal). El término "en donde dichos síntomas se reducen" se refiere a una reducción cualitativa o cuantitativa de los síntomas detectables, que incluyen pero no se limitan a un impacto detectable en la tasa de recuperación de la enfermedad (por ejemplo, tasa de aumento de peso). El diagnóstico generalmente se determina mediante una observación endoscópica de la mucosa y un examen patológico de muestras de biopsia endoscópica.

El curso de la EII varía, y a menudo se asocia con períodos intermitentes de remisión de la enfermedad y exacerbación de la enfermedad. Se han descrito varios métodos para caracterizar la actividad de la enfermedad y la gravedad de la EII, así como la respuesta al tratamiento en sujetos con EII. El tratamiento de acuerdo con los presentes métodos es generalmente aplicable a un sujeto con EII de cualquier nivel o grado de actividad de la enfermedad.

En algunas realizaciones, la enfermedad o afección tratada mediante la administración de un compuesto de composición descrito en el presente documento incluye gota aguda y espondilitis anquilosante, trastornos alérgicos, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, aterosclerosis, infecciones bacterianas, dolor por cáncer de hueso y dolor debido a endometriosis, melanoma resistente a BRAF, glioma del tronco encefálico o adenomas pituitarios, quemaduras, bursitis, cáncer de la región anal, cáncer del sistema endocrino, cáncer de riñón o uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), cáncer de pene, cáncer de intestino delgado, cáncer de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de la sangre, como leucemia mieloide aguda, cáncer de lengua, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de la pelvis renal, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva, leucemia mieloide crónica, leucemia crónica o aguda, dolor crónico, síndrome de Bartter clásico, conjuntivitis por resfriado común, enfermedad coronaria, cutánea o melanoma intraocular, dermatitis, dismenorrea, eccema, endometriosis, poliposis adenomatosa familiar, fibromialgia, infecciones fúngicas, gota, tumores ginecológicos, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, dolor de cabeza, artropatía hemofílica, enfermedad de Parkinson, SIDA, herpes zoster, enfermedad de Hodgkin Huntington, síndrome de hiperprostaglandina E, influenza, iritis, artritis juvenil, artritis reumatoide de inicio juvenil, artritis reumatoide juvenil, dolor lumbar y de cuello, linfomas linfocíticos, trastornos miofasciales, miositis, neuralgia, trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, trastornos neuroinflamatorios, neuropatía, carcinoma de vulva, enfermedad de Parkinson, malignidad pediátrica, fibrosis pulmonar, cáncer de recto, rinitis, sarcoidosis, sarcomas de tejidos blandos, escleritis, cáncer de piel, tumores sólidos de la infancia, tumores del eje espinal, esguinces y distensiones, cáncer de estómago, accidente cerebrovascular, síndromes de dolor musculoesquelético subagudo y crónico, como bursitis, cirugía o procedimientos dentales, síntomas asociados con influenza u otras infecciones virales, sinovitis, dolor de muelas, úlceras, cáncer uterino, sarcomas uterinos, uveítis, vasculitis, infecciones virales, infecciones virales (por ejemplo, influenza) y curación de heridas.

Los criterios útiles para la evaluación de la actividad de la enfermedad en sujetos con colitis ulcerosa se pueden encontrar en, *p. ej.*, Truelove et al. (1955) Br Med J 2:1041-1048.) Utilizando estos criterios, la actividad de la enfermedad se puede caracterizar en un sujeto que tiene EII como actividad de enfermedad leve o actividad de enfermedad grave. Los sujetos que no cumplen con todos los criterios para la actividad de la enfermedad grave y que exceden los criterios para la actividad de la enfermedad leve se clasifican como actividad de la enfermedad moderada.

Los métodos de tratamiento descritos actualmente también se pueden aplicar en cualquier punto en el curso de la enfermedad. En ciertas realizaciones, los métodos se aplican a un sujeto que tiene EII durante un período de tiempo de remisión (es decir, enfermedad inactiva). En tales realizaciones, los presentes métodos proporcionan beneficios al extender el período de tiempo de remisión (por ejemplo, extender el período de enfermedad inactiva) o al prevenir,

reducir o retrasar el inicio de la enfermedad activa. En otras realizaciones, los métodos pueden aplicarse a un sujeto con EII durante un período de enfermedad activa. Dichos métodos proporcionan beneficios al reducir la duración del período de enfermedad activa, al reducir o mejorar uno o más síntomas de EII o al tratar la EII.

Se han descrito medidas para determinar la eficacia del tratamiento de la EII en la práctica clínica e incluyen, *p. ej.*, lo siguiente: control de síntomas; cierre de fístula; extensión de la terapia con corticosteroides requerida; y, mejora en la calidad de vida. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se puede evaluar utilizando el cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ), que se utiliza ampliamente en la práctica clínica para evaluar la calidad de vida en un sujeto con EII. (Ver Guyatt et al. (1989) *Gastroenterology* 96: 804-810.) Las mejoras en cualquiera de los criterios de respuesta anteriores se proporcionan específicamente por los métodos de la presente divulgación.

Terapias combinadas

En una realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que se están usando y/o desarrollando para tratar trastornos inflamatorios (por ejemplo, EII). El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de $\alpha 4\beta 7$, un esteroide, un anticuerpo MMP-9, un agonista de S1P1, un TNF biológico o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$, o un agente que inhibe la expresión y/o actividad de la integrina $\alpha 4\beta 7$. El inhibidor puede ser de molécula pequeña o biológica. Por ejemplo, el inhibidor de la integrina $\alpha 4\beta 7$ puede ser natalizumab o vedolizumab.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un esteroide, que incluye, pero no se limita a, corticosteroides. Los corticosteroides pueden administrarse por varias vías, incluyendo por vía intravenosa (es decir, metilprednisolona, hidrocortisona), por vía oral (es decir, prednisona, prednisolona, budesonida, dexametasona) o tópicamente (es decir, enema, supositorio o preparaciones de espuma).

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de MMP9, o un agente que inhibe la expresión y/o actividad de MMP9. Una secuencia proteica representativa para MMP9 es el número de acceso de GenBank NP_004985. El inhibidor puede ser de molécula pequeña o biológica. Por ejemplo, Gu et al., *The Journal of Neuroscience*, 25(27): 6401-6408 (2005) describe un inhibidor específico de MMP9, SB-3CT (CAS 292605-14-2). Además, ARNip, ARN antisentido y anticuerpos también han demostrado inhibir la expresión o actividad de MMP9 y están dentro del alcance de la presente divulgación. En una realización, un inhibidor de MMP9 es un anticuerpo monoclonal anti-MMP9. En alguna realización, el uno o más agentes terapéuticos adicionales incluyen un inhibidor de MMP9 y un análogo de nucleósido tal como gemcitabina.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P1), o un agente que inhibe la expresión y/o actividad de S1P1. El inhibidor puede ser de molécula pequeña o biológica. Por ejemplo, el inhibidor S1P1 puede ser RPC1063.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de TNF o un agente que inhibe la expresión y/o actividad de TNF. El inhibidor puede ser de molécula pequeña o biológica. Por ejemplo, el inhibidor de TNF puede ser golimumab.

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se están utilizando y/o desarrollando para tratar la colitis ulcerosa (CU) y/o la enfermedad de Crohn (EC). El agente puede ser una molécula biológica o pequeña. En algunas realizaciones, el agente es un modulador (por ejemplo, agonista o antagonista) de S1P1, IL-6, CX3CL1, DHODH, $\alpha 4$, $\beta 7$, JAK, TNF, CB, IL-12/IL-23, CCL20, TLR9, MAdCAM, CCR9, CXCL10, Smad7, PDE4, MC, VLA-1, GC, GATA-3, Eotaxin, FFA2, LIGHT, FMS, MMP9, CD40, esteroides, 5-ASA, Immunomod, STAT3 y/o EP4.

Los ejemplos no limitantes de agentes que se usan y/o desarrollan para tratar la colitis ulcerosa (CU) incluyen GSK3050002 (modulador CCL20, por GSK), GS-5745 (modulador MMP9, por Gilead), AVX-470 (modulador TNF, por Avaxia), Bertilimumab (modulador de eotaxina, por Immune Pharma), Simponi (modulador de TNF, por Johnson & Johnson y Merck), RX-10001 (por Resolvyx), IBD-98 (modulador 5-ASA, por Holy Stone), SP-333 (modulador GC, por Synergy), KAG-308 (modulador EP4, por Kaken), SB012 (modulador GATA-3, por Sterna), AJM300 (modulador $\alpha 4$, por Ajinomoto), BL-7040 (modulador TLR9, por BiolineRx), TAK-114 (modulador SAT3, por Takeda), CyCol (por Sigmoid), GWP-42003 (modulador CB, por GW Pharma), ASP3291 (modulador MC, por Drais), GLPG0974 (modulador FFA2, por Galápagos), Ozanimod (modulador S1P1, por Receptos), ASP015K (modulador JAK, por Astellas), Apremilast (modulador PDE4, por Celgene), Zoenasa (por Altheus), Kappaproct (modulador TLR9, por InDex), fosfatidilcolina (por el Dr. Falk/Lípido Tx), Tofacitinib (modulador JAK, por Pfizer), Cortment (modulador esteroide, por Ferring), Uceris (modulador esteroide, por Salix), y moduladores 5-ASA como Delzicol (por Actavis), Canasa (por Aptalis), Asacol (por Actavis), Pentasa (por Shire/Ferring), Lialda (por Shire), Mezavant (por Shire), Apriso (por Salix), Colazal (por Salix), Giazol (por Salix) y Salofalk (por el Dr. Falk). Los ejemplos no limitantes de agentes que se usan y/o desarrollan para tratar la enfermedad de Crohn (CD) incluyen FFP102 (modulador CD40, por Fast Forward), E6011 (modulador CX3CL1, por Eisai), PF-06480605 (por Pfizer), QBECO SSI (modulador Immunomod,

por Qu Biologics, PDA-001 (por Celgene), BI 655066 (modulador IL-12/IL-23, por Boehringer), kinoide TNF α (modulador TNF, por Neovacs), AMG 139/MEDI-2070 (modulador IL-12/IL-23, por AstraZeneca), PF-04236921 (modulador IL-6, por Pfizer), Tysabri (modulador β 7, comercializado por Biogen Idec en los EE.UU.), Cimzia (comercializado por UCB en los EE.UU.), JNJ-40346527 (modulador FMS, por J&J), SGX-203 (modulador esteroide, por Solgenix), CyCron (por Sigmoid), CCX507 (modulador CCR9, por ChemoCentryx), MT1303 (modulador S1P1, por Mitsubishi), 6-MP (por Teva), ABT-494 (modulador JAK, por Abbvie), Tofacitinib (modulador JAK, por Pfizer), GLPG0634 (modulador JAK, por Galápagos), TRK-170 (modulador β 7, por Toray), Mongersen (modulador Smad7, por Celgene), RHB-104 (por Redhill), Rifaxmin EIR (por Salix), Budenofalk (por el Dr. Falk) y Entocort (por AstraZeneca).

Los ejemplos no limitantes de agentes que se usan y/o desarrollan para tratar la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) incluyen PF-06410293 (por Pfizer), SAN-300 (modulador VLA-1, por Salix), SAR252067 (modulador LIGHT, por Sanofi), PF-00547659 (modulador MAdCAM, por Pfizer), Eldelumab (modulador Smad7, por BMS), AMG 181/MEDI-7183 (modulador β 7, por Amgen/AstraZeneca), Etrolizumab (modulador β 7, por Roche), Ustekinumab (modulador IL-12/IL-23, por J&J), Remicade (modulador TNF, por J&J y Merck), Entyvio (modulador β 7, por Takeda), Humira (modulador TNF, por Abbvie), Infliximab (por Celtrion), PF-06651600 (por Pfizer), GSK2982772 (por GSK), GLPG1205 (modulador FFA2, por Galápagos), AG014 (por Intrexon) y Vidofludimus (modulador DHODH, por 4SC).

En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden ser un inhibidor de JAK, particularmente un inhibidor selectivo de JAK-1. El inhibidor puede ser de molécula pequeña o biológica. Por ejemplo, el inhibidor de JAK puede ser Filgotinib, GLPG0634 (modulador JAK, de Galápagos).

Kits

En el presente documento también se proporcionan kits que incluyen un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado del mismo, y un embalaje adecuado. En una realización, un kit incluye además instrucciones de uso. En un aspecto, un kit incluye un compuesto de Fórmula I (o cualquier otra Fórmula descrita en este documento), o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado del mismo, y una etiqueta y/o instrucciones para uso de los compuestos en el tratamiento de las indicaciones, incluidas las enfermedades o afecciones, descritas aquí.

En el presente documento también se proporcionan artículos de fabricación que incluyen un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado del mismo en un recipiente adecuado. El recipiente puede ser un vial, frasco, ampolla, jeringa precargada y una bolsa intravenosa.

Composiciones farmacéuticas y modos de administración

Los compuestos proporcionados en el presente documento generalmente se administran en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos descritos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado del mismo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de portadores, adyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, *p. ej.*, diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes. Dichas composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. Véase, *p. ej.*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, Pa. 17ª Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ª Ed. (GS Banker y CT Rhodes, Eds.).

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. La composición farmacéutica puede administrarse mediante diversos métodos que incluyen, *p. ej.*, rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como un inhalante.

Un modo de administración es parenteral, *p. ej.*, por inyección. Las formas en que las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incorporarse para administración por inyección incluyen, *p. ej.*, suspensiones acuosas o oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de maní, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

La administración oral puede ser otra ruta para la administración de los compuestos descritos en este documento. La administración puede ser a través de, *p. ej.*, cápsula o tabletas con recubrimiento entérico. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado del mismo, el ingrediente activo generalmente se diluye con un excipiente y/o se incluye dentro de dicho

portador que puede ser en forma de cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), ungüentos que contienen, *p. ej.*, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metilo y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Se pueden formular las composiciones que incluyen al menos un compuesto descrito aquí o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, profármacos o análogos deuterados de los mismos para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos con polímeros o formulaciones de matriz de fármacos y polímeros. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes de los Estados Unidos números 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para usar en los métodos descritos aquí emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos descritos aquí en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véanse, *p. ej.*, las patentes de los Estados Unidos N^{os} 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Dichos parches pueden construirse para la entrega continua, pulsátil o tras entrega de demanda de agentes farmacéuticos.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito aquí o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado de los mismos. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se puede dispersar uniformemente por toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

Las tabletas o píldoras de los compuestos descritos en el presente documento pueden estar recubiertas o compuestas de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede incluir una dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. En otras realizaciones, las composiciones en los disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una carpa de mascarilla o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

Dosificación

El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente solicitud para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración, y tasa de excreción, combinación de drogas y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como un número de miligramos de un compuesto descrito aquí por kilogramo del peso corporal del sujeto (mg/kg). Las dosis de entre aproximadamente 0,1 y 150 mg/kg pueden ser apropiadas. En algunas realizaciones, pueden ser apropiadas aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg. En otras realizaciones, puede ser apropiada una

dosificación de entre 0,5 y 60 mg/kg. La normalización de acuerdo con el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan las dosis entre sujetos de un tamaño muy diferente, como ocurre cuando se usa el medicamento tanto en niños como en adultos o cuando se convierte una dosis efectiva en un sujeto no humano como un perro dosis adecuada para un sujeto humano.

La dosificación diaria también puede describirse como una cantidad total de un compuesto descrito en este documento administrado por dosis o por día. La dosificación diaria de un compuesto de Fórmula I puede estar entre aproximadamente 1 mg y 4.000 mg, entre aproximadamente 2.000 a 4.000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 2.000 mg/día, entre aproximadamente 1 a 1.000 mg/día, entre aproximadamente 10 a 500 mg/día, entre aproximadamente 20 a 500 mg/día, entre aproximadamente 50 a 300 mg/día, entre aproximadamente 75 a 200 mg/día, o entre aproximadamente 15 a 150 mg/día.

Cuando se administra por vía oral, la dosis diaria total para un sujeto humano puede estar entre 1 mg y 1.000 mg, entre aproximadamente 1.000-2.000 mg/día, entre aproximadamente 10-500 mg/día, entre aproximadamente 50-300 mg/día, entre aproximadamente 75-200 mg/día, o entre aproximadamente 100-150 mg/día.

Los compuestos de la presente solicitud o las composiciones de los mismos pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día, usando cualquier modo adecuado descrito anteriormente. Además, la administración o tratamiento con los compuestos puede continuarse durante varios días; por ejemplo, comúnmente el tratamiento continuaría durante al menos 7 días, 14 días o 28 días, durante un ciclo de tratamiento. Los ciclos de tratamiento son bien conocidos en la quimioterapia contra el cáncer, y con frecuencia se alternan con períodos de descanso de aproximadamente 1 a 28 días, comúnmente aproximadamente 7 días o aproximadamente 14 días, entre ciclos. Los ciclos de tratamiento, en otras realizaciones, también pueden ser continuos.

En una realización particular, el método comprende administrar al sujeto una dosis diaria inicial de aproximadamente 1 a 800 mg de un compuesto descrito en el presente documento y aumentar la dosis en incrementos hasta que se logre la eficacia clínica. Se pueden usar incrementos de aproximadamente 5, 10, 25, 50 o 100 mg para aumentar la dosis. La dosis se puede aumentar diariamente, cada dos días, dos veces por semana o una vez por semana.

Síntesis de los compuestos de Fórmula I

Los compuestos pueden prepararse usando los métodos descritos en el presente documento y las modificaciones de rutina de los mismos, que serán evidentes dada la divulgación en el presente documento y los métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas aquí. La síntesis de los compuestos típicos descritos en la presente memoria puede llevarse a cabo como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos se pueden comprar comercialmente, *p. ej.*, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

Síntesis general

Las realizaciones típicas de los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Será evidente dada la descripción en el presente documento que los esquemas generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tengan estructuras similares para dar como resultado productos que sean correspondientemente diferentes. Las descripciones de síntesis siguen para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios generalmente pueden determinarse mediante inspección. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones descritas en la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en este documento. En general, los compuestos descritos aquí son típicamente estables y aislables a temperatura y presión ambiente.

Parámetros de reacción sintética

Los compuestos de esta descripción pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando, *p. ej.*, los siguientes métodos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina. Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales, así como las condiciones adecuadas para proteger y

desproteger grupos funcionales particulares son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T.W. Greene y G.M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Edición, Wiley, Nueva York, y las referencias citadas allí.

Además, los compuestos de esta descripción pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales o como mezclas enriquecidas en estereoisómero. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) están incluidos dentro del alcance de esta divulgación, a menos que se indique lo contrario. Los estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) pueden prepararse usando, *p. ej.*, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, las mezclas racémicas de tales compuestos se pueden separar usando, *p. ej.*, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales y similares.

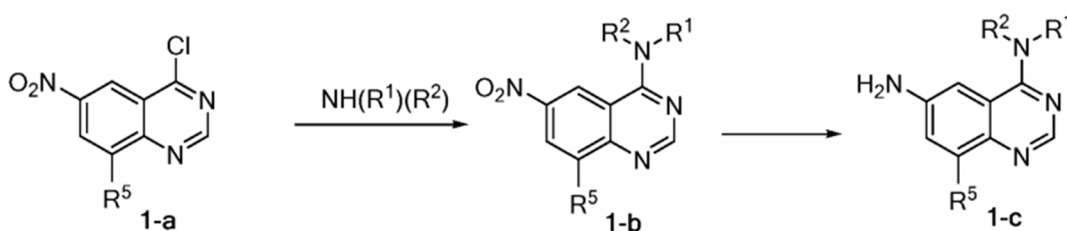
Los materiales de partida para las siguientes reacciones son compuestos generalmente conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida están disponibles de proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, EE.UU.), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, EE.UU.). Otros pueden prepararse mediante procedimientos o modificaciones obvias de los mismos, descritos en textos de referencia estándar como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 5ª Edición, 2001) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

El término "solvente" generalmente se refiere a un solvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con él (incluyendo, *p. ej.*, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes son disolventes orgánicos inertes, y las reacciones pueden llevarse a cabo bajo un gas inerte, preferiblemente argón o nitrógeno.

El término "q.s." significa agregar una cantidad suficiente para lograr una función establecida, *p. ej.*, para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100%).

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse proporcionando primero el núcleo de quinazolina sustituido, y opcionalmente modificando adicionalmente el núcleo según se desee para proporcionar los sustituyentes descritos en este documento. El **esquema 1** muestra la preparación del núcleo de quinazolina para proporcionar compuestos de Fórmula I-c, donde m, R¹, R² y R⁵ son como se definen en el presente documento, o es un grupo funcional que puede convertirse al mismo usando condiciones de reacción estándar.

Esquema 1



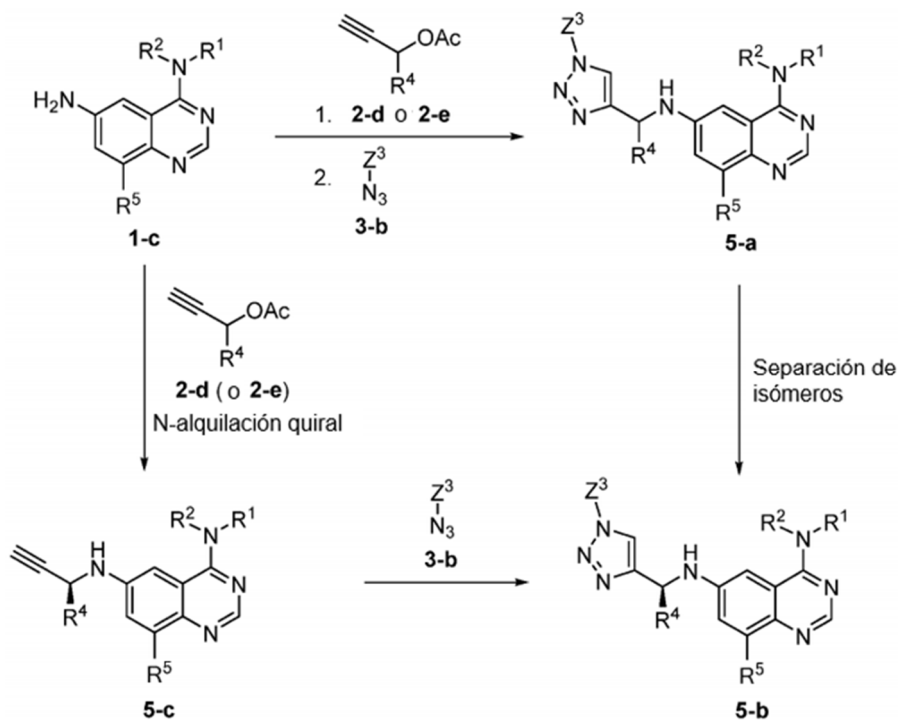
En el **Esquema 1**, **1-a** se hace reaccionar con una amina adecuada en condiciones de sustitución aromática nucleofílica estándar en presencia de una base (por ejemplo, NEt_3 , etc.) y a temperatura elevada (por ejemplo, 150°C) para obtener **1-b**. Los compuestos de Fórmula I donde R^5 es ciano se proporcionan empleando un agente de cianato adecuado (por ejemplo, CuCN , $\text{Zn}(\text{CN})_2$, etc.) en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio, níquel, cobre, etc.). La reducción del resto nitro en el compuesto **1-b** utilizando un agente reductor adecuado proporciona el compuesto **1-c** (por ejemplo, Fe , SnCl_2 , etc.). La síntesis de **1-c** también se puede hacer en una olla de **1-a** usando un solvente adecuado (es decir, etanol). Varios compuestos de Fórmula **1-a** para usar en los métodos proporcionados en el presente documento pueden adquirirse de fuentes comerciales o sintetizarse por métodos conocidos.

El **Esquema 2** muestra la síntesis de los compuestos **2-d** y **2-e**, donde R^4 es como se define aquí.

de cicloadición 1,3-dipolar estándar. **4-b** acetal se convierte en el correspondiente aldehído **4-c** en condiciones estándar de desprotección de carbonilo (por ejemplo, ácido acuoso).

El **Esquema 5** muestra una síntesis general de compuestos ejemplares de Fórmula I, donde Z^3 , m , R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definen aquí.

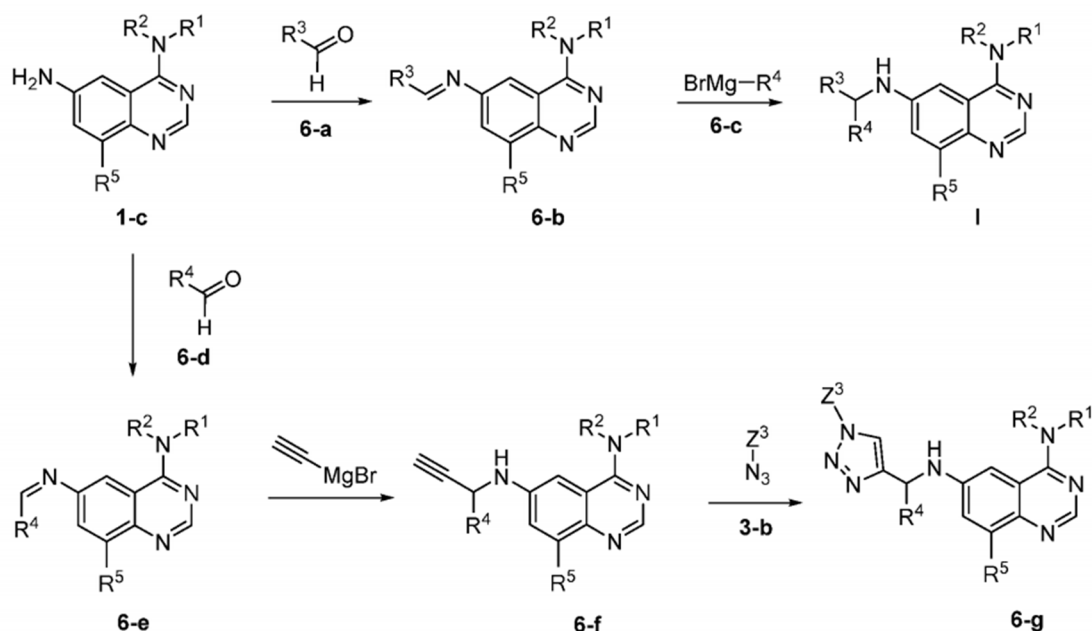
Esquema 5



En el **Esquema 5**, los compuestos de Fórmula **5-c** pueden proporcionarse mediante N-alkilación de la amina **1-c** con **2-d** (o **2-e**), seguido de ciclación con azida **3-b** bajo condiciones de cicloadición 1,3-dipolar estándar. La separación de los isómeros de Fórmula **5-a** para dar compuestos de Fórmula **5-b** puede realizarse usando técnicas de separación/resolución quirales estándar (por ejemplo, cromatografía quiral, cristalización, etc.). Alternativamente, los compuestos de Fórmula **5-b** pueden proporcionarse mediante N-alkilación enantioselectiva de **1-c** con **2-d** (o **2-e**) usando un complejo de metal quiral (por ejemplo, $[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$, CuOTf-benceno, $Cu(OAc)_2$ o $Cu(I)I$, etc., con un ligando quiral). Las condiciones de reacción adecuadas y los ligandos/complejos quirales ejemplares se pueden encontrar en la literatura (véase, *p. ej.*, Detz, y col. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 3777-3780). Poner en contacto **5-c** con azida **3-b** bajo condiciones de cicloadición 1,3-dipolar estándar proporciona **5-b**. **5-c** puede o no aislarse antes de la adición de **3-b**.

El **Esquema 6** muestra una síntesis alternativa de compuestos de Fórmula I a través de la formación de imina y la posterior adición nucleofílica, donde Z^3 , m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen aquí.

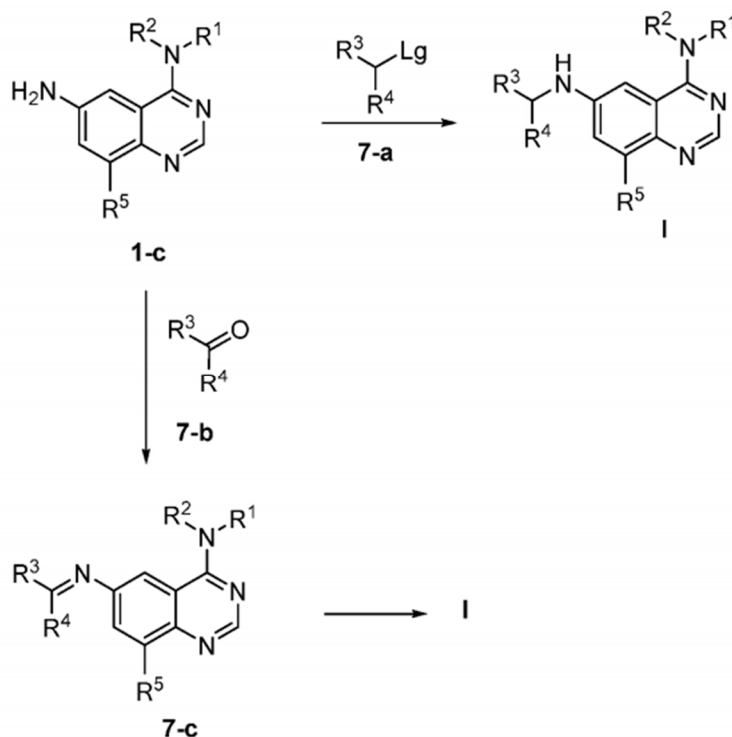
Esquema 6



En el **Esquema 6**, la amina **1-c** se hace reaccionar con aldehído **6-a** para proporcionar la imina **6-b** correspondiente en condiciones estándar de formación de imina. Luego se hace reaccionar **6-b** con el reactivo de Grignard **6-c** para proporcionar la Fórmula I. Alternativamente, se puede hacer reaccionar **1-c** con aldehído **6-d** para proporcionar la imina **6-f**, que luego se hace reaccionar con etinilo Grignard para proporcionar el compuesto **6-f**. El compuesto **6-f** se puede convertir luego en el compuesto **6-g** en condiciones de cicloadición 1,3-dipolar estándar con **4-b** como se muestra en el **Esquema 6**. Además, la resolución de los isómeros de Fórmula I o el compuesto **6-g** se puede realizar usando condiciones estándar de separación/resolución quiral (p. ej., cromatografía quiral, cristalización, etc.).

El **Esquema 7** muestra otra síntesis general alternativa de compuestos de Fórmula I, donde LG, m, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen aquí.

Esquema 7

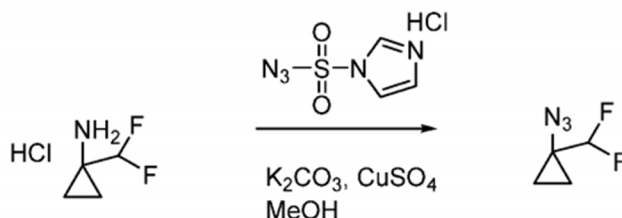


En el **Esquema 7**, la amina **1-c** se hace reaccionar con **7-a** apropiadamente sustituido en condiciones de sustitución nucleofílica, donde Lg es un grupo saliente adecuado, como un haluro (p. ej., flúor, cloro, bromo, yodo) o un alcohol activado (p. ej., AcO-, TsO-, TfO-, MsO-, etc.) en presencia de una base, para proporcionar el compuesto de Fórmula I. Alternativamente, la amina **1-c** se hace reaccionar con la cetona **7-b** para proporcionar **7-c**, que posteriormente se reduce para proporcionar el compuesto de Fórmula I. La resolución de los isómeros de Fórmula I se puede realizar utilizando condiciones quirales de separación/resolución estándar (p. ej., cromatografía quiral, cristalización, etc.).

Ejemplos

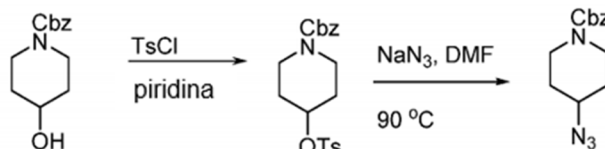
Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones específicas de la divulgación. Los expertos en la materia deben apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas para funcionar bien en la práctica de la divulgación y, por lo tanto, pueden considerarse modos específicos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún obtener un resultado similar o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la divulgación.

Preparación de azidas a partir de aminas



Se añadió clorhidrato de 1-(difluorometilo)ciclopropano-1-amina (175 mg, 1,22 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 1H-imidazol-1-sulfonilo azida (307 mg, 1,46 mmol), carbonato de potasio (421 mg, 3,05 mmol) y sulfato de cobre (II) pentahidrato (15 mg, 0,06 mmol) en metanol (2,0 ml). La mezcla azul se agitó a ta durante 24 horas. Se añadió ácido acético (183 mg, 3,05 mmol) y la mezcla se usó para la química del clic como tal. Ver E.D. Goddard, et. al., Org. Lett., 2007, p. ej. 3797.

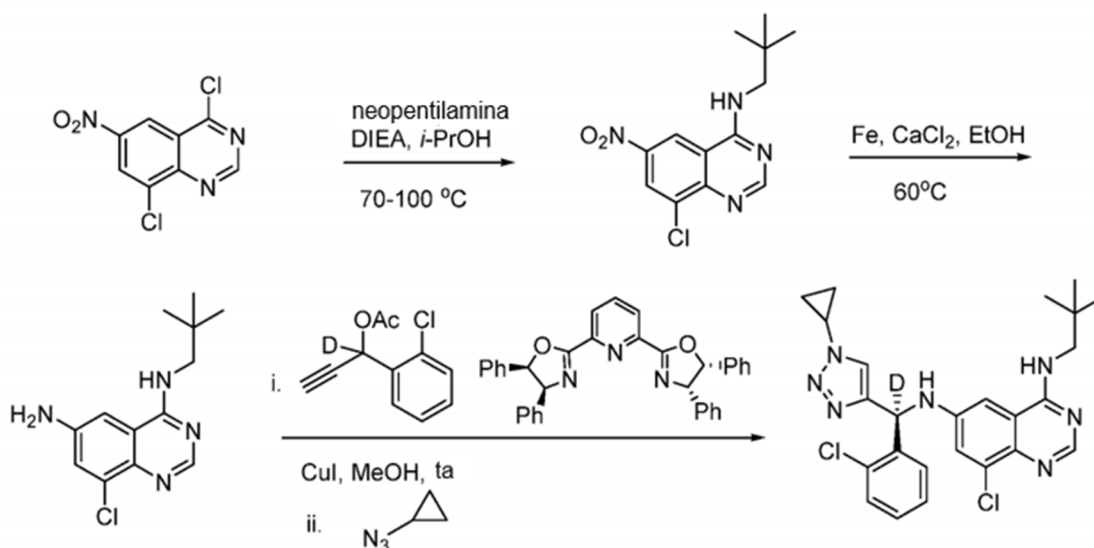
Preparación de azidas a partir de alcoholes.



4-(tosiloxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo: 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (17,2 g, 73,1 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (15,3 g, 80,4 mmol) se disolvieron en piridina (50 ml) y se agitaron a temperatura ambiente. Después de 23 horas, la piridina se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 150 ml) y cloruro de amonio saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía flash (eluyente:acetato de etilo/hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se eliminó a presión reducida, proporcionando 4-(tosiloxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (20,5 g, 72%).

4-azidopiperidina-1-carboxilato de bencilo: Se añadió azida de sodio (2,48 g, 38,2 mmol) a una solución de 4-(tosiloxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (12,4 g, 31,8 mmol) en dimetilformamida (100 ml). La mezcla se calentó a 90°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (2 x 15 ml), cloruro de litio acuoso al 5% (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró (NO a sequedad) proporcionando el material deseado. Se supuso que el rendimiento era del 100% y todo el material se usó en el siguiente paso.

Procedimiento general 1



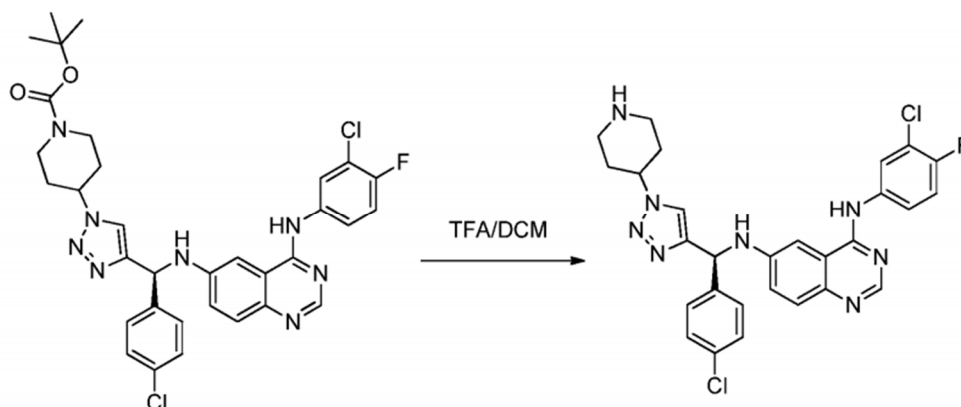
8-cloro-N-neopentilo-6-nitroquinazolina-4-amina: 4,8-dicloro-6-nitroquinazolina (200 mg, 0,82 mmol) (Enamina Building Block), neopentilamina (79 mg, 0,90 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (127 mg, 0,98 mmol) en *iso*-propanol (7 ml) se calentó a 90°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. Se usa en el siguiente paso como se presume el rendimiento cuantitativo. ES/MS ($M+H^+$) 295,17

8-cloro-N4-neopentilquilzolina-4,6-diamina: 8-cloro-N-neopentilo-6-nitroquinazolina-4-amina (242 mg, 0,82 mmol), cloruro de calcio (137 mg, 1,23 mmol), polvo de hierro (137 mg, 2,46 mmol) se calentaron en etanol (10 ml)/agua (1 ml) a 65°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración. Los sólidos se lavaron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. La filtración y la evaporación de todos los volátiles produjeron el producto como la amina cruda. ES/MS ($M+H^+$) 265,09

(S)-8-cloro-N6-((2-clorofenilo)(1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo-d)-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina: 8-cloro-N4-neopentilquilzolina-4,6-diamina (100 mg, 0,38 mmol), CuI (7 mg, 0,04 mmol) y ligando de oxazolina (20 mg, 0,04 mmol) se sonicaron en MeOH (3 ml) durante ~ 1 minuto. Se añadieron acetato de alquínilo (95 mg, 0,45 mmol) en MeOH (1 ml) y diisopropilo etilo amina (81 mg, 0,62 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Se añadió azidociclopropano (19 mg, 0,23 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y los disolventes se eliminaron al vacío. El material bruto se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN * TFA al 0,1%) para dar el producto como una sal de acetato de trifluoro (19 mg, 0,03 mmol). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,39 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 3H), 3,96 (td, J = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 12,9, 6,0 Hz, 1H), 1,19 - 1,04 (m, 4H), 0,92 (s, 9H). ES/MS ($M+H^+$) 497,33.

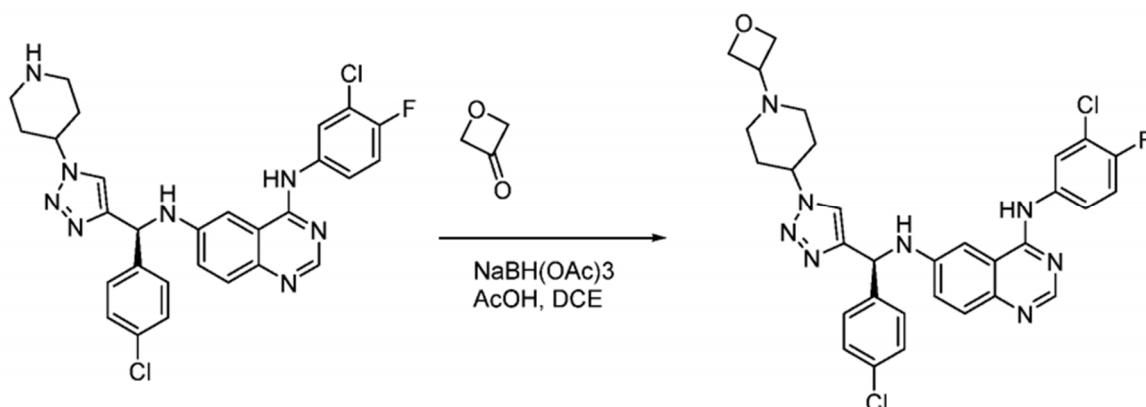
Alternativamente, el producto de la etapa inicial de *N*-alquilación puede aislarse y someterse a reacciones de cicloadición [3+2] en una reacción separada como en los procedimientos de ejemplo 8 y 9.

Procedimiento general 2



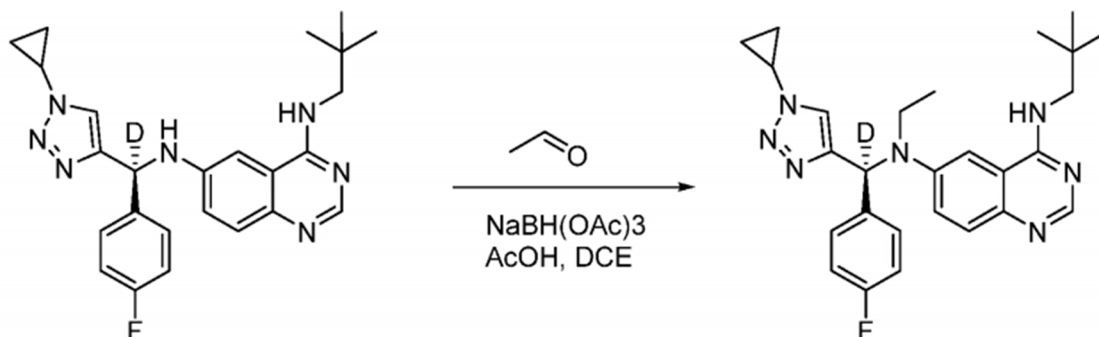
(S)-N4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N6-((4-clorofenilo)(1-(piperidina-4-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)quinazolina-4,6-diamina: A (S)-terc-butilo 4-(4-(((4-((3-cloro-4-fluorofenilo)amino)quinazolina-6-ilo)amino)(4-clorofenilo)metilo)-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-carboxilato (preparado por el procedimiento general 1; 310 mg, 0,47 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,06 g, 9,34 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se inactivó con bicarbonato de sodio saturado. La emulsión resultante se filtró a través de una almohadilla de celite. Las capas filtradas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (x2). Orgánicos combinados lavados con salmuera y secados (Na_2SO_4). La filtración y la evaporación de los volátiles dieron el material bruto que se purificó por RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN * TFA al 0,1%) para producir el producto como una sal de acetato de trifluoro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,71 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 6,8, 2,6$ Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 3H), 7,59 - 7,50 (m, 5H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 6,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 3,42 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,27 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 2,12 (d, $J = 12,5$ Hz, 2H). ES/MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 563,14.

Procedimiento general 3:



(S)-N4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N6-((4-clorofenilo)(1-(1-(oxetan-3-ilo)piperidina-4-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)quinazolina-4,6-diamina: A (S)-N4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-N6-((4-clorofenilo)(1-(piperidina-4-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)quinazolina-4,6-diamina (75 mg, 0,13 mmol) en dicloroetano (1 ml) se añadió oxetan-3-ona (18 mg, 0,25 mmol) y ácido acético (41 mg, 0,68 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días, se enfrió con agua y se extrajo en EtOAc (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre sílice (3% de NH_4OH en MeOH y EtOAc). El producto se tomó en acetonitrilo/agua (1 ml/1 ml), se congeló y se secó en el liofilizador para dar el compuesto del título como un sólido crema. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,35 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14 (dd, $J = 6,9, 2,6$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (ddd, $J = 9,1, 4,3, 2,6$ Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 4H), 7,48 - 7,38 (m, 5H), 7,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,54 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 4,42 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,99 (m, 8H). ES/MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 619,16.

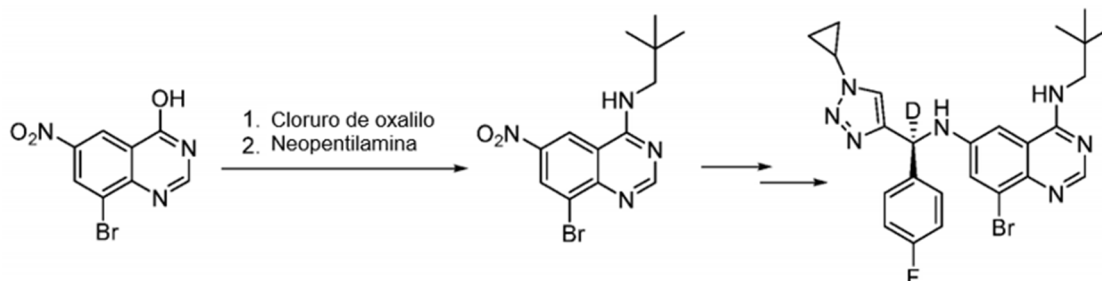
Procedimiento general 4



(S)-N6-((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo-d)-N6-etilo-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina: A (S)-N6-((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo-d)-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina (hecho por procedimiento general 1; se añadieron 90 mg, 0,20 mmol) de acetaldehído (44 mg, 1,01 mmol), ácido acético (24 mg, 0,40 mmol) y triacetoxi borohidruro de sodio (85 mg, 0,40 mmol) y la reacción se agitó a ta durante la noche. Luego se filtró en celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/EtOAc/hexanos). Las fracciones deseadas se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,10 (s, 1H), 7,75 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,44 (s, 3H), 7,38 - 7,31 (m, 2H),

7,16 (t, = 8,9 Hz, 2H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 4H), 1,18 - 1,05 (m, 4H), 0,91 (s, 9H), 0,83 (t, = 6,9 Hz, 3H). ES/MS ($M+H^+$) 475,25.

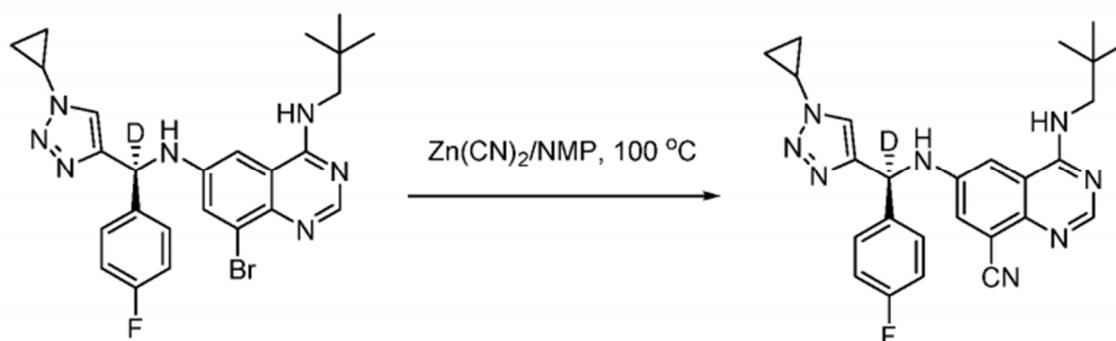
Procedimiento general 5



8-bromo-N-neopentilo-6-nitroquinazolina-4-amina: A 8-bromo-6-nitroquinazolina-4-ol (250 mg, 0,93 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió DMF (0,5 ml) seguido por cloruro de oxalilo (141 mg, 1,11 mmol) gota a gota. Después de que cesó la evolución de gas, la mezcla de reacción se tapó y se calentó a 55°C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió neopentilo amina (se observó humo). La reacción se calentó nuevamente a 55°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua y EtOAc y se saturó. Se añadió bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. ES/MS ($M+H^+$) 339,22.

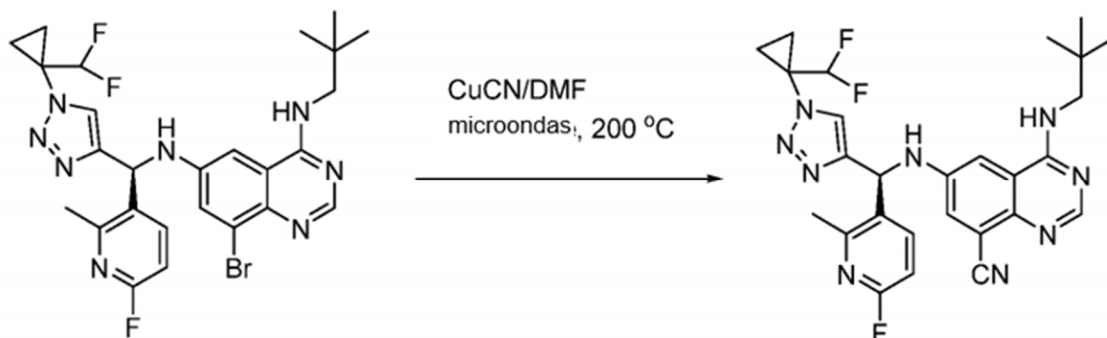
(S)-8-bromo-N6-((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo-d)-N4-neopentilquilquinazolina-4,6-diamina: Hecho por el procedimiento general 1 a partir de 8-bromo-N-neopentilo-6-nitroquinazolina-4-amina. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,45 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,56 (ddd, $J = 9,3, 5,4, 2,0$ Hz, 3H), 7,34 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,16 (td, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 2H), 3,96 (td, $J = 5,5, 4,8, 2,6$ Hz, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,40 (d, $J = 25,3$ Hz, 1H), 1,18 - 1,05 (m, 4H), 0,92 (d, $J = 1,9$ Hz, 9H). ES/MS ($M+H^+$) 525,14.

Procedimiento general 6



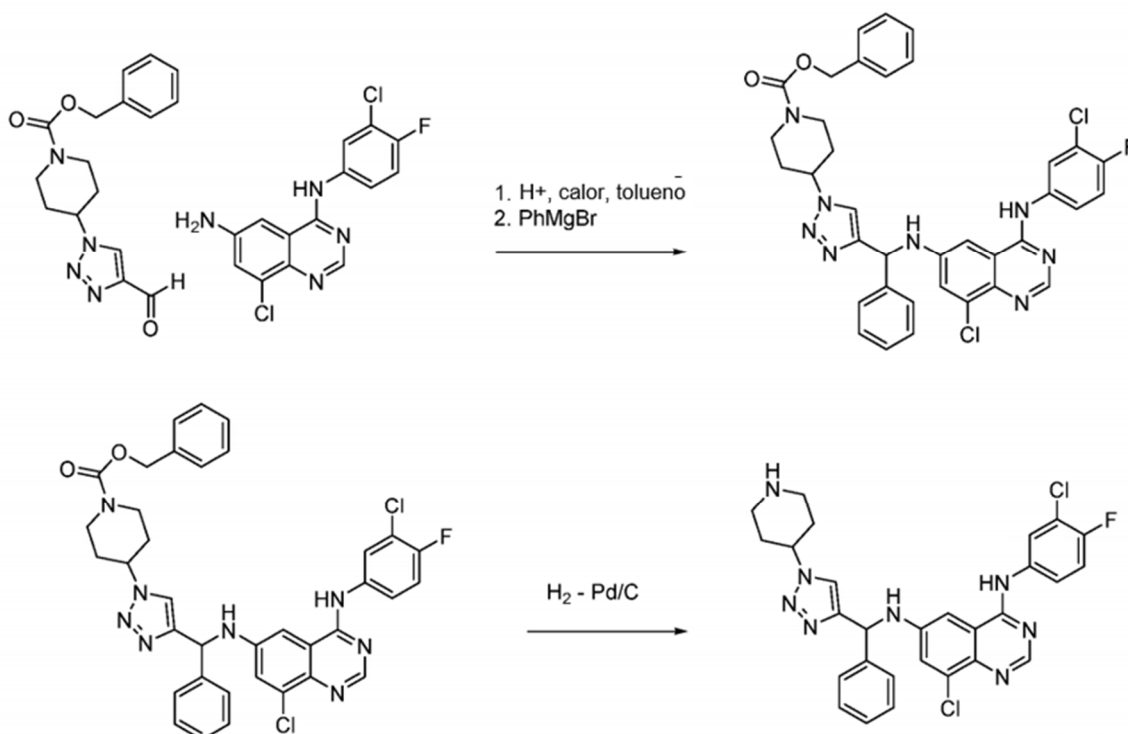
(S)-6-(((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo-d)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo: A (S)-8-bromo-N6-((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo-d)-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina (33 mg, 0,06 mmol) en NMP (0,6 mL) se añadió cianuro de zinc (18 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se desgasificó y calentó a 100°C durante la noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo en EtOAc (x2). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material crudo se purificó por RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN * TFA al 0,1%) para producir el producto como una sal de acetato de trifluoro. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,30 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 3,94 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 1,17 - 1,05 (m, 4H), 0,91 (d, $J = 1,9$ Hz, 9H). ES/MS ($M+H^+$) 472,30.

Procedimiento alternativo para la cianación:



(S)-6-(((1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(6-fluoro-2-metilpiridina-3-ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo: A (S)-8-bromo-N6-((1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(6-fluoro-2-metilpiridina-3-ilo)metilo)-N4-neopentilquilzolina-4,6-diamina (42 mg, 0,07 mmol) en DMF (1,5 mL) se añadió cianuro de cobre (32 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se calentó en el microondas a 200°C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua y se extrajo en EtOAc (x2). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El material crudo se purificó por RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN * TFA al 0,1%) para producir el producto como una sal de acetato de trifluoro. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 17,0$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,27 - 5,93 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,50 (s, 4H), 0,87 (t, $J = 3,7$ Hz, 9H). ES/MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 536,30.

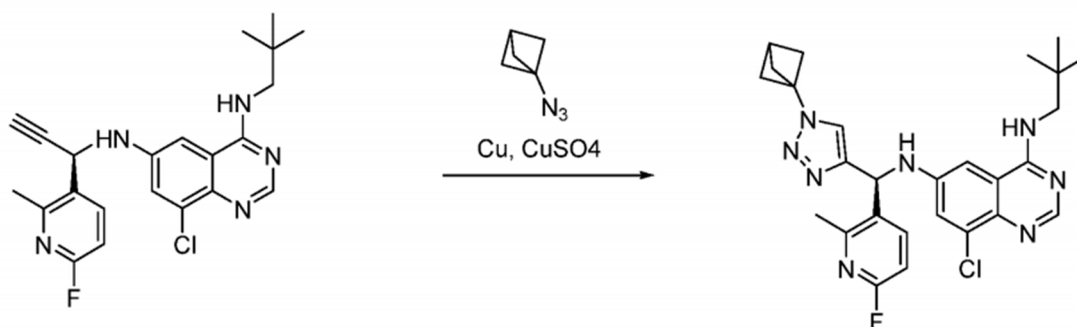
Procedimiento general 7



Una suspensión de la 8-cloro-N4-(3-cloro-4-fluorofenilo)quinazolina-4,6-diamina (130 mg, 0,4 mmol), bencilo 4-(4-formilo-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-carboxilato (126,5 mg, 0,4 mmol) y pTSA en tolueno se calentó a reflujo con eliminación de agua azeotrópica. Después de 4 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se disolvió en MeTHF y se añadió bromuro de fenilmagnesio. Después de 60 minutos, la reacción se interrumpió con NH_4Cl saturado (30 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía flash (EtOAc/hexanos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró para dar el producto II-1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,84 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,22 (m, 13H), 6,14 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).

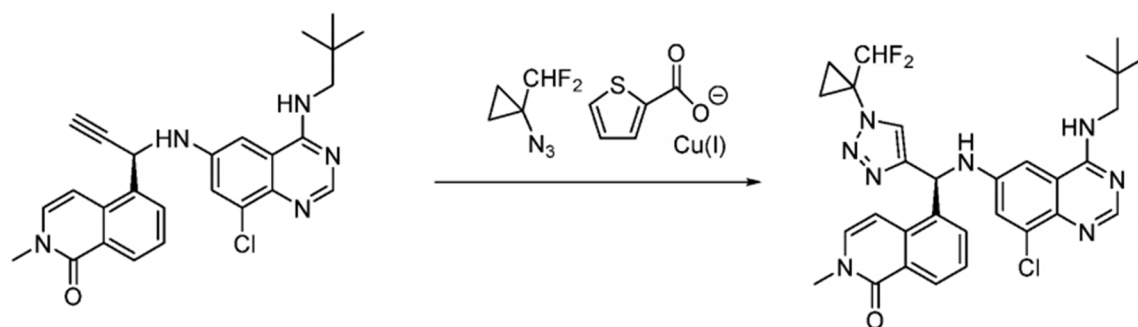
4-(4-(((8-cloro-4-((3-cloro-4-fluorofenilo)amino)quinazolina-6-ilo)amino)(fenilo)metilo)-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-carboxilato de bencilo (32 mg, 0,046 mmol) y Pd-C en EtOH se agitaron bajo una atmósfera de hidrógeno. Después de 4,5 horas, la mezcla de reacción se filtró y los volátiles se eliminaron al vacío y el crudo se purificó mediante RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN TFA al 0,1%). El producto se aisló como sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,22 (m, 9H), 6,17 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).

Procedimiento de ejemplo 8:



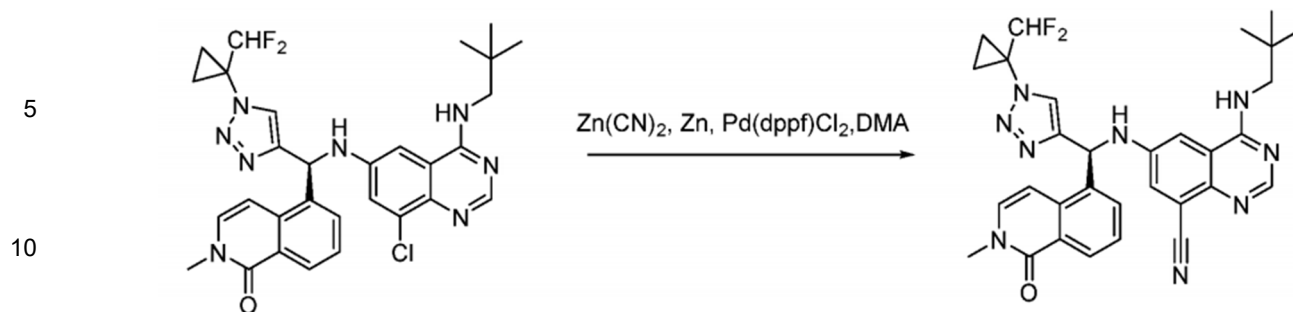
A una solución de (R)-8-cloro-N6-(1-(6-fluoro-2-metilpiridina-3-ilo)prop-2-in-1-ilo)-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina (53 mg, 0,13 mmol) en THF se añadió solución de biciclo[1,1,1]pentilo-1-azida en MeOH, cobre (41 mg) y solución acuosa de sulfato de cobre (0,1 ml) y la suspensión se agitó a ta. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se filtró y se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y la evaporación de los volátiles dieron el producto de reacción bruto. El material se sometió a cromatografía RP (agua/MeCN * TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para dar el producto 1-26. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,47 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,67 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 0,96 (s, 9H).

Procedimiento de ejemplo 9:



A una solución de (R)-5-(1-((8-cloro-4-(neopentilamino)quinazolina-6-ilo)amino)prop-2-in-1-ilo)-2-metilisoquinolina-1(2H)-ona (68 mg, 0,15 mmol) en THF se añadió solución de 1-azido-1-(difluorometilo)ciclopropano en MeOH, cobre (I) tiofeno carboxilato (5,7 mg) y la reacción se agitó a ta. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró y se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración y la evaporación de los volátiles dieron el producto de reacción bruto. El material se sometió a cromatografía RP (agua/MeCN * TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para dar el producto 1-25. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,91 (t, *J* = 54,7 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 4H), 1,50 (d, *J* = 3,7 Hz, 4H), 0,89 (s, 9H).

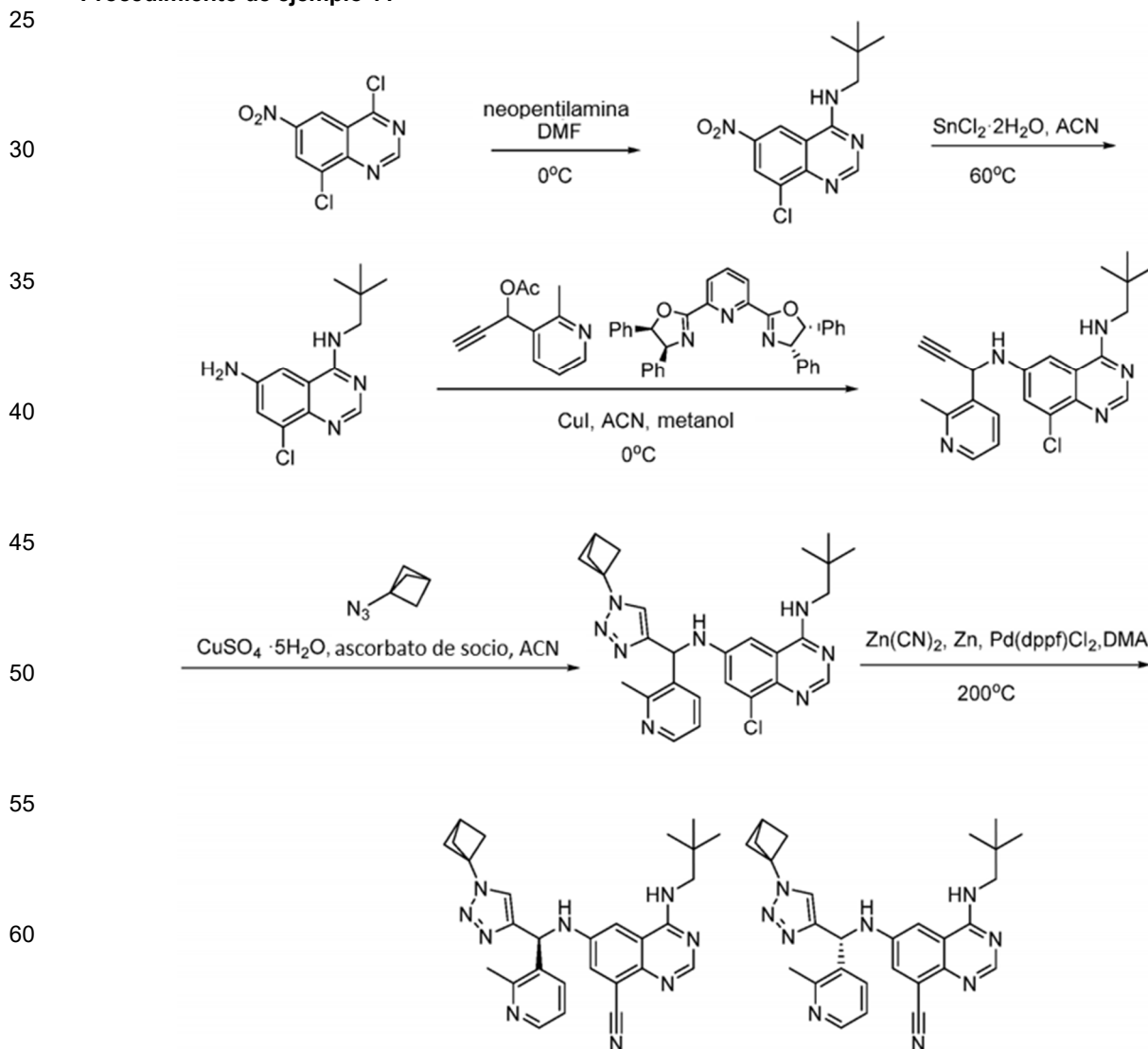
Procedimiento de ejemplo 10:



15 Una mezcla de (S)-5-(((8-cloro-4-(neopentilamino)quinazolina-6-ilo)amino)(1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)métilo)-2-metilisquinolina-1(2H)-ona (35 mg, 0,06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1 mg), polvo de Zn (0,5 mg) y Zn (CN)₂ (69 mg) en dimetilo acetamida se purgó con argón y se calentó a 200°C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se filtró y la reacción cruda se purificó mediante purificación RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN * TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para dar el producto.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,91 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 3,6 Hz, 4H), 0,88 (s, 9H).

Procedimiento de ejemplo 11



8-cloro-N-neopentilo-6-nitroquinazolina-4-amina: A una solución de 4,8-dicloro-6-nitroquinazolina (0,52 g, 2,13 mmol) en DMF (3 ml) se añadió gota a gota neopentilamina (0,5 ml, 4,26 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El producto se precipitó en agua (30 ml) y los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío. El producto bruto se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. ES/MS (M+H⁺) 295,41

8-cloro-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina: A una solución de 4,8-dicloro-6-nitroquinazolina en acetonitrilo (5 ml) se le añadió dihidrato de cloruro de estaño(II) (2,17 g, 9,62 mmol). Después de agitar durante 1,5 horas a 60°C, se añadió NaOH 0,5 M (acuoso, 50 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice usando EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (360 mg). ES/MS (M+H⁺) 265,42

8-cloro-N6-(1-(2-metilpiridina-3-ilo)prop-2-in-1-ilo)-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina: una suspensión de CuI (12,95 mg, 0,07 mmol) y el ligando de oxazolina (53,19 mg, 0,1 mmol) en metanol (2 ml) y acetonitrilo (2 ml) se sonicó durante 5 minutos. A la solución agitada se le añadió 8-cloro-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina (360 mg, 1,36 mmol), seguido de acetato de 1-(2-metilpiridina-3-ilo)prop-2-in-1-ilo (308,74 mg, 1,63 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (355,26 µl, 2,04 mmol). Después de agitar a 5°C durante 24 horas, la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró. La mezcla cruda se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (360 mg). ES/MS (M+H⁺) 394,68.

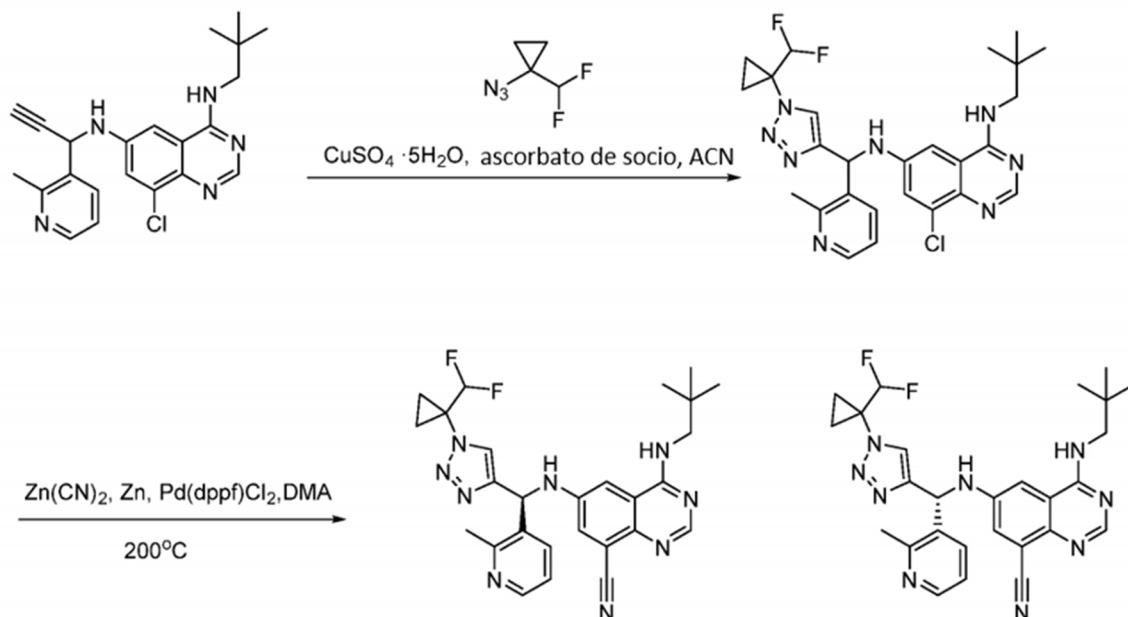
N6-((1-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)-8-cloro-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina: a una solución de 1-azidobiciclo[1,1,1]pentano (25,92 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió 8-cloro-N6-(1-(2-metilpiridina-3-ilo)prop-2-in-1-ilo)-N4-neopentiloquinazolina-4,6-diamina (115 mg, 0,29 mmol) seguido de sulfato de cobre(II) pentahidrato (72,98 mg, 0,29 mmol), ascorbato de sodio (11,56 mg, 0,06 mmol) y agua (0,4 ml). La mezcla se sonicó durante 30 minutos, se diluyó con 2:1 de hexano:EtOAc (5 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente y se filtró. Los sólidos se disolvieron en acetonitrilo (15 ml), se concentraron y se secaron al vacío. El producto se purificó mediante purificación RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN * TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título (41 mg). ES/MS (M+H⁺) 503,62.

(S)-6-(((1-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo y (R)-6-(((1-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo: a una solución de N6-((1-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)-8-cloro-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina (40 mg, 79,51 µmol) en N,N-dimetilacetamida (0,5 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (2,3 mg, 3,2 µmol), polvo de Zn (1,0 mg, 16,0 µmol) y Zn(CN)₂ (11,2 mg, 95,4 µmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla, se selló y se calentó en un reactor de microondas a 200°C durante 30 minutos. El producto se purificó mediante purificación RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN * TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título. Los enantiómeros se separaron por cromatografía de fluido supercrítico quiral usando CHIRALCEL®OD-H/SFC, 5µm 21X250mm (eluyente: 30% de etanol).

Primer pico de elución: (S)-6-(((1-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 0,94 (s, 9H). ES/MS (M+H⁺) 494,54.

Segundo pico de elución: (R)-6-(((1-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,54 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 0,93 (s, 9H). ES/MS (M+H⁺) 494,61.

Procedimiento de ejemplo 12



8-cloro-N6-((1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina: A una solución de 1-1-azido-1-(difluorometilo)ciclopropano (31,62 mg, 0,24 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió 8-cloro-N6-(1-(2-metilpiridina-3-ilo)prop-2-in-1-ilo)-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina (115 mg, 0,29 mmol) seguido de sulfato de cobre (II) pentahidrato (72,98 mg, 0,29 mmol), ascorbato de sodio (11,56 mg, 0,06 mmol) y agua (0,4 ml). La mezcla se sonicó durante 30 minutos, se diluyó con 2:1 de hexano: EtOAc (5 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó vigorosamente y se filtró. Los sólidos se disolvieron en acetonitrilo (15 ml), se concentraron y se secaron al vacío. El producto se purificó mediante purificación RP-HPLC (eluyente: agua/MeCN * TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título (24 mg). ES/MS ($\text{M}+\text{H}^+$) 527,56.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los Ejemplos y Procedimientos descritos en este documento (e indicados en la Tabla 1A y la Tabla 1B en el Ejemplo/Procedimiento) usando el (los) material(es) de partida apropiado(s) y la química del grupo protector apropiado según sea necesario.

Tabla 1A

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z ($\text{M}+\text{H}^+$)
I-1		(S)-N ⁶ -((1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo)-N ⁴ -neopentilquinazolina-4,6-diamina	1	447,2

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z (M+H+)
I-2		(S)-N ⁶ -((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo)-N ⁴ -neopentilquinazolina-4,6-diamina	1	446,2
I-3		(S)-N ⁶ -((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo)-D-N ⁶ -((4-metiltetrahidro-2H-pirano-4-ilo)metilo)quinazolina-4,6-diamina	4	489,26
I-4		N ⁶ -((S)-(1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo)-D-N ⁴ -((R)-I-fenilpropilo)quinazolina-4,6-diamina	1	495,36
I-5		3-(((S)-(1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo)-D-amino)quinazolin-4-ilo)amino)-3-fenilpropanenitrilo	1	506,41

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z (M+H+)
I-6		(S)-N6-((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo-d)-N6-etilo-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina	4	475,25
I-7		(S)-3-((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)((4-(neopentilamino)quinazolina-6-ilo)amino)metilo-d)benzonitrilo	1	454,29
I-8		(S)-N ⁶ -((2-clorofenilo)(1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina	1	462,35
I-9		(S)-8-cloro-N6-((2-clorofenilo)(1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo-d)-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina	1	497,33
I-10		Ácido (S)-2-(4-(((8-cloro-4-(neopentilamino)quinazolina-6-ilo)amino)(2-clorofenilo)metilo-d)-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)acético	1	515,34

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z (M+H+)
I-11		(R)-4-((8-cloro-6-(((S)-(1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo-d)amino)quinazolina-4-ilo)amino)-4-fenilbutanenitrilo	1	553,98
I-12		(R)-4-((8-cloro-6-(((S)-(4-fluorofenilo)(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo-d)amino)quinazolina-4-ilo)amino)-4-fenilbutanenitrilo	1	621,96
I-13		(S)-8-cloro-N-((4-fluorofenilo)(1-(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo-d)-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina	1	549,37
I-14		(S)-6-(((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo-d)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo	6	472,3

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z (M+H+)
I-15		(S)-8-bromo-N ⁶ -((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo -d)-N ⁴ -neopentilquinazolina-4,6-diamina	5	525,14
I-16		(S)-8-cloro-N ⁶ -((1-(1-(fluorometilo)ciclop ropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo -d)-N ⁴ -neopentilquinazolina-4,6-diamina	1	512,97
I-17		(S)-6-(((benzo[d]tiazol-7 - ilo(1-(1-(trifluorometilo)cicl opopilo)-1H-1,2,3 - triazol-4- ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)qui nazolina-8-carbonitrilo	6	578,21
I-18		(S)-N ⁶ -((benzo[d]tiazol-7- ilo(1-(1-(trifluorometilo)cicl opopilo)-1H-1,2,3 - triazol-4- ilo)metilo)-8-bromo-N ⁴ -neopentilquinazolina -4,6-diamina	5	631,20
I-19		(S)-6-(((2-clorofenilo)(1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4- ilo)metilo-d)amino)-4-(neopentilamino)qui nazolina-8-carbonitrilo	6	488,30

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z (M+H+)
I-20		(S)-6-(((2-clorofenilo)(1-(1-cianociclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo-d)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo	6	513,31
I-21		(S)-8-cloro-N ⁶ -((1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(6-fluoro-2-metilpiridina-3-ilo)metilo)-N ⁴ -neopentilquinazolina-4,6-diamina	1	545,17
I-22		(S)-6-(((1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(6-fluoro-2-metilpiridina-3-ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo	6	536,30
I-23		(S)-3-(((8-cloro-4-(neopentilamino)quinazolina-6-ilo)amino)(1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)-2-metilbenzonitrilo	9	551,51
I-24		(S)-6-(((1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilo-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo	10	584,28

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z (M+H+)
I-25		(S)-5-(((8-cloro-4-(neopentilamino)quinazolina-6-ilo)amino)(1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)-2-metilisquinolina-1(2H)-ona	9	593,4
I-26		(S)-N ⁶ -((1-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(6-fluoro-2-metilpiridina-3-ilo)metilo)-8-cloro-N ⁴ -neopentilquinazolina-4,6-diamina	8	521,24
I-27		(S)-5-((1-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)((8-cloro-4-(neopentilamino)quinazolina-6-ilo)amino)metilo)-2-metilisquinolina-1(2H)-ona	8	569,29

Tabla 1B

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z (M+H+)
II-1		4-(4-(((8-cloro-4-((3-cloro-4-fluorofenilo)amino)quinazolina-6-ilo)amino)(fenilo)metilo)-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-carboxilato de bencilo	7	

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z (M+H+)
II-2		8-cloro-N ⁴ -(3-cloro-4-fluorofenilo)-N ⁶ -(fenilo(1-(piperidina-4-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)quinazolina-4,6-diamina	7	
II-3		8-cloro-N ⁴ -(3-cloro-4-fluorofenilo)-N ⁶ -((1-1-etilpiperidina-4-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(fenilo)metilo)quinazolina-4,6-diamina	3	
II-4		(S)-8-cloro-N ⁴ -(3-cloro-4-fluorofenilo)-N ⁶ -((1-1-etilpiperidina-4-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(fenilo)metilo)quinazolina-4,6-diamina	3	
II-5		(S)-N ⁶ -((1-(1-(terc-butilo)piperidina-4-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-clorofenilo)metilo)-N ⁴ -(3-cloro-4-fluorofenilo)quinazolina-4,6-diamina	1	619,16

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z (M+H ⁺)
II-6		(S)-N ⁴ -(3-cloro-4-fluorofenilo)-N ⁶ -((4-clorofenilo)(1-piperidina-4-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metiloquinazolina-4,6-diamina	2	563,14
II-7		(S)-N ⁴ -(3-cloro-4-fluorofenilo)-N ⁶ -((4-clorofenilo)(1-(oxetan-3-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)quinazolina-4,6-diamina	1	536,11
II-8		(S)-N ⁴ -(3-cloro-4-fluorofenilo)-N ⁶ -((4-clorofenilo)(1-(1-(oxetan-3-ilo)piperidina-4-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)quinazolina-4,6-diamina	3	619,16
II-9		(S)-8-cloro-N ⁴ -(3-cloro-4-fluorofenilo)-N ⁶ -(fenilo(1-(piperidina-4-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)quinazolina-4,6-diamina	7	
11-10		(S)-8-cloro-N ⁴ -(3-cloro-4-fluorofenilo)-N ⁶ -((4-clorofenilo)(1-(1-etilpiperidina-4-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)quinazolina-4,6-diamina	3	625,5

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z (M+H+)
II-11		(S)-N ⁶ -((1-ciclopropilo-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(4-fluorofenilo)metilo -d)-N-(5,6-difluoropiridina-3-ilo)quinazolina-4,6-diamina	1	490,19
III-I		N ⁶ -((1-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)-8-cloro-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina	11	503,62
III-2		(S)-6-(((1-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo	11	494,54
III-3		(R)-6-(((1-(biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo	11	494,61
III-4		8-cloro-N ⁶ -((1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)-N4-neopentilquinazolina-4,6-diamina	12	527,56
III-5		(S)-6-(((1-(1-(difluorometilo)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo	12	518,52

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	Procedimiento de ejemplo	ES/MS m/z (M+H ⁺)
III-6		(R)-6-(((1-(difluorometil)ciclopropilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)(2-metilpiridina-3-ilo)metilo)amino)-4-(neopentilamino)quinazolina-8-carbonitrilo	12	518,45

Los datos de RMN de protones para compuestos seleccionados se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Comp.	¹ H-RMN
I-1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,39 – 9,32 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 5H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,22 – 7,08 (m, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,81 (dd, <i>J</i> = 12,9, 7,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, <i>J</i> = 12,9, 5,5 Hz, 1H), 1,19 – 1,05 (m, 4H), 0,93 (s, 9H).
I-2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,35 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 5H), 7,35 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,21 – 7,09 (m, 2H), 6,04 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 1H), 3,81 (dd, <i>J</i> = 12,9, 7,1 Hz, 1H), 3,41 (dd, <i>J</i> = 12,9, 5,5 Hz, 1H), 1,19 – 1,04 (m, 4H), 0,93 (s, 9H).
I-3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,34 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 5H), 7,44 – 7,28 (m, 3H), 7,16 (dtd, <i>J</i> = 8,8, 6,5, 6,1, 2,2 Hz, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 2H), 3,59 – 3,45 (m, 3H), 1,50 (tt, <i>J</i> = 9,5, 4,7 Hz, 2H), 1,24 (dd, <i>J</i> = 14,8, 10,8 Hz, 2H), 1,18 – 1,07 (m, 4H), 1,01 (s, 3H).
I-4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,52 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 5H), 7,50 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 5H), 7,33 – 7,25 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 5,54 (td, <i>J</i> = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,97 (td, <i>J</i> = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 2,05 (ddt, <i>J</i> = 18,0, 14,0, 6,9 Hz, 2H), 1,20 – 1,06 (m, 4H), 0,97 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H).
I-5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,80 (dd, <i>J</i> = 23,4, 8,2 Hz, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,66 – 7,55 (m, 4H), 7,53 – 7,47 (m, 3H), 7,46 – 7,33 (m, 3H), 7,17 (td, <i>J</i> = 8,9, 6,4 Hz, 2H), 6,05 (dtd, <i>J</i> = 17,9, 8,9, 5,8 Hz, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 1H), 3,47 – 3,26 (m, 2H), 1,20 – 1,03 (m, 4H).
I-6	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,75 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 3H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,54 – 3,39 (m, 4H), 1,18 – 1,05 (m, 4H), 0,91 (s, 9H), 0,83 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
I-7	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,32 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,84 (m, -7 1H), 7,74 (dt, <i>J</i> = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 3H), 7,32 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 3,32 (dd, <i>J</i> = 12,9, 5,2 Hz, 1H), 1,19 – 1,05 (m, 4H), 0,93 (s, 9H).
I-8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,41 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, -8 4H), 7,37 – 7,29 (m, 3H), 6,33 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 1H), 3,65 (dd, <i>J</i> = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 3,52 (dd, <i>J</i> = 12,9, 6,0 Hz, 1H), 1,17 – 1,03 (m, 4H), 0,92 (s, 9H).
I-9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 – 7,45-9 (m, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 3H), 3,96 (td, <i>J</i> = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, <i>J</i> = 13,0, 6,6 Hz, 1H), 3,51 (dd, <i>J</i> = 12,9, 6,0 Hz, 1H), 1,19 – 1,04 (m, 4H), 0,92 (s, 9H).
I-10	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,39 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,42 – 7,29 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 3,72 (dd, <i>J</i> = 13,0, 6,9 Hz, 1H), 3,43 (dd, <i>J</i> = 12,9, 5,6 Hz, 1H), 0,93 (s, 9 H).
I-11	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,50 (d, = 6,9 Hz, 1H), 8,08 – 8,03 (m, 1H), 7,66 (d, = 2,2 Hz, 1H), 7,62 – 7,54 (m, 3H), 7,49 – 7,27 (m, 7H), 7,23 – 7,13 (m, 3H), 5,70 (d, = 7,2 Hz, 1H), 3,96 (ddt, = 12,6,8,4, 3,7 Hz, 1H), 3,23 (d, = 0,8 Hz, 1H), 2,70 – 2,57 (m, 2H), 2,43 – 2,25 (m, 2H), 1,21 – 1,01 (m, 4H).

(Continuación)

Comp.	¹ H-RMN
I-12	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,37 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,2, 5,4, 1,5 Hz, 3H), 7,49 - 7,27 (m, 7H), 7,20 (td, J = 8,9, 3,2, 2,1 Hz, 2H), 5,74 - 5,57 (m, 1H), 2,71 - 2,54 (m, 2H), 2,32 (dq, J = 13,4, 7,6 Hz, 2H), 1,83 - 1,65 (m, 4H).
I-13	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,19 (s, 1H) 8,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (s, 2H), - 13 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 3,71 (dd, J = 12,9, 6,8 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 13,0, 5,8 Hz, 1H), 1,81 -1,62 (m, 4H), 0,93 (s, 9H).
I-14	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 -14 (m, 2H), 7,50 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 2H), 3,94 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 1,17 - 1,05 (m, 4H), 0,91 (d, J = 1,9 Hz, 9H).
I-15	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,06 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,56 (ddd, J = 9,3, 5,4, 2,0-15 Hz, 3H), 7,34 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 8,9, 2,0 Hz, 2H), 3,96 (td, J = 5,5, 4,8, 2,6 Hz, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,40 (d, J = 25,3 Hz, 1H), 1,18 -1,05 (m, 4H), 0,92 (d, J = 1,9 Hz, 9H).
I-16	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,35-16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 48,5 Hz, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,35 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H).
I-19	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,35 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 1H), 7,80 (q, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 4,3-19 Hz, 4H), 7,34 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,39 ms, 1H), 1,17 -1,06 (m, 4H), 0,95 - 0,88 (m, 9H).
I-20	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46 - 8,42 (m, 1H), 8,34 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 3H), 7,37 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 3,60 - 3,35 (m, 2H), 1,99 (d, J = 51,7 Hz, 4H), 0,91 (dd, J = 6,0, 2,5 Hz, 9H).
I-21	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,55 (m, 2H), 7,24-21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 1H), 6,30 - 5,94 (m, 2H), 3,69 (dd, J = 12,9, 6,7 Hz, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 1H), 2,61 -2,43 (s, 3H), 1,51 (s, 4H), 0,90 (d, J = 3,2 Hz, 9H).
I-22	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,27 - 5,93 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,50 (s, 4H), 0,87 (t, J = 3,7 Hz, 9H).
I-23	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,93 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,53 (d, J = 1,4 Hz, 4H), 0,95 (s, 9H).
I-24	¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,44 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, -24 1H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,91 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 3,6 Hz, 4H), 0,88 (s, 9H).
I-25	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,91 (t, J = 54,7 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 4H), 1,50 (d, J = 3,7 Hz, 4H), 0,89 (s, 9H).
I-26	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,47 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,67 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,37 (s, 6H), 0,96 (s, 9H).
I-27	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,54 - 7,33 (m, 3H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,47 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,33 -1,14 (m, 2H), 0,81 (s, 9H).
II-1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,22 (m, 13H), 6,14 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,71 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).

(Continuación)

Comp.	¹ H-RMN
II-2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,22 (m, 9H) 6,17 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).
II-3	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,22 (m, 9H) 6,17 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,22 (m, 3H).
II-4	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,22 (m, 9H) 6,17 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,22 (m, 3H).
II-5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,56 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 - 7,97 (m, 2H), 7,71 - 7,60 (m, 3H) 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 6,18 (d, = 8,8 Hz, 1H), 4,89 - 4,75 (m, 1H), 3,67 (d, = 12,2 Hz, 2H), 3,13 (q, = 11,2 Hz, 2H), 2,45 - 2,19 (m, 4H), 1,36 (s, 9H).
II-6	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (dd, = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 3H), 7,59 - 7,50 (m, 5H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 6,16 (d, = 8,7 Hz, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 3,42 (d, = 13,4 Hz, 2H), 3,10 (t, = 11,6 Hz, 2H), 2,27 (d, = 13,2 Hz, 2H), 2,12 (d, = 12,5 Hz, 2H).
II-7	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,76 (s, 1H), 9,17 (s, OH), 8,73 (s, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 1H), 7,76 (d, = 8,9 Hz, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 7,59 - 7,51 (m, 3H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 6,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,83 (tt, J = 7,6, 6,1 Hz, 1H), 5,08 - 4,95 (m, 3H), 4,89 (dddd, J = 9,0, 6,9, 6,1, 0,6 Hz, 2H).
II-8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (ddd, J = 9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 4H), 7,48 - 7,38 (m, 5H), 7,33 (d, = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, = 8,9 Hz, 1H), 6,17 (d, = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (t, = 6,5 Hz, 3H), 4,42 (t, = 6,1 Hz, 2H), 1,99 (dd, = 24,0, 11,8 Hz, 8H).
II-9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,52 - 7,22 (m, 9H) 6,17 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).
II-10	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,69 (s, 1H), 9,34 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,15 - 7,96 (m, 2H), 7,78 - 7,62 (m, 2H), 7,60 - 7,31 (m, 8H), 6,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,91 - 4,65 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,28 - 2,95 (m, 4H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 2,28 - 2,06 (m, 2H), 1,33 - 1,10 (m, 3H).
II-11	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (ddd, J = 10,9, 8,7, 2,3 Hz, 1H), 8,35 (t, = 2,1 Hz, 1H) 8,06 (s, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 3H), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 4,03 - 3,92 (m, 1H), 1,20 - 1,03 (m, 4H).
III-2	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 0,94 (s, 9H).
III-3	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 2H), 7,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,9, 5,2 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,54 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,38 (s, 6H), 0,93 (s, 9H).
III-5	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,58 (dd, J = 5,4, 1,5 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,94 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 3,67 - 3,53 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,54 (s, 4H), 0,95 (s, 9H).
III-6	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8,58 - 8,53 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,94 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,54 (s, 4H), 0,95 (s, 9H).

Ensayos biológicos

Los siguientes ejemplos, de los ejemplos 23 a 25, describen ensayos biológicos para medir la actividad de ciertos compuestos de prueba contra TNFα, Cot (también conocido como Tpl2) y EGFR. Como se resume en la Tabla 3, los compuestos de prueba son inhibidores efectivos de Cot.

Ejemplo 23: Ensayo basado en células TNFα de monocito Cot

Los monocitos humanos criopreservados (Stem Cell Technologies) se descongelaron, se diluyeron en RPMI con

Glutamax (10mM HEPES, IX Pen-Strep, 55 µM de β-mercaptoetanol, 1 mM de piruvato de sodio) que contenía FBS al 10% a $0,125 \times 10^6$ células/ml y recuperado a 37°C durante 2 horas. La suspensión celular se colocó a continuación a una densidad de 5.000 células/pocillo en placas negras de fondo transparente Greiner de 384 pocillos. Las placas se mancharon previamente con los compuestos de prueba y se diluyeron en serie en DMSO donde se administraron 200 nL/pocillo utilizando el dispensador de líquido acústico Echo 550 (Labcyte®) para una concentración final de DMSO de 0,5%. Las células en placa se trataron con compuesto durante 1 hora a 37°C. Luego, las células se estimularon con 50 pg/ml de LPS (Sigma), excluyendo las columnas externas de la placa utilizada para los pocillos de control celular no estimulados. Las células se incubaron durante 4 horas adicionales a 37°C. Luego, las células se separaron de los medios y se tomaron 5 µl de muestra y se analizaron para determinar el contenido total de TNFα usando el sistema de detección de TNFα humano TR-FRET (CisBio). Este sistema utiliza dos anticuerpos marcados (criptato y XL665) que se unen a dos epítomos diferentes de la molécula de TNFα y producen una señal FRET proporcional a la concentración de TNFα en la muestra. Los anticuerpos de detección se mezclaron 50:50 y se dispensaron 5 µL en cada pocillo. Las placas se cubrieron con sellos transparentes y se incubaron a temperatura ambiente durante la noche. Las siguientes placas de la mañana se leyeron usando un lector de etiquetas múltiples Envision 2103 (PerkinElmer) con excitación/emisión/emisión FRET a 340 nm/615 nm/665 nm, respectivamente. Las intensidades de fluorescencia a las longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm se expresaron como una relación (665 nm/615 nm). El porcentaje de control se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ Control} = 100 \times (\text{Relación Muestra} - \text{Relación Estimulación al } 0\%) / (\text{Relación Estimulación al } 100\% - \text{Relación Estimulación al } 0\%)$$

donde las células no estimuladas (estimulación al 0%) fueron el control negativo y las células estimuladas (estimulación al 100%) se usaron como control positivo.

Ejemplo 24: Ensayo bioquímico de Cot de alto rendimiento

La actividad de la enzima Cot humana se midió usando KinEASE (Cisbio), un inmunoensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). En este ensayo, Cot cataliza la fosforilación de un sustrato peptídico marcado con XL665. El anticuerpo específico de fosfotirosina conjugado con europio se une al péptido fosforilado resultante. La formación del péptido fosforilado se cuantifica por TR-FRET con Europio como donante y XL665 como aceptor en un ensayo de punto final de 2 pasos. El dominio catalítico Cot humano recombinante purificado (30-397 aminoácidos) se adquirió de Carma Biosciences. En resumen, los compuestos de prueba diluidos en serie en DMSO se entregaron en placas Proxi white de bajo volumen y 384 pocillos utilizando el dispensador de líquido acústico Echo 550 (Labcyte®). La enzima Cot y los sustratos se dispensaron en placas de ensayo usando un Multi-Flo (Bio-Tek Instruments). La mezcla de reacción estándar de 5 µl contenía 400 µM de ATP, 1 µM de péptido STK3, 5 nM de Cot en tampón de reacción (10 mM MOPS, pH 7,0, 0,02% NaN₃, 0,5 mg/mL BSA, 10 mM MgOAc, 1 mM DTT, 0,025% NP-40, 1,5% glicerol) y 0,1% DMSO. Después de 2,5 horas de incubación a temperatura ambiente, se agregó 5 µl de solución de parada y detección (solución de anticuerpo de péptido antifosforilado marcado con criptato de europio 1:200 y 125 nM Estrepavidina-XL665 Tracer en un tampón de detección Hepes 50 mM pH 7,0 que contenía suficiente EDTA). La placa se incubó luego durante 120 minutos a temperatura ambiente y se leyó usando un lector multietiquetado Envision 2103 (PerkinElmer) con excitación/emisión/emisión FRET a 340 nm/615 nm/665 nm, respectivamente. Las intensidades de fluorescencia a las longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm se expresaron como una relación (665 nm/615 nm). El porcentaje de inhibición se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 \times (\text{Relación Muestra} - \text{Relación Inhibición al } 0\%) / (\text{Relación Inhibición al } 100\% - \text{Relación Inhibición al } 0\%)$$

donde 0,1% DMSO (inhibición al 0%) fue el control negativo y 100 µM de Ejemplo Comparativo 1 (inhibición al 100%) se utilizó como control positivo.

Ejemplo 25: Ensayo bioquímico EGFR de alto rendimiento

La actividad de EGFR se midió usando KinEASE (Cisbio), un inmunoensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). En este ensayo, EGFR cataliza la fosforilación de un sustrato peptídico universal de tirosina quinasa marcado con XL665. El anticuerpo específico de fósforo-tirosina conjugado con europio se une al péptido fosforilado resultante. La formación del péptido fosforilado se cuantifica por TR-FRET con europio como donante y XL665 como aceptor. El ensayo se realizó en dos pasos principales. El primer paso es el paso de reacción de la quinasa y el segundo paso es el paso de detección con reactivos TR-FRET. En resumen, los compuestos de prueba 1:3 diluidos en serie en DMSO se administraron en placas Corning de 384 pocillos, blancas, de bajo volumen y sin unión, utilizando el dispensador de líquido acústico Echo 550 (Labcyte®). La enzima EGFR (EGFR humano, dominio citoplasmático [669-1210] de Carma Biosciences Cat. Nº 08-115) y sustratos TK sustrato-biotina (incluido en el kit Cisbio HTRF KinEASE-TK Cat. Nº 62TK0PEJ) se dispensaron en placas de ensayo utilizando un Multi-Flo (Bio-Tek Instruments). La mezcla de reacción estándar 10 µL contenía 6 µM ATP (1XKm) o 12 µM ATP (2XKm), péptido biotinilado 1 µM, EGFR 0,3 nM (para 1XKm ATX) o EGFR 0,1 nM (para ATP 2XKm) en tampón de reacción (MOPS 10 mM) pH 7,0, 1,5% de glicerol, 0,5 mg/ml de BSA, 10 mM de acetato de magnesio, 1 mM de DTT, 0,025% de NP-40). Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, 10 µl de solución Stop and Detect (solución de anticuerpo peptídico anti-fosforilado marcado con criptato de europio 1:400 y trazador de estrepavidina-

XL665 125 nM en un tampón de detección Hepes 50 mM pH 7,0 que contiene suficiente EDTA) fue añadido. La placa se incubó luego durante más de 60 minutos a temperatura ambiente y se leyó usando un lector multietiquetado Envision 2103 (PerkinElmer) con excitación/emisión/emisión FRET a 340 nm/615 nm/665 nm, respectivamente. Las intensidades de fluorescencia a las longitudes de onda de emisión de 615 nm y 665 nm se expresaron como una relación (665 nm/615 nm). El porcentaje de inhibición se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 \times (\text{Relación Muestra} - \text{Relación Inhibición al 0\%}) / (\text{Relación Inhibición al 100\%} - \text{Relación Inhibición al 0\%})$$

donde DMSO al 0,05% (inhibición al 0%) fue el control negativo y se usaron 100 µM de estaurosporina y gefitinib (inhibición al 100%) como el control positivo.

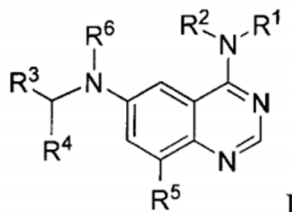
Como se muestra en la Tabla 3, los compuestos proporcionados aquí son inhibidores de Cot (cáncer de tiroides de Osaka).

Tabla 3

Comp.	CI ₅₀ (nM)	CE ₅₀ (nM)
I-1	5	101
I-2	7,7	85
I-3	11	296
I-4	43	796
I-5	53	2503
I-6	276	4231
I-7	2,6	102
I-8	13	169
I-9	4,8	86
I-10	13	>1000
I-11	46	671
I-12	137	>1000
I-13	10	181
I-14	2,1	42
I-15	2,6	82
I-16	3,1	46
I-17	3,3	59
I-18	8	195
I-19	2,4	20
I-20	3,3	35
I-21	1,9	28
I-22	1,7	36
I-23	1,6	
I-24	1,2	11,3
I-25	2,4	25,5
I-27	1,7	12,1
II-1	8480	
II-2	28	
II-3	19	
II-4	5,9	254
II-5	72	
II-6	49	
II-7	284	
II-8	318	1238
II-9	8,3	337
II-10	17	527
II-11	74	645

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en donde

R¹ es C₁₋₉ alquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, o C₆₋₁₀ arilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₃₋₅ cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y C₆₋₁₀ arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z¹;

R² es hidrógeno, -C(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, o C₁₋₉ alquilo;

R³ es heterociclilo o heteroarilo; en donde cada heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z³;

R⁴ es arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada arilo, heterociclilo, o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁴;

R⁵ es hidrógeno, halo, ciano, -NO₂, -OR⁷, -N(R⁸)(R⁹), -S(O)-R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁷)₂, -C(O)R⁷, -OC(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -OC(O)O-R⁷, -OC(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)C(O)(R⁷), C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₉ alquiltio, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁵;

R⁶ es hidrógeno, -C(O)-R⁷, -C(O)O-R⁷, -C(O)N(R⁷)₂, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁶;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z;

R⁸ y R⁹ en cada aparición son independientemente hidrógeno, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)-R¹⁰, -C(O)O-R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo; en donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z⁸;

R¹⁰ y R¹¹ en cada aparición son independientemente hidrógeno, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo, o heteroarilo, donde cada C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z^{1b};

cada Z¹, Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ y Z⁸ es independientemente hidrógeno, oxo, halo, -NO₂, -N₃, ciano, tioxo, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₁₋₈ haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR¹², -C(O)-R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)C(O)-R¹², -N(R¹²)C(O)O-R¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -NR¹²S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴), -NR¹²S(O)₂O(R¹²), -O-C(O)R¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -P(O)(OR¹²)₂, -OP(O)(OR¹²)₂, -CH₂P(O)(OR¹²)₂, -OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -C(O)OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)(OR¹²), -OP(O)(R¹²)(OR¹²), -CH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OP(O)(N(R¹²)₂)₂, -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OP(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OP(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -CH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(N(R¹²)₂), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² o -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴); en donde cualquier alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1a};

cada Z^{1a} es independientemente oxo, halo, tioxo, -NO₂, ciano, -N₃, C₁₋₉ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₁₅ cicloalquilo, C₁₋₈ haloalquilo, C₁₋₈ hidroxialquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, -OR¹², -C(O)R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)C(O)R¹², -N(R¹²)C(O)O(R¹²), -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -

$N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-C(O)N(R^{12})-S(O)_2R^{12}$, $-Si(R^{12})^3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ o $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$; en donde cualquier alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ;

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde cualquier alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ;

R^{13} y R^{14} en cada aparición son cada uno independientemente hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en donde cualquier alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} , o R^{13} y R^{14} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, en donde dicho heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ;

cada Z^{1b} es independientemente oxo, tioxo, hidroxilo, halo, $-NO_2$, $-N_3$, ciano, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, C_{3-15} cicloalquilo, C_{1-8} haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-O(C_{2-6}$ alqueno), $-O(C_{2-6}$ alquino), $-O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-O(arilo)$, $-O(heteroarilo)$, $-O(heterociclilo)$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ alquilo), $-NH(C_{2-6}$ alqueno), $-NH(C_{2-6}$ alquino), $-NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NH(arilo)$, $-NH(heteroarilo)$, $-NH(heterociclilo)$, $-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-N(C_{2-6}$ alqueno) $_2$, $-N(C_{2-6}$ alquino) $_2$, $-N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-N(C_{1-8}$ haloalquilo) $_2$, $-N(arilo)_2$, $-N(heteroarilo)_2$, $-N(heterociclilo)_2$, $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{3-15} cicloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{2-6} alqueno), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{2-6} alquino), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{3-15} cicloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(C_{1-8} haloalquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(arilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(heteroarilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)(heterociclilo), $-C(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)(C_{2-6}$ alqueno), $-C(O)(C_{2-6}$ alquino), $-C(O)(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)(arilo)$, $-C(O)(heteroarilo)$, $-C(O)(heterociclilo)$, $-C(O)O(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)O(C_{2-6}$ alqueno), $-C(O)O(C_{2-6}$ alquino), $-C(O)O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)O(arilo)$, $-C(O)O(heteroarilo)$, $-C(O)O(heterociclilo)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alqueno), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alquino), $-C(O)NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-C(O)NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-C(O)NH(arilo)$, $-C(O)NH(heteroarilo)$, $-C(O)NH(heterociclilo)$, $-C(O)N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ alqueno) $_2$, $-C(O)N(C_{2-6}$ alquino) $_2$, $-C(O)N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-C(O)N(C_{1-8}$ haloalquilo) $_2$, $-C(O)N(arilo)_2$, $-C(O)N(heteroarilo)_2$, $-C(O)N(heterociclilo)_2$, $-NHC(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-NHC(O)(C_{2-6}$ alqueno), $-NHC(O)(C_{2-6}$ alquino), $-NHC(O)(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)(arilo)$, $-NHC(O)(heteroarilo)$, $-NHC(O)(heterociclilo)$, $-NHC(O)O(C_{1-9}$ alquilo), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ alqueno), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ alquino), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)O(arilo)$, $-NHC(O)O(heteroarilo)$, $-NHC(O)O(heterociclilo)$, $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ alquilo), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ alqueno), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ alquino), $-NHC(O)NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)NH(arilo)$, $-NHC(O)NH(heteroarilo)$, $-NHC(O)NH(heterociclilo)$, $-SH$, $-S(C_{1-9}$ alquilo), $-S(C_{2-6}$ alqueno), $-S(C_{2-6}$ alquino), $-S(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-S(C_{1-8}$ haloalquilo), $-S(arilo)$, $-S(heteroarilo)$, $-S(heterociclilo)$, $-NHS(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo)($S(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-S(O)(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)(NH)(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)(C_{2-6}$ alqueno), $-S(O)(C_{2-6}$ alquino), $-S(O)(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-S(O)(C_{1-8}$ haloalquilo), $-S(O)(arilo)$, $-S(O)(heteroarilo)$, $-S(O)(heterociclilo)$, $-S(O)_2(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)_2(C_{2-6}$ alqueno), $-S(O)_2(C_{2-6}$ alquino), $-S(O)_2(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-S(O)_2(C_{1-8}$ haloalquilo), $-S(O)_2(arilo)$, $-S(O)_2(heteroarilo)$, $-S(O)_2(heterociclilo)$, $-S(O)_2NH(C_{1-9}$ alquilo), o $-S(O)_2N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$; en donde cualquier alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro halo, C_{1-9} alquilo, C_{1-8} haloalquilo, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ alquilo), $-NH(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NH(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NH(arilo)$, $-NH(heteroarilo)$, $-NH(heterociclilo)$, $-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-N(C_{3-15}$ cicloalquilo) $_2$, $-NHC(O)(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)(arilo)$, $-NHC(O)(heteroarilo)$, $-NHC(O)(heterociclilo)$, $-NHC(O)O(C_{1-9}$ alquilo), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ alquino), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-NHC(O)O(arilo)$, $-NHC(O)O(heteroarilo)$, $-NHC(O)O(heterociclilo)$, $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)(NH)(C_{1-9}$ alquilo), $S(O)_2(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)_2(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-S(O)_2(C_{1-8}$ haloalquilo), $-S(O)_2(arilo)$, $-S(O)_2(heteroarilo)$, $-S(O)_2(heterociclilo)$, $-S(O)_2NH(C_{1-9}$ alquilo), $-S(O)_2N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, $-O(C_{3-15}$ cicloalquilo), $-O(C_{1-8}$ haloalquilo), $-O(arilo)$, $-O(heteroarilo)$, $-O(heterociclilo)$, o $-O(C_{1-9}$ alquilo);

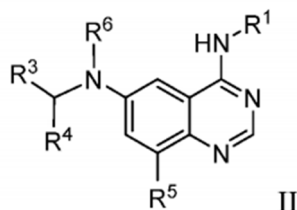
o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es C_{1-9} alquilo o C_{3-15} cicloalquilo; en donde cada C_{1-9} alquilo y C_{3-15} cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro Z^1 , o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado de los mismos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

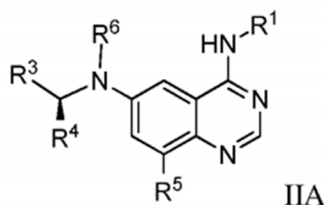
4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene

(a) Fórmula II:



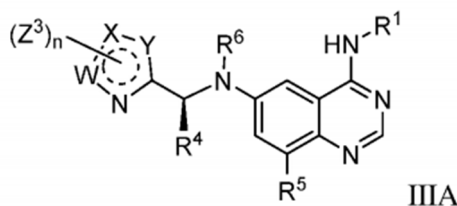
en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(b) Fórmula IIA:



en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen aquí en la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(c) Fórmula IIIA:



en donde R^1 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la reivindicación 1 o 2,

W, X e Y son cada uno independientemente N o C;

n es 1, 2 o 3;

cada Z^3 es independientemente hidrógeno, oxo, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, ciano, tioxo, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{1-8} haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{OR}$, $-\text{C(O)}-\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}-\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N(R}^{13})_2(\text{R}^{14})^+$, $-\text{N(R}^{12})\text{C(O)}-\text{R}^{12}$, $-\text{N(R}^{12})\text{C(O)}\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{N(R}^{12})\text{C(O)}\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N(R}^{12})\text{S(O)}_2(\text{R}^{12})$, $-\text{NR}^{12}\text{S(O)}_2\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{NR}^{12}\text{S(O)}_2\text{O(R}^{12})$, $-\text{OC(O)}-\text{R}^{12}$, $-\text{OC(O)}-\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{P(O)}(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{OP(O)}(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{CH}_2\text{P(O)}(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{OCH}_2\text{P(O)}(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{C(O)}\text{OCH}_2\text{P(O)}(\text{OR}^{12})_2$, $-\text{P(O)}(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{OP(O)}(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{CH}_2\text{P(O)}(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{OCH}_2\text{P(O)}(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{C(O)}\text{OCH}_2\text{P(O)}(\text{R}^{12})(\text{OR}^{12})$, $-\text{P(O)}(\text{N(R}^{12})_2)_2$, $-\text{OP(O)}(\text{N(R}^{12})_2)_2$, $-\text{CH}_2\text{P(O)}(\text{N(R}^{12})_2)_2$, $-\text{OCH}_2\text{P(O)}(\text{N(R}^{12})_2)_2$, $-\text{C(O)}\text{OCH}_2\text{P(O)}(\text{N(R}^{12})_2)_2$, $-\text{P(O)}(\text{N(R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{OP(O)}(\text{N(R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{CH}_2\text{P(O)}(\text{N(R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{OCH}_2\text{P(O)}(\text{N(R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{C(O)}\text{OCH}_2\text{P(O)}(\text{N(R}^{12})_2)(\text{OR}^{12})$, $-\text{P(O)}(\text{R}^{12})(\text{N(R}^{12})_2)$, $-\text{OP(O)}(\text{R}^{12})(\text{N(R}^{12})_2)$, $-\text{CH}_2\text{P(O)}(\text{R}^{12})(\text{N(R}^{12})_2)$, $-\text{OCH}_2\text{P(O)}(\text{R}^{12})(\text{N(R}^{12})_2)$, $-\text{C(O)}\text{OCH}_2\text{P(O)}(\text{R}^{12})(\text{N(R}^{12})_2)$, $-\text{Si(R}^{12})_3$, $-\text{S}-\text{R}^{12}$, $-\text{S(O)}-\text{R}^{12}$, $-\text{S(O)}(\text{NH})\text{R}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$ o $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$; en donde cualquier alquilo, alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1a} ;

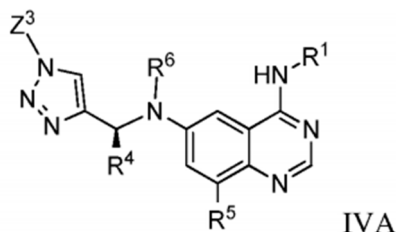
cada Z^{1a} es independientemente oxo, halo, tioxo, $-\text{NO}_2$, ciano, $-\text{N}_3$, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alquenoilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, C_{1-8} haloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C(O)}\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N(R}^{13})_2(\text{R}^{14})^+$, $-\text{N(R}^{12})\text{C(O)}\text{R}^{12}$, $-\text{N(R}^{12})\text{C(O)}\text{O(R}^{12})$, $-\text{N(R}^{12})\text{C(O)}\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N(R}^{12})\text{S(O)}_2(\text{R}^{12})$, $-\text{N(R}^{12})\text{S(O)}_2\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N(R}^{12})\text{S(O)}_2\text{O(R}^{12})$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{12}$, $-\text{OC(O)}\text{O(R}^{12})$, $-\text{OC(O)}-\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{Si(R}^{12})_3$, $-\text{S}-\text{R}^{12}$, $-\text{S(O)}-\text{R}^{12}$, $-\text{S(O)}(\text{NH})\text{R}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{12}$ o $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{13})(\text{R}^{14})$; en donde cualquier alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos Z^{1b} ;

y R^{12} , R^{13} , R^{14} , y Z^{1b} son como se definen en la reivindicación 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o análogo deuterado de los

mismos; o

(d) Fórmula IVA:



en donde Z^3 , R^1 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde preferiblemente:

Z^3 es hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} alquilo, C_{1-9} haloalquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, C_{1-9} alquilo y heterociclilo;

R^1 es C_{1-9} alquilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo y arilo;

R^4 es arilo, heterociclilo o heteroarilo; en donde dicho arilo, heterociclilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})S(O)_2-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-O-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alquilo y heterociclilo;

R^5 es ciano, halo, $-O-R^7$, $-C(O)R^7$, $-N(R^8)C(O)(R^7)$, $-C(O)N(R^8)(R^9)$, C_{1-9} alquilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo o heteroarilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-O-R^{12}$ y C_{1-9} alquilo;

cada R^7 es hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-O-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alquilo, arilo y heteroarilo;

cada R^{12} es hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, C_{1-9} alquilo, arilo y heteroarilo; y

cada R^{13} y R^{14} son hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, C_{1-9} alquilo, arilo y heteroarilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de las referencias 4(c), en el que W es N, X es $N-Z^3$ e Y es $C-Z^3$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que Z^3 es hidrógeno, C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo; en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo o heterociclilo, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciano, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-S(O)_2-R^{12}$, $-Si(R^{12})_3$, C_{1-9} alquilo, C_{1-9} haloalquilo, C_{3-15} cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; y en donde dicho C_{1-9} alquilo, C_{3-15} cicloalquilo, heterociclilo o arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-O(C_{1-9}$ alquilo), $-C(O)N(C_{1-9}$ alquilo) $_2$, C_{1-9} alquilo y heterociclilo; o

5

10

15

20

25

30

R¹ es C₁₋₉ alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente el grupo que consiste en ciano, fenilo y tetrahidro-2H-pirano; o

35

R⁴ es 6-fluoro-2-metilpiridina-3-ilo, 2-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-cianofenilo, 6-fluoro-2-metilpiridina-3-ilo, 2-metilo-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-ilo, o benzo[d]tiazol-7-ilo: v/o

40

(IV) R⁶ es hidrógeno o C₁₋₉ alquilo; o

45

R⁶ es hidrógeno,

50

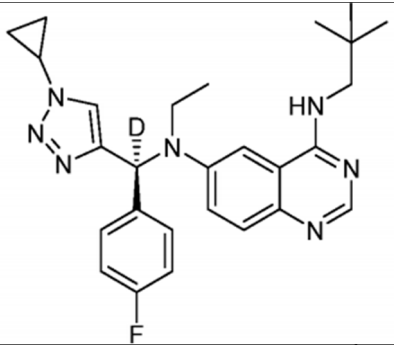
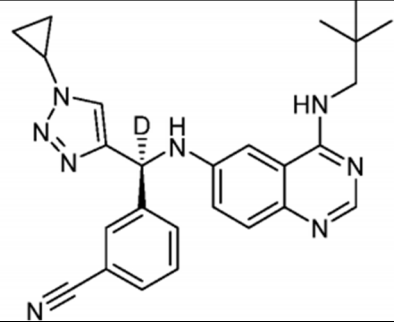
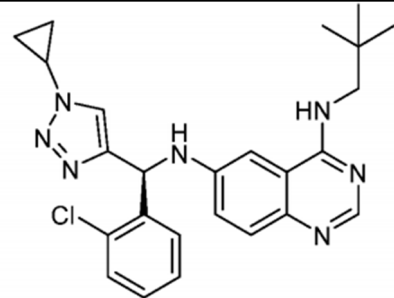
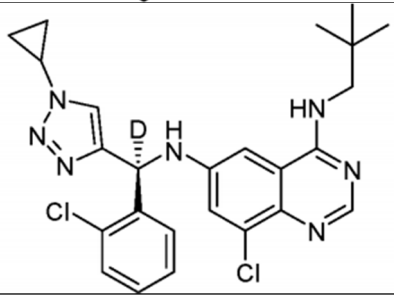
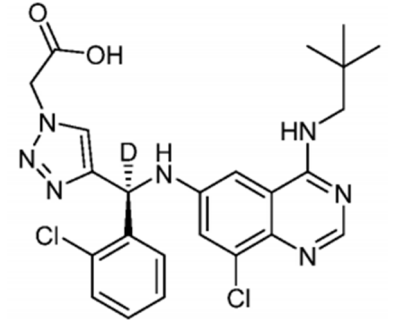
55

60

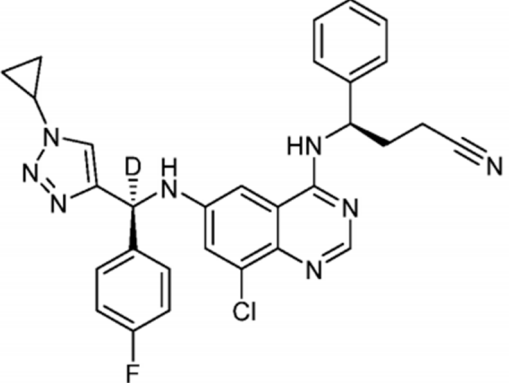
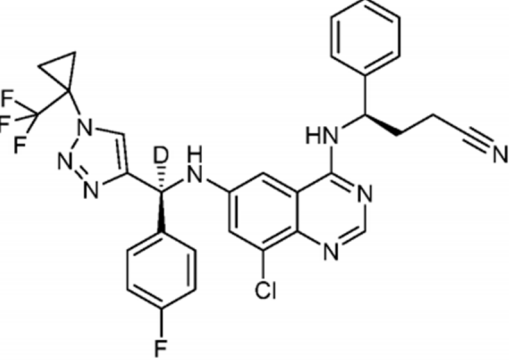
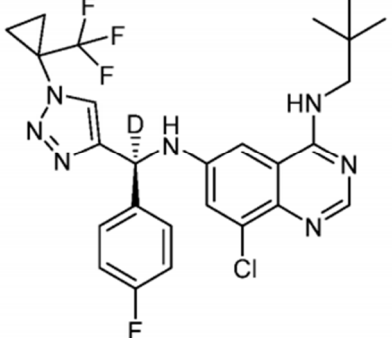
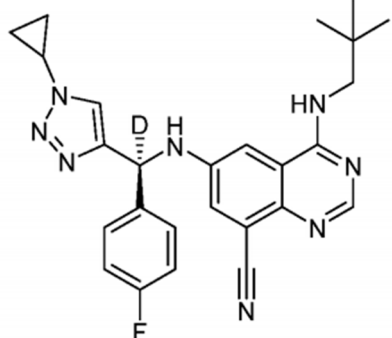
(Continuación)

Comp.	Estructura
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	

(Continuación)

Comp.	Estructura
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	

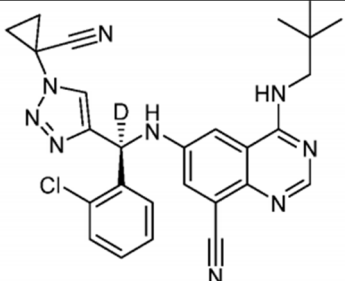
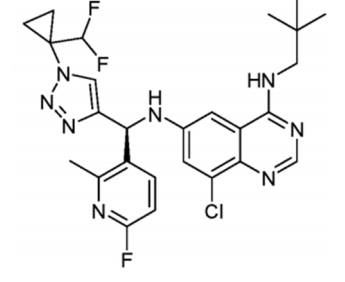
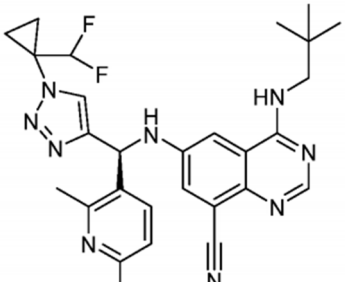
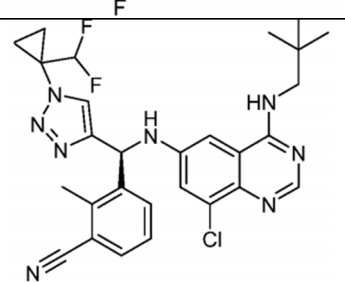
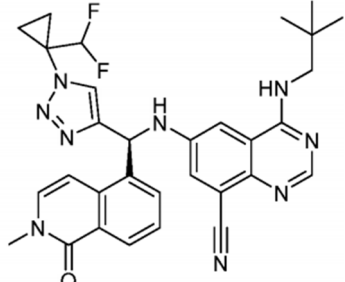
(Continuación)

Comp.	Estructura
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

(Continuación)

Comp.	Estructura
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	

(Continuación)

Comp.	Estructura
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	

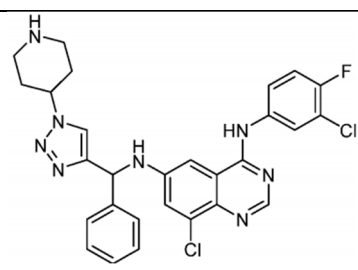
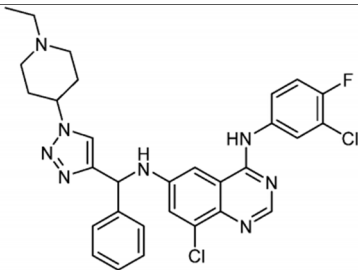
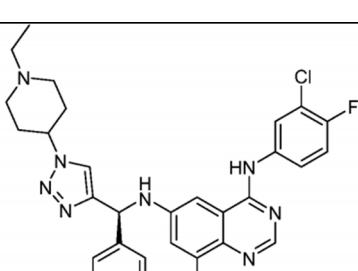
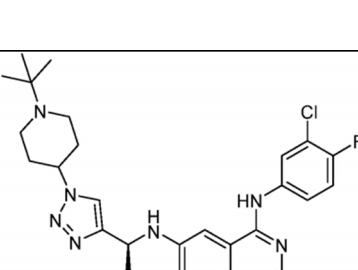
(Continuación)

Comp.	Estructura
I-25	
I-26	
I-27	

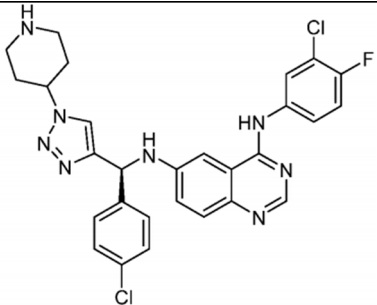
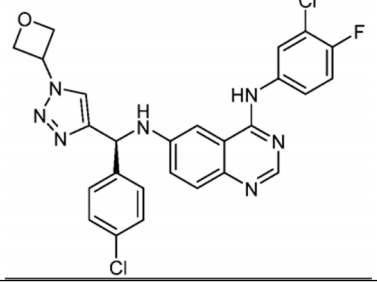
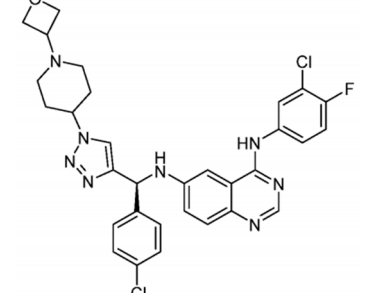
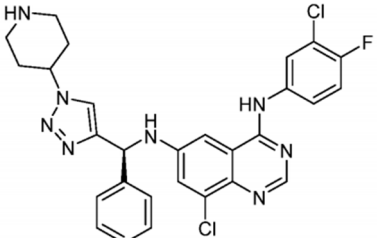
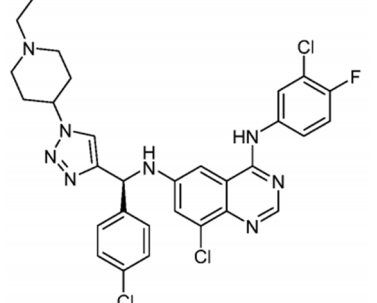
Tabla 1B

Comp.	Estructura
II-1	

(Continuación)

Comp.	Estructura
II-2	
II-3	
II-4	
II-5	

(Continuación)

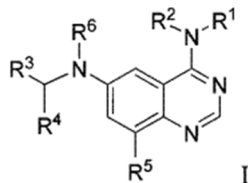
Comp.	Estructura
II-6	
II-7	
II-8	
II-9	
11-10	

(Continuación)

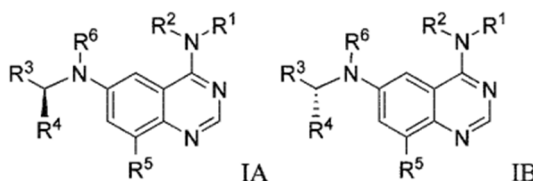
Comp.	Estructura
II-11	
III-I	
III-2	
III-3	
III-4	
III-5	
III-6	

10. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un portador farmacéutico aceptable.

11. Una composición que comprende una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de Fórmula I:



en donde la mezcla comprende compuestos de Fórmula 1A y 1B en una relación de al menos aproximadamente 3:1:



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen en la reivindicación 1 o 2.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una composición de la reivindicación 10 u 11 para uso en terapia.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una composición de la reivindicación 10 u 11 para usar en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por cáncer de tiroides de Osaka (Cot) en un paciente humano que lo necesite.

14. El compuesto o composición para uso de la reivindicación 13, en donde la enfermedad o afección es

- (A) cáncer;
- (B) diabetes;
- (C) una enfermedad inflamatoria;
- (D) enfermedad inflamatoria intestinal (EII);
- (E) un tumor sólido seleccionado de cáncer pancreático, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer hepatocelular, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cánceres neuroendocrinos, cánceres del SNC, tumores cerebrales (p. ej., glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto), cáncer de hueso y sarcoma de tejidos blandos;
- (F) seleccionada de diabetes tipo 1 y tipo 2, diabetes gestacional, prediabetes, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, glucemia en ayunas alterada y tolerancia a la glucosa alterada;
- (G) seleccionada de lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, artritis reumatoide (AR), encefalomiелitis diseminada aguda, púrpura trombocitopénica idiopática, esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sepsis, psoriasis, síndrome de Sjogren, anemia hemolítica autoinmune, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis monoarticular, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, artritis reumatoide de inicio juvenil, artritis reumatoide juvenil y psoriásica;
- (H) seleccionada entre colitis de derivación, colitis isquémica, colitis infecciosa, colitis química, colitis microscópica (incluyendo colitis colágena y colitis linfocítica), colitis atípica, colitis pseudomembranosa, colitis fulminante, enterocolitis autista, colitis indeterminada, enfermedad de Behcet, CD gastroduodenal, yeyunoileitis, ileitis, ileocolitis, colitis de Crohn (granulomatosa), síndrome inflamatorio intestinal, mucositis, enteritis inducida por radiación, síndrome del intestino corto, enfermedad celíaca, úlceras del estómago, diverticulitis, pouchitis, proctitis y diarrea crónica;
- (I) hepatitis alcohólica; o
- (J) seleccionada de lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, relacionado con lupus y trastornos autoinmunes o un síndrome de LES, en donde dicho síndrome de LES se selecciona preferiblemente de dolor de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, artritis, fatiga, pérdida de cabello, llagas orales, ganglios linfáticos hinchados, sensibilidad a la luz del sol, erupción cutánea, migrañas, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, problemas de visión, cambios de personalidad, dolor abdominal, náuseas, vómitos, ritmo cardíaco abnormal, expectoración con sangre y dificultad en la respiración, decoloración cutánea y fenómeno de Raynaud.

15. El uso de un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en la fabricación de un medicamento.