

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 930 198**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2017 PCT/US2017/056555**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2018 WO18071794**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2017 E 17860009 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2022 EP 3526222**

54 Título: **Inhibidores de TYK2 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

14.10.2016 US 201662408464 P
19.10.2016 US 201662410327 P
19.10.2016 US 201662410334 P
27.10.2016 US 201662413829 P
01.11.2016 US 201662415920 P
08.03.2017 US 201762468749 P
08.03.2017 US 201762468767 P
08.03.2017 US 201762468807 P
16.08.2017 US 201762546278 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2022

73 Titular/es:

NIMBUS LAKSHMI, INC. (100.0%)
Suite 301, 130 Prospect Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US

72 Inventor/es:

GREENWOOD, JEREMY ROBERT;
HARRIMAN, GERALDINE C.;
LEIT DE MORADEI, SILVANA MARCEL;
MASSE, CRAIG E.;
MCLEAN, THOMAS H. y
MONDAL, SAYAN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 930 198 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de TYK2 y usos de los mismos

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos y compuestos para uso que son útiles para inhibir la proteína tirosina quinasa no receptor 2 ("TYK2"), también conocida como tirosina quinasa 2. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y el uso de dichas composiciones en el tratamiento de varios trastornos.

Antecedentes de la invención

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha sido auxiliada mucho en los últimos años por un mejor entendimiento de la estructura de enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de estudio extenso es la familia de proteínas quinasas.

Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales en la célula. Se piensa que las proteínas quinasas han evolucionado de un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico similar de 250-300 aminoácidos. Las quinasas se pueden clasificar en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína serina/treonina, lípidos, etc.).

En general, las proteínas quinasas median la señalización intracelular al efectuar transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato a una proteína aceptora que está implicada en una ruta de señalización. Estos sucesos de fosforilación actúan como interruptores de encendido/apagado moleculares que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos sucesos de fosforilación se desencadenan finalmente en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares u otros. Los ejemplos de tales estímulos incluyen señales de estrés medioambiental y químico (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxinas bacterianas, y H₂O₂), citoquinas (por ejemplo, interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-8 (IL-8), y factor de necrosis tumoral α (TNF- α)), y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulador de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con crecimiento celular, migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de glucosa, control de la síntesis de proteínas, y regulación del ciclo celular.

El documento WO2015131080A1 divulga compuestos, composiciones de los mismos, y métodos de usar las mismas para la inhibición de TYK2, y el tratamiento de trastornos mediados por TYK2.

El documento WO2012066061A1 divulga compuestos orgánicos útiles para terapia y/o profilaxis en un paciente, y en particular a inhibidores de la quinasa TYK2 útiles para tratar enfermedades mediadas por la quinasa TYK2.

XU SHUANGSHUANG ET AL, "A facile and efficient reaction of [alpha],[beta]-unsaturated ketones and 3-amino-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one in aqueous and acetonitrile medium", TETRAHEDRON, (20160801), vol. 72., páginas 5754-5761 divulga la síntesis de derivados de pirazolo[3,4-b]piridinas, indeno[1,2-b]pirazolo[4,3-e]piridina y benzo[h]pirazolo[3,4-b]quinolina de la reacción de cetona α,β -insaturada y 3-amino-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-ona en condiciones suaves.

M. KIDWAI ET AL, "A facile synthesis of substituted pyridines and pyrazolo[3,4-b]pyridines", JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, US, (20050901), vol. 42, no. 6., páginas 1181-1183 divulga la síntesis de piridina 2-amino-3(etilcarboxi)-4,6-disustituida **4** y pirazolo[3,4-b]piridinas **6**, empleando condiciones de reacción cuidadosas con irradiación de microondas.

SANAA M. ELDIN ET AL, "Reactions with Pyridine-2-Thiones: A New Route for the Synthesis of Several New Pyridines and Fused Azolo- and Azinopyridines", PHOSPHORUS, SULFUR AND SILICON AND THE RELATED ELEMENTS, US, (20010101), vol. 176, no. 1, páginas 49-59 divulga derivados de 3-ciano-piridinotona recién sintetizados.

Muchas enfermedades se asocian con respuestas celulares anómalas desencadenadas por sucesos mediados por quinasas. Estas enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas con hormonas. Según esto, permanece una necesidad para encontrar inhibidores de proteínas quinasas útiles como agentes terapéuticos.

Compendio de la invención

Se ha encontrado ahora que compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de la quinasa TYK2.

Los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociadas con la regulación de rutas de señalización que implican a las quinasas TYK2. Tales enfermedades, trastornos o afecciones incluyen las descritas en el presente documento. Los compuestos y composiciones según la presente invención son como se reivindican en las reivindicaciones 1-7. Las formas de realización no abarcadas por la reivindicación 1 (compuestos de fórmula Ia) se incluyen para fines de referencia e ilustración.

Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles para el estudio de las enzimas TYK2 en fenómenos biológicos y patológicos, como se reivindica en la reivindicación 8. Las composiciones para uso en tratar trastornos mediados por TYK2 son como se reivindica en la reivindicación 9.

Descripción detallada de ciertas formas de realización**1. Descripción general de ciertas formas de realización de la invención:**

Los compuestos de la presente invención, y composiciones de los mismos, son útiles como inhibidores de la proteína quinasa TYK2.

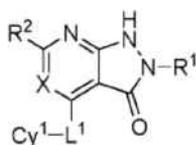
El bolsillo de unión pseudoquinasa de TYK2 contiene una pluralidad de sitios de hidratación, cada uno de los cuales está ocupado por una única molécula de agua. Cada una de estas moléculas de agua tiene una clasificación de estabilidad asociada con ella. Como se usa en el presente documento, el término "clasificación de estabilidad" se refiere a un cálculo numérico que incorpora los valores de entalpía, entropía, y energía libre asociados con cada molécula de agua. Esta clasificación de estabilidad permite una determinación cuantificable de la estabilidad relativa de las moléculas de agua que ocupan los sitios de hidratación en el bolsillo de unión de TYK2.

Las moléculas de agua que ocupan sitios de hidratación en el bolsillo de unión de TYK2 que tienen una clasificación de estabilidad de $>2,5$ kcal/mol se denominan "aguas inestables".

Sin querer estar vinculado por ninguna teoría particular, se cree que el desplazamiento o alteración de una molécula de agua inestable (es decir, una molécula de agua que tiene una clasificación de estabilidad de $>2,5$ kcal/mol), o la sustitución de una molécula de agua estable (es decir, una molécula de agua que tiene una clasificación de estabilidad de <1 kcal/mol), por un inhibidor produce una unión más estrecha de ese inhibidor. Según esto, los inhibidores diseñados para desplazar una o más moléculas de agua inestables (es decir, esas moléculas de agua inestables no desplazadas por cualquier inhibidor conocido) será un unidor más estrecho y, por tanto, inhibidor más potente en comparación con un inhibidor que no desplaza moléculas de agua inestables.

Se encontró sorprendentemente que los compuestos proporcionados desplazan o alteran una o más moléculas de agua inestables. En algunas formas de realización, un compuesto proporcionado desplaza o altera al menos dos moléculas de agua inestables.

En ciertas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I:

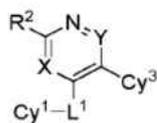
**I**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, L¹, R¹, R², y Cy¹ es como se define posteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, y un soporte, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por TYK2 que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello, un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIII:



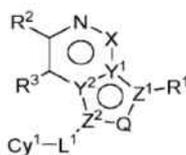
VIII

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, L¹, R¹, R², y Cy¹ es como se define posteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula VIII, y un soporte, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por TYK2 que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello, un compuesto de fórmula VIII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En ciertas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula XVI':



XVI'

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Q, X, Y¹, Y², Z¹, Z², L¹, R¹, R², y Cy¹ es como se define posteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula XVI', y un soporte, adyuvante o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por TYK2 que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello, un compuesto de fórmula XVI' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

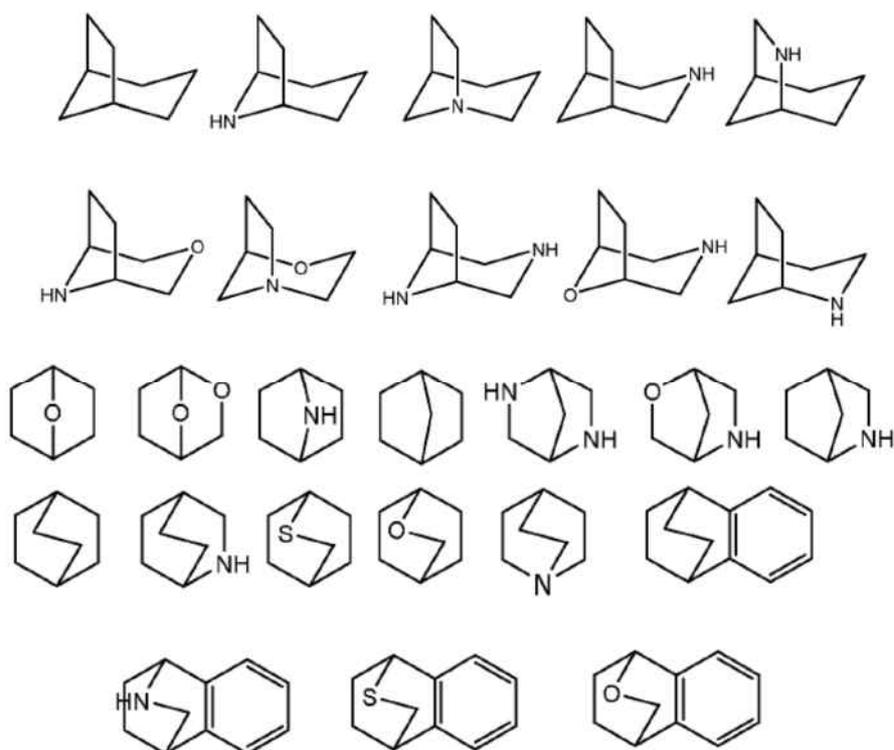
30 2. Compuestos y definiciones:

Los compuestos de la presente divulgación incluyen los descritos en general en el presente documento, y se ilustran además por las clases, subclases, y especies divulgadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones se aplicarán a menos que se indique otra cosa. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. Además, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

40 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique de otra manera, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifático.

45 En algunas formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifático. En otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifático. En aun otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifático, y en aun otras formas de realización, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifático. En algunas formas de realización, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo de C₃-C₆ monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no están limitados a, grupos alquilo, alquenoilo o alquinoilo lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir e híbridos de los mismos tal como (cicloalquilo)alquilo, (cicloalquenoilo)alquilo o (cicloalquilo)alquenoilo.

Como se usa en el presente documento, el término “bicíclico en puente” se refiere a cualquier sistema de anillos bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Como se define por la IUPAC, un “puente” es una cadena no ramificada de átomos o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde una “cabeza de puente” es cualquier átomo esquelético del sistema de anillos que está unido a tres o más átomos esqueléticos (excluyendo hidrógeno). En algunas formas de realización, un grupo bicíclico en puente tiene 7-12 miembros de anillo y 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales grupos bicíclicos en puente se conocen bien en la técnica e incluyen esos grupos mostrados posteriormente donde cada grupo está unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. A menos que se especifique de otra manera, un grupo bicíclico en puente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes mostrados para grupos alifáticos. Además o alternativamente, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico en puente está opcionalmente sustituido. Los bicíclicos en puente ejemplares incluyen:



El término “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de C_{1-4} . Los grupos alquilo inferiores ejemplares son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y tert-butilo.

El término “haloalquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de C_{1-4} que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término “insaturado”, como se usa en el presente documento, significa que una fracción tiene una o más unidades de insaturación.

Como se usa en el presente documento, el término “cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de C_{1-8} (o C_{1-6}) bivalente”, se refiere a cadenas de alquileo, alqueniлено y alquinileno bivalentes que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

El término “alquileo” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una “cadena de alquileo” es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquileo sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno se sustituyen con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos posteriormente para un grupo alifático sustituido.

40

El término "alquenileno" se refiere a un grupo alquenileno bivalente. Una cadena de alquenileno sustituida es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos posteriormente para un grupo alifático sustituido.

5 El término "halógeno" significa F, Cl, Br, o I.

10 El término "arilo" usado solo o como parte de una fracción mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco o catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "anillo arilo". En ciertas formas de realización de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no está limitado a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. También está incluido en el ámbito del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos no aromáticos, tal como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, y similares.

15 Los términos "heteroarilo" y "heterar-", usados solos o como parte de una fracción mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo", o "heteroaralcoxi", se refiere a grupos que tienen de 5 a 10 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6, o 9 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una formación cíclica; y que tienen además de 20 átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, indolicinilo, purinilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, también 25 incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterocíclico, donde a menos que se especifique otra cosa, el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático o en uno de los anillos a los que el anillo heteroaromático está fusionado. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolicinilo, carbazolilo, acridinilo, fenacinilo, fenotiacinilo, fenoxacinilo, tetrahydroquinolinilo, y tetrahydroisoquinolinilo. Un grupo heteroarilo puede ser mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar de forma intercambiable con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo", o "heteroaromático", cualquiera de cuales términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo 30 independientemente están opcionalmente sustituidas.

35 Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable y se refieren a una fracción heterocíclica monocíclica de 5 a 7 miembros o bicíclica de 7-10 miembros que o bien está saturada o parcialmente insaturada, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se ha definido anteriormente. Cuando se 40 usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente saturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

45 Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produce una estructura estable y cualquiera de los átomos de anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente saturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperacinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diacepinilo, oxacepinilo, tiacepinilo, morfolinilo, 50 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano, y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterocíclico", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "fracción heterocíclica" y "radical heterocíclico" se usan de forma intercambiable en el presente documento, y también incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tal como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahydroquinolinilo. Un grupo heterocíclico puede ser mono- o bicíclico. El término "heterocíclicualquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterocíclico, en donde las porciones alquilo y heterocíclico independientemente están opcionalmente sustituidas.

60 Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una fracción de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término "parcialmente insaturado" se pretende que abarque anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no se pretende que incluya fracciones arilo o heteroarilo, como se definen en el presente documento.

65 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener fracciones "opcionalmente sustituidas". En general, el término "sustituido", esté precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada están sustituidos con un sustituyente adecuado. A menos que se indique otra cosa, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura determinada puede estar sustituida con

más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente las que producen la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección, y, en ciertas formas de realización, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ que puede estar sustituido con R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, que puede estar sustituido con R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})-\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{OR}^\circ_2$; $-\text{SiR}^\circ_3$; $-(\text{alquileo lineal o ramificado de } \text{C}_{1-4})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; o $-(\text{alquileo lineal o ramificado de } \text{C}_{1-4})\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; en donde cada R° puede estar sustituido como se define posteriormente y es independientemente hidrógeno, alifático de C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ -anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto a su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar sustituidos como se define posteriormente.

Los sustituyentes monovalentes en R° (o el anillo formado al tomar dos apariciones independientes de R° junto con los átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$, $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SiR}^\bullet_3$, $-\text{OSiR}^\bullet_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$, $-(\text{alquileo lineal o ramificado de } \text{C}_{1-4})\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, o $-\text{SSR}^\bullet$, en donde cada R^\bullet está sin sustituir o donde precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático de C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=\text{O}$ y $=\text{S}$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNR}^\bullet_2$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^\bullet$, $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^\bullet$, $=\text{NR}^\bullet$, $=\text{NOR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\bullet_2))_{2-3}\text{O}$, o $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^\bullet_2))_{2-3}\text{S}$, en donde cada aparición independiente de R^\bullet se selecciona de hidrógeno, alifático de C_{1-6} que puede estar sustituido como se define posteriormente, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^\bullet_2))_{2-3}\text{O}$, en donde cada aparición independiente de R^\bullet se selecciona de hidrógeno, alifático de C_{1-6} que puede estar sustituido como se define posteriormente, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^\bullet incluyen halógeno, $-\text{R}^\bullet$, $-(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\bullet$, $-\text{O}(\text{haloR}^\bullet)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\bullet$, $-\text{NR}^\bullet_2$, o $-\text{NO}_2$, en donde cada R^\bullet está sin sustituir o donde precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático de C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-\text{R}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$, o $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$, en donde cada R^\dagger es independientemente hidrógeno, alifático de C_{1-6} que puede estar sustituido como se define posteriormente, $-\text{OPh}$ sin sustituir, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^\dagger , tomadas junto a su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-12 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^\dagger son independientemente halógeno, $-\text{R}^\dagger$, $-(\text{haloR}^\dagger)$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^\dagger$, $-\text{O}(\text{haloR}^\dagger)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^\dagger$, $-\text{NR}^\dagger_2$, o $-\text{NO}_2$, en donde cada R^\dagger está sin sustituir o donde precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático de C_{1-4} , $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Como se usa en el presente documento, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a esas sales que son, dentro del ámbito del juicio médico racional, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales con una proporción riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tal como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenesulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+ (alquilo de C_{1-4})₄. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario, y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior sulfonato, y aril sulfonato.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende que incluyan todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros Z y E de doble enlace, y los isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, isómeros estereoquímicos únicos, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del ámbito de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del ámbito de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende que incluyan compuestos que se diferencian solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del ámbito de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos según la presente invención. En ciertas formas de realización, una fracción ojiva, R^1 , de un compuesto proporcionado comprende uno o más átomos de deuterio. En ciertas formas de realización, el anillo B de un compuesto proporcionado puede estar sustituido con uno o más átomos de deuterio.

Como se usa en el presente documento, el término “inhibidor” se define como un compuesto que se une a y/o inhibe TYK2 con afinidad cuantificable. En ciertas formas de realización, un inhibidor tiene una CI_{50} y/o constante de unión de menos de aproximadamente 50 μM , menos de aproximadamente 1 μM , menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 10 nM, o menos de aproximadamente 1 nM.

Un compuesto de la presente invención puede estar anclado a una fracción detectable. Se apreciará que tales compuestos son útiles como agentes de imagenología. Un experto en la materia reconocerá que una fracción detectable puede estar unida a un compuesto proporcionado a través de un sustituyente adecuado. Como se usa en el presente documento, el término “sustituyente adecuado” se refiere a una fracción que es capaz de unión covalente a una fracción detectable. Tales fracciones las conoce bien un experto en la materia e incluyen grupos que contienen, por ejemplo, una fracción carboxilato, una fracción amino, una fracción tiol, o una fracción hidroxilo, por nombrar solo unas pocas. Se apreciará que tales fracciones pueden estar directamente unidas a un compuesto proporcionado o a través de un grupo de anclaje, tal como una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada bivalente. En algunas formas de realización, tales fracciones se pueden unir a través de química clic. En algunas formas de realización, tales fracciones se pueden unir a través de una 1,3-cicloaddición de una azida con un alquino, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre. Los métodos de usar química clic se conocen en la técnica e incluyen los descritos por Rostovtsev *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-99 y Sun *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 2006, 17, 52-57.

Como se usa en el presente documento, el término “fracción detectable” se usa de forma intercambiable con el término “marcador” y se refiere a cualquier fracción capaz de ser detectada, por ejemplo, marcadores primarios y marcadores secundarios. Los marcadores primarios, tal como radioisótopos (por ejemplo, tritio, ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S o ^{14}C), etiquetas de masa, y marcadores fluorescentes son grupos indicadores generadores de señales que se pueden detectar sin modificaciones adicionales. Las fracciones detectables también incluyen grupos luminiscentes y fosforescentes.

El término “marcador secundario” como se usa en el presente documento se refiere a fracciones tal como biotina y varios antígenos proteicos que requieren la presencia de un segundo intermedio para la producción de una señal detectable. Para biotina, el intermedio secundario puede incluir conjugados estreptavidina-enzima. Para marcadores antigénico, los intermediarios secundarios pueden incluir conjugados anticuerpo-enzima. Algunos grupos fluorescentes actúan como marcadores secundarios porque transfieren energía a otro grupo en el proceso de transferencia de energía de resonancia fluorescente no radiactiva (FRET), y el segundo grupo produce la señal detectada.

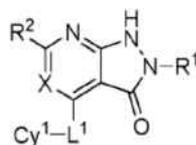
Los términos “marcador fluorescente”, “colorante fluorescente”, y “fluoróforo” como se usan en el presente documento se refieren a fracciones que absorben energía luminosa a una longitud de onda de excitación definida y emiten energía luminosa a una longitud de onda diferente. Los ejemplos de marcadores fluorescentes incluyen, pero no están limitados a: colorantes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, colorantes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Carboxorodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, Cumarina 343, colorantes de cianina (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), Dansyl, Dapoxyl, Dialquilaminocumarina, 4',5'-Dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, Eosina, Eritrosina, Fluoresceína, FAM, Hidroxicumarina, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lissamine rodamina B, Marina Blue, Metoxicumarina, Naftofluoresceína, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, Pyrene, Rodamina B, Rodamina 6G, Rodamina Green, Rodamina Red, Rhodol Green, 2',4',5',7'-Tetra-bromosulfona-fluoresceína, Tetrametil-rodamina (TMR), Carboxitetrametilrodamina (TAIVIRA), Texas Red, Texas Red-X.

El término “etiqueta de masa” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier fracción que sea capaz de ser detectada de forma única en virtud de su masa usando técnicas de detección de espectrometría de masas (MS). Los ejemplos de etiquetas de masas incluyen etiquetas que liberan electróforos tal como ácido N-[3-[4'-(p-metoxitetrafluorobencil)oxi]fenil]-3-metilgliceril]isonipecóico, 4'-[2,3,5,6-Tetrafluoro-4-(pentafluorofenoxil)]metil acetofenona, y sus derivados. La síntesis y utilidad de estas etiquetas de masa se describe en las patentes en los Estados Unidos 4.650.750, 4.709.016, 5.360.8191, 5.516.931, 5.602.273, 5.604.104, 5.610.020, y 5.650.270. Otros ejemplos de etiquetas de masa incluyen, pero no están limitados a, nucleótidos, didesoxinucleótidos, oligonucleótidos de longitud y composición de bases variables, oligopéptidos, oligosacáridos, y otros polímeros sintéticos de longitud y composición de monómeros variables. Una gran variedad de moléculas orgánicas, tanto neutras como cargadas (biomoléculas o compuestos sintéticos) de un intervalo de masa adecuado (100-2000 dalton) también se pueden usar como etiquetas de masa.

Los términos “afinidad cuantificable” e “inhibe cuantificablemente”, como se usan en el presente documento, significan un cambio cuantificable en una actividad de proteína quinasa TYK2 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo, y una proteína quinasa TYK2, y una muestra equivalente que comprende una proteína quinasa TYK2, en ausencia del dicho compuesto, o composición del mismo.

3. Descripción de formas de realización ejemplares

Como se ha descrito anteriormente, en ciertas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es N o C(R³);

R¹ es R, R^D, o -OR;

R² es H, R^C, -N(R)C(O)Cy², -N(R)S(O)₂Cy², -N(R)Cy², -OCy², -SCy², o Cy²;

R³ es H, halógeno, o alifático de C₁₋₆; o

R² y R³ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R⁴;

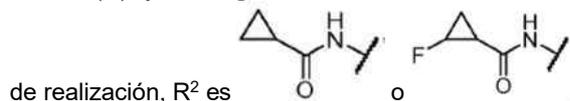
cada uno de Cy¹ y Cy² es independientemente fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-

- 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy^1 está sustituido con n casos de R^5 ; y Cy^2 está sustituido con n casos de R^6 ;
- L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de C_{1-4} bivalente en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente sustituidas por $-C(R^7)_2-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$;
- 5 cada caso de R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 es independientemente R^A o R^B , y está sustituido por q casos de R^C ;
- cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-OR^D$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$;
- 10 cada caso de R^B es independientemente alifático de C_{1-6} ; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 15 cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$ o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6} , fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;
- 20 R^D es un grupo alifático de C_{1-4} en donde uno o más hidrógenos están sustituidos con deuterio;
- cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6} , fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:
- 25 dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y
- 30 cada uno de m, n, p y q es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

Como se ha definido en general anteriormente, X es N o $C(R^3)$. En algunas formas de realización, X es N. En algunas formas de realización, X es $C(R^3)$. En algunas formas de realización X es C(H). En algunas formas de realización, X es $C(R^3)$, donde R^3 es halógeno. En algunas formas de realización, X es $C(R^3)$, donde R^3 es fluoro.

Como se ha definido en general anteriormente, R^1 es R, R^D , o $-OR$. En algunas formas de realización, R^1 es R. En algunas formas de realización, R^1 es R^D . En algunas formas de realización, R^1 es $-OR$. En algunas formas de realización, R^1 es un grupo alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es un grupo etilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^1 es hidrógeno, metilo o $-CD_3$. En algunas formas de realización, R^1 es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^1 es metilo o $-CD_3$. En algunas formas de realización, R^1 es metilo. En algunas formas de realización, R^1 es $-CD_3$. En algunas formas de realización, R^1 es $-OH$.

Como se ha definido en general anteriormente, R^2 es H, R^C , $-N(R)C(O)Cy^2$, $-N(R)Cy^2$, $-OCy^2$, $-SCy^2$, o Cy^2 . En algunas formas de realización, R^2 es H. En algunas formas de realización, R^2 es R^C , $-N(R)C(O)Cy^2$, $-N(R)Cy^2$, $-OCy^2$, $-SCy^2$, o Cy^2 . En algunas formas de realización, R^2 es R^C . En algunas formas de realización, R^2 es $-N(R)C(O)R$. En algunas formas de realización, R^2 es $-N(R)C(O)Cy^2$, $-N(R)Cy^2$, o Cy^2 . En algunas formas de realización, R^2 es $-N(R)C(O)R$, $N(R)C(O)Cy^2$, $-N(R)Cy^2$, o Cy^2 . En algunas formas de realización, R^2 es $-N(H)C(O)R$, $N(H)C(O)Cy^2$, $-N(H)Cy^2$, o Cy^2 . En algunas formas de realización, R^2 es $-N(H)C(O)R$, $N(H)C(O)Cy^2$, o $-N(H)Cy^2$. En algunas formas de realización, R^2 es $-N(H)C(O)R$. En algunas formas de realización, R^2 es $-N(H)C(O)R$, en donde R en este caso es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^2 es $N(H)C(O)Cy^2$. En algunas formas de realización, R^2 es $N(H)Cy^2$. En algunas formas de realización, R^2 es $N(H)C(O)Cy^2$, donde Cy^2 es ciclopropilo, En algunas formas



55 Como se ha definido en general anteriormente, R^3 es H, halógeno, o alifático de C_{1-6} . En algunas formas de realización, R^3 es H. En algunas formas de realización, R^3 es halógeno, o alifático de C_{1-6} . En algunas formas de realización, R^3 es halógeno. En algunas formas de realización, R^3 es fluoro. En algunas formas de realización, R^3 es alifático de C_{1-6} .

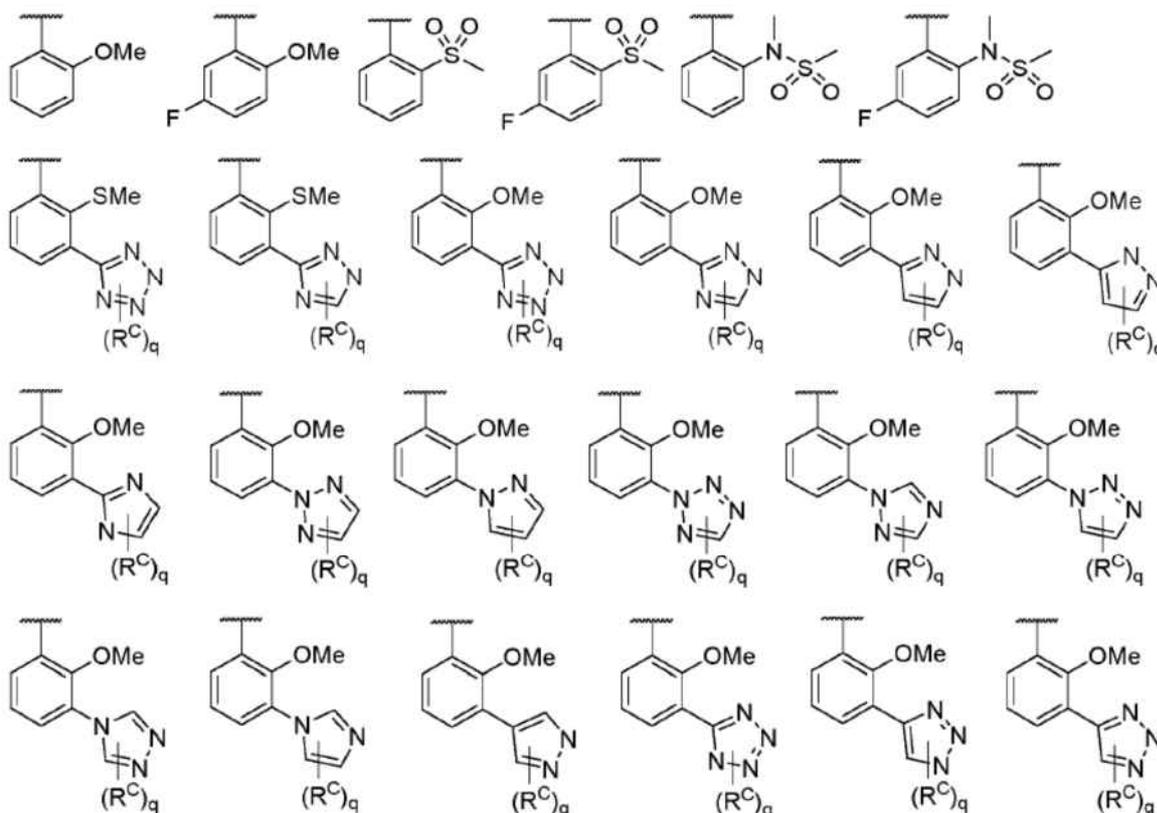
En algunas formas de realización, R^2 y R^3 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R^4 . En algunas formas de realización, R^2 y R^3 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o

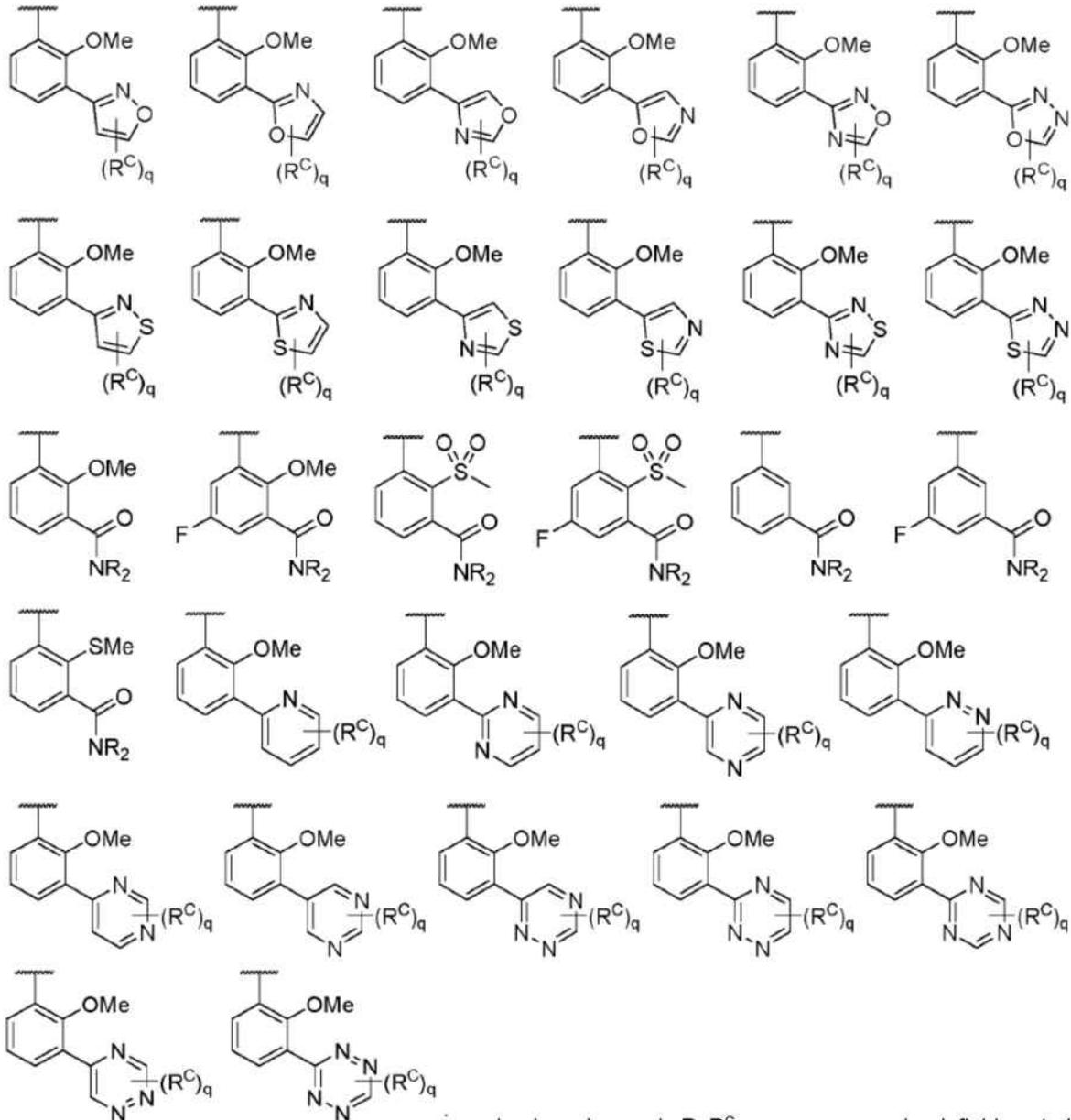
aromático de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R⁴.

5 Como se ha definido en general anteriormente, Cy¹ es fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy¹ está sustituido con n casos de R⁵.

15 En algunas formas de realización, Cy¹ es fenilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy¹ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy¹ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-4 nitrógenos. En algunas formas de realización, Cy¹ es piridilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es piracinilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es pirimidinilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es triacinilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, o tetrazolilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy¹ es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros. En algunas formas de realización, Cy¹ es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

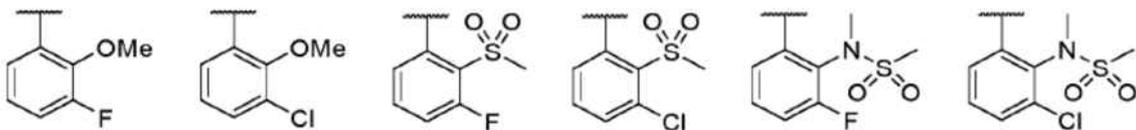
30 En formas de realización preferidas, como se describe en la reivindicación 4, Cy¹(R⁵)_n tomados juntos se seleccionan de los siguientes:

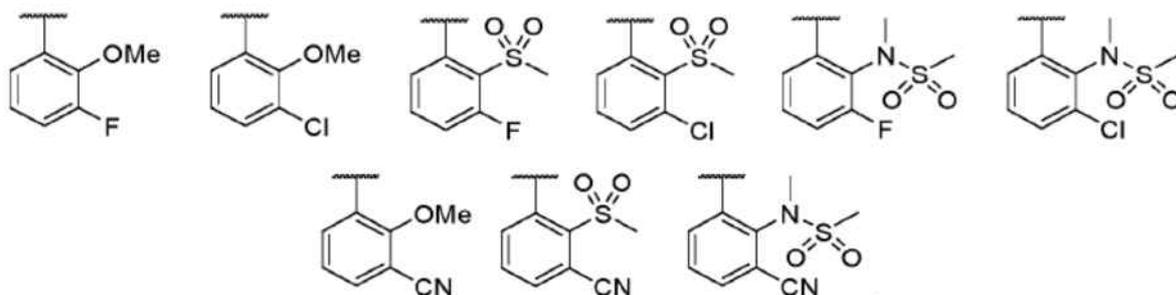




en donde cada uno de R, R^C y q son como se ha definido anteriormente y se describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

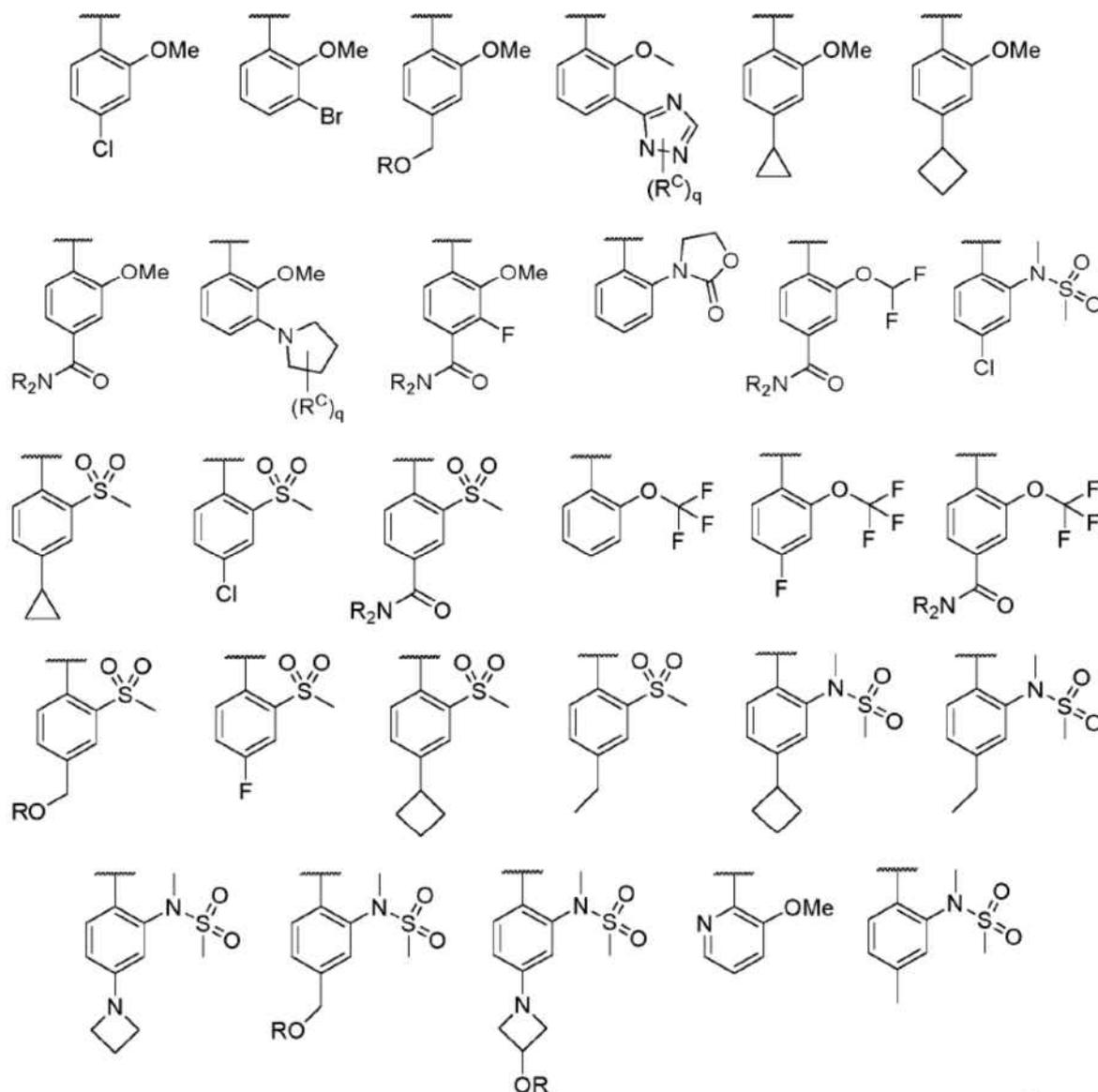
- 5 En formas de realización descritas en la reivindicación 4, Cy¹(R⁵)_n tomados juntos se selecciona de los grupos del párrafo anterior o de los siguientes:





En formas de realización descritas en la reivindicación 4, Cy¹(R⁵)_n tomados juntos se selecciona de los grupos de los dos párrafos anteriores o de los siguientes:

5



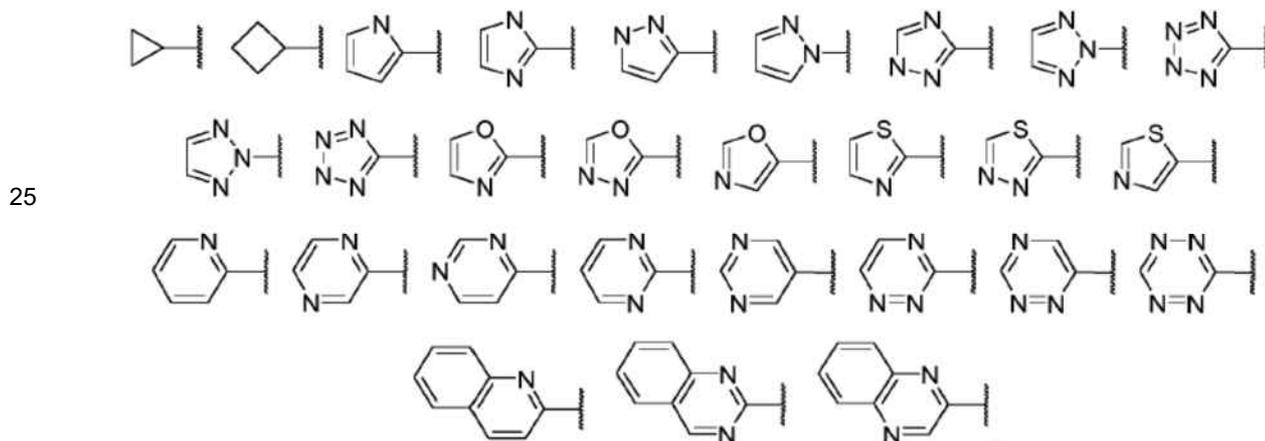
10

Como se ha definido en general anteriormente, Cy² es fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-

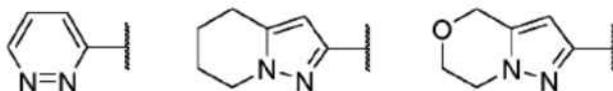
12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy^2 está sustituido con n casos de R^6 .

5 En algunas formas de realización, Cy^2 es fenilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^2 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^2 es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-4 nitrógenos. En algunas formas de realización, Cy^2 es piridilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es piracinilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es pirimidinilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es triacinilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, o tetrazolilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros. En algunas formas de realización, Cy^2 es cicloalquilo de C_{3-7} . En algunas formas de realización, Cy^2 es ciclopropilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En formas de realización preferidas de la presente invención (reivindicación 5), Cy^2 se selecciona de los siguientes, cada uno de los cuales está sustituido por p casos de R^6 :



30 En formas de realización preferidas de la presente invención (reivindicación 5), Cy^2 se selecciona de los grupos en el párrafo precedente, o los siguientes, cada uno de los cuales está sustituido por p casos de R^6 :



En algunas formas de realización, p es 1 o 2 y al menos un caso de R^6 es $-CN$, $-CH_3$, $-CHF_2$, o $-CF_3$.

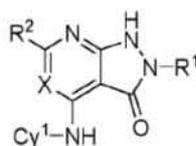
35 Como se ha definido en general anteriormente, L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de C_{1-4} bivalente en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente sustituidas por $-C(R^7)_{2-}$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_{2-}$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$, o $-S(O)_2-$. En algunas formas de realización, L^1 es una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de C_{1-4} bivalente en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente sustituidas por $-C(R^7)_{2-}$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_{2-}$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$. En algunas formas de realización, L^1 es $-N(R)-$. En algunas formas de realización, L^1 es $-N(H)-$.

45 Como se ha definido en general anteriormente, m es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, m es 0. En algunas formas de realización, m es 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, m es 1. En algunas formas de realización, m es 2. En algunas formas de realización, m es 3. En algunas formas de realización, m es 4.

Como se ha definido en general anteriormente, n es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2. En algunas formas de realización, n es 3. En algunas formas de realización, n es 4.

5 Como se ha definido en general anteriormente, p es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2. En algunas formas de realización, p es 3. En algunas formas de realización, p es 4.

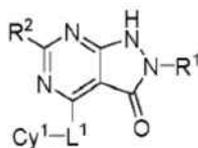
10 Según la reivindicación 1, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde L¹ es -N(H)-, formando de esta manera un compuesto de fórmula I-a:



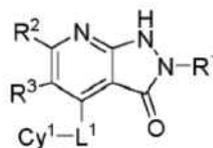
I-a

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Cy¹, R¹, y R² es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

20 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula I, en donde X es N o C(R³), formando de esta manera un compuesto de fórmulas I-b o I-c, respectivamente:



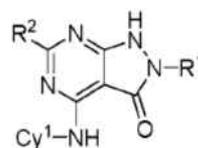
I-b



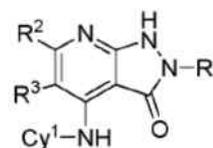
I-c

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, cada uno de Cy¹, L¹, R¹, R² y R³ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En formas de realización preferidas (reivindicación 2), la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-a, en donde L¹ es N o C(R³), formando de esta manera un compuesto de fórmulas II-a o II-b, respectivamente:



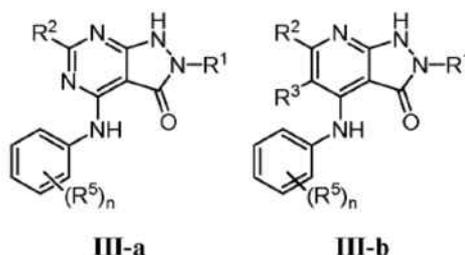
II-a



II-b

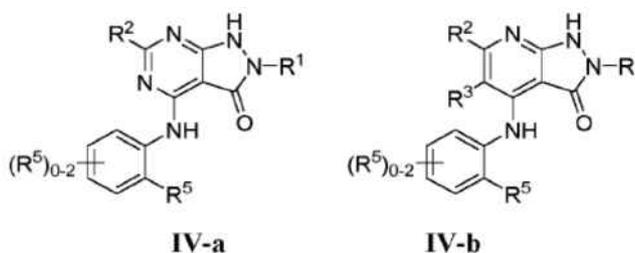
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, cada uno de Cy¹, R¹, R² y R³ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

35 En formas de realización preferidas como se describe en la reivindicación 3, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II-a o II-b, en donde Cy¹ es fenilo, formando de esta manera un compuesto de fórmulas III-a o III-b, respectivamente:



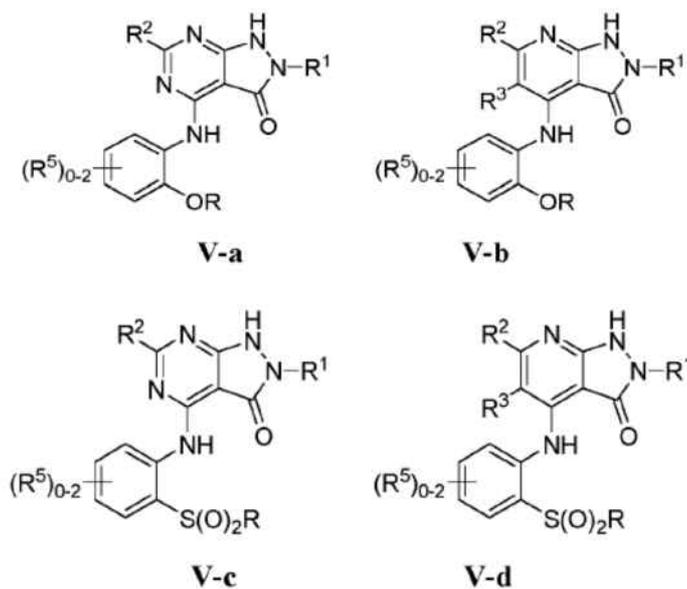
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y n es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

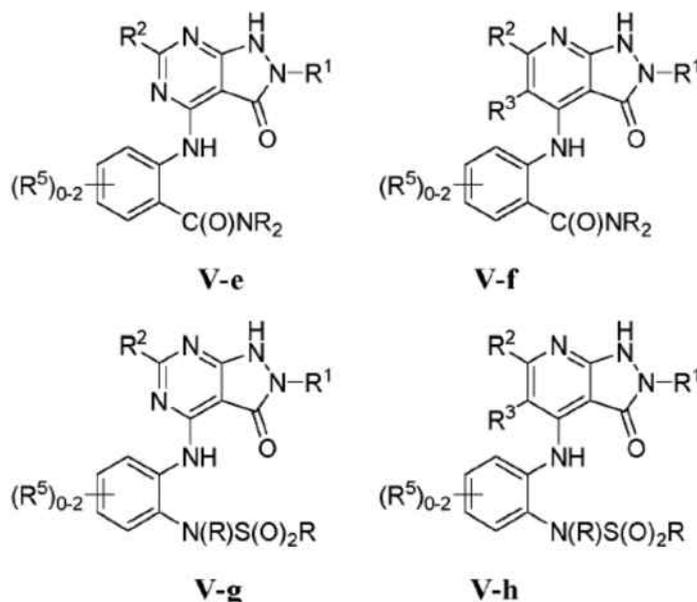
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de **III-a** o **III-b**, en donde n es 1, 2, o 3, y al menos un caso de R^5 está en orto respecto al punto NH de unión, formando de esta manera un compuesto de fórmulas **IV-a** o **IV-b**, respectivamente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

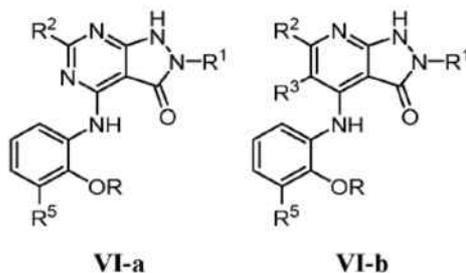
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **IV-a** o **IV-b**, en donde el grupo R^5 orto es $-OR$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$, formando de esta manera un compuesto de fórmulas **V-a**, **V-b**, **V-c**, **V-d**, **V-e**, **V-f**, **V-g**, o **V-h**, respectivamente





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, cada uno de R, R¹, R², R³, y R⁵ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **V-a** o **V-b**, en donde un segundo grupo R⁵ (R^{5b}) está en meta respecto al punto NH de unión, formando de esta manera un compuesto de fórmulas **VI-a** o **VI-b**, respectivamente:

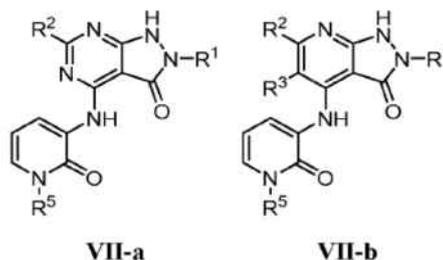


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, cada uno de R, R¹, R², R³, y R⁵ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **VI-a** o **VI-b**, en donde R⁵ es R^B. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **VI-a** o **VI-b**, en donde R⁵ es -C(O)NR₂, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, dicho está sustituido por q casos de R^C.

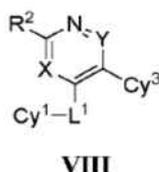
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **VI-a** o **VI-b**, en donde -OR es metoxi, fluorometoxi, o difluorometoxi.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **II-a** o **II-b**, en donde Cy¹ es piridilo, n es 2, y un caso de R⁵ es oxo, formando de esta manera un compuesto piridona de fórmulas **VII-a** o **VII-b**, respectivamente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, cada uno de R¹, R², R³, y R⁵ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

Como se ha descrito anteriormente, en ciertas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **VIII**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es N o C(R³);

Y es N o C(R¹);

R¹ es H, D, o halógeno;

R, R^D, o -OR;

R² es H, R^C, -N(R)C(O)Cy², -N(R)S(O)₂Cy², -N(R)Cy², -OCy², -SCy², o Cy²;

R³ es H, halógeno, o alifático de C₁₋₆; o

R² y R³ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R⁴;

cada uno de Cy¹ y Cy² es independientemente fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy¹ está sustituido con n casos de R⁵; y Cy² está sustituido con n casos de R⁶;

Cy³ es un anillo monocíclico parcialmente insaturado o heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy³ está sustituido con r casos de R⁸;

L¹ es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de C₁₋₄ bivalente en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente sustituidas por -C(R⁷)₂- , -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

cada caso de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por q casos de R^C;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -OR^D, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)S(O)₂NR₂, o -N(R)S(O)₂R;

cada caso de R^B es independientemente alifático de C₁₋₆; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)S(O)₂NR₂, o -N(R)S(O)₂R o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2

heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^D es un grupo alifático de C_{1-4} en donde uno o más hidrógenos están sustituidos con deuterio;

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C_{1-6} , fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

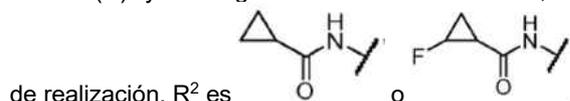
dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y cada uno de m, n, p, q y r es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

Como se ha definido en general anteriormente, X es N o $C(R^3)$. En algunas formas de realización X es N. En algunas formas de realización, X es $C(R^3)$. En algunas formas de realización X es C(H). En algunas formas de realización, X es $C(R^3)$, donde R^3 es halógeno. En algunas formas de realización, X es $C(R^3)$, donde R^3 es fluoro.

Como se ha definido en general anteriormente, Y es N o $C(R^1)$. En algunas formas de realización Y es N. En algunas formas de realización, Y es $C(R^1)$. En algunas formas de realización Y es C(H). En algunas formas de realización Y es C(D). En algunas formas de realización, Y es $C(R^1)$, donde R^1 es halógeno. En algunas formas de realización, X es $C(R^1)$, donde R^3 es fluoro.

Como se ha definido en general anteriormente, R^1 es H, D, o halógeno. En algunas formas de realización, R^1 es H. En algunas formas de realización, R^1 es D. En algunas formas de realización, R^1 es halógeno. En algunas formas de realización, R^1 es fluoro.

Como se ha definido en general anteriormente, R^2 es H, R^C , $-N(R)C(O)Cy^2$, $-N(R)Cy^2$, $-OCy^2$, $-SCy^2$, o Cy^2 . En algunas formas de realización, R^2 es H. En algunas formas de realización, R^2 es R^C , $-N(R)C(O)Cy^2$, $-N(R)Cy^2$, $-OCy^2$, $-SCy^2$, o Cy^2 . En algunas formas de realización, R^2 es $-N(R)C(O)R$. En algunas formas de realización, R^2 es $-N(R)C(O)Cy^2$, $-N(R)Cy^2$, o Cy^2 . En algunas formas de realización, R^2 es $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)Cy^2$, $-N(R)Cy^2$, o Cy^2 . En algunas formas de realización, R^2 es $-N(H)C(O)R$, $-N(H)C(O)Cy^2$, $-N(H)Cy^2$, o Cy^2 . En algunas formas de realización, R^2 es $-N(H)C(O)R$, $-N(H)C(O)Cy^2$, o $-N(H)Cy^2$. En algunas formas de realización, R^2 es $-N(H)C(O)R$. En algunas formas de realización, R^2 es $-N(H)C(O)R$, en donde R en este caso es alifático de C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^2 es $N(H)C(O)Cy^2$. En algunas formas de realización, R^2 es $N(H)Cy^2$. En algunas formas de realización, R^2 es $N(H)C(O)Cy^2$, donde Cy^2 es ciclopropilo. En algunas formas



En algunas formas de realización, R^2 y R^3 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R^4 . En algunas formas de realización, R^2 y R^3 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R^4 .

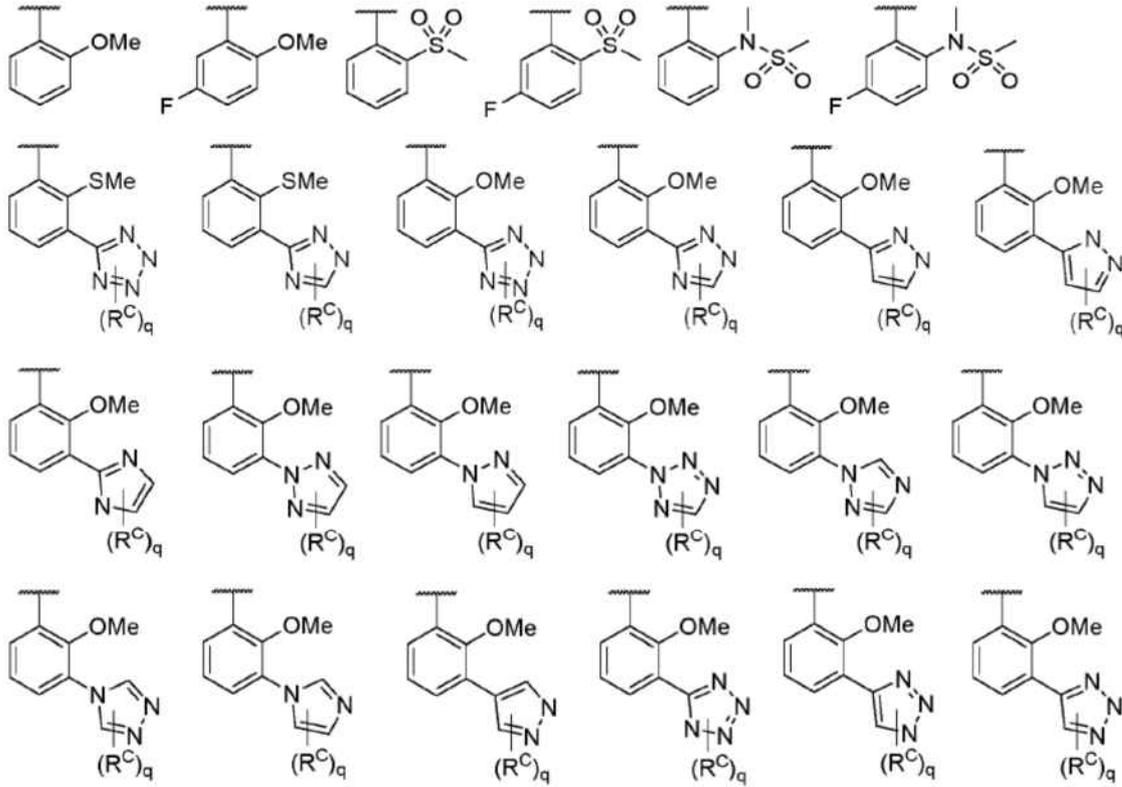
Como se ha definido en general anteriormente, Cy^1 es fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy^1 está sustituido con n casos de R^5 .

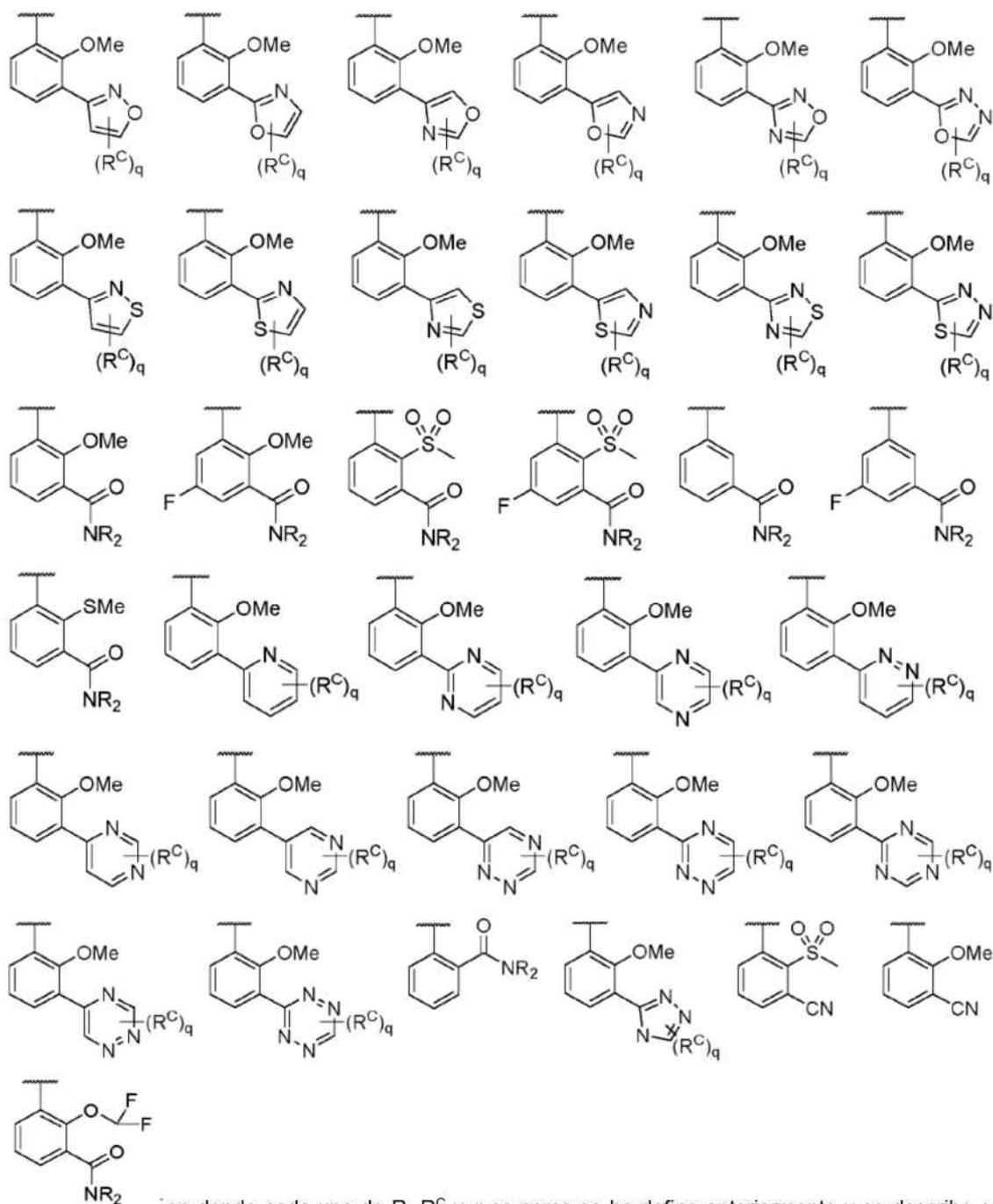
En algunas formas de realización, Cy^1 es fenilo. En algunas formas de realización, Cy^1 es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^1 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^1 es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-4 nitrógenos. En algunas formas de realización, Cy^1 es piridilo. En algunas formas de realización, Cy^1 es piracinilo. En algunas formas de realización, Cy^1 es pirimidinilo. En algunas formas de realización, Cy^1 es triacinilo. En algunas formas de realización, Cy^1 es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, o tetrazolilo. En algunas formas de realización, Cy^1 es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy^1 es tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy^1 es un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^1 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-

2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy¹ es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros. En algunas formas de realización, Cy¹ es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

5

En formas de realización, Cy¹(R⁵)_n tomados juntos se seleccionan de los siguientes:

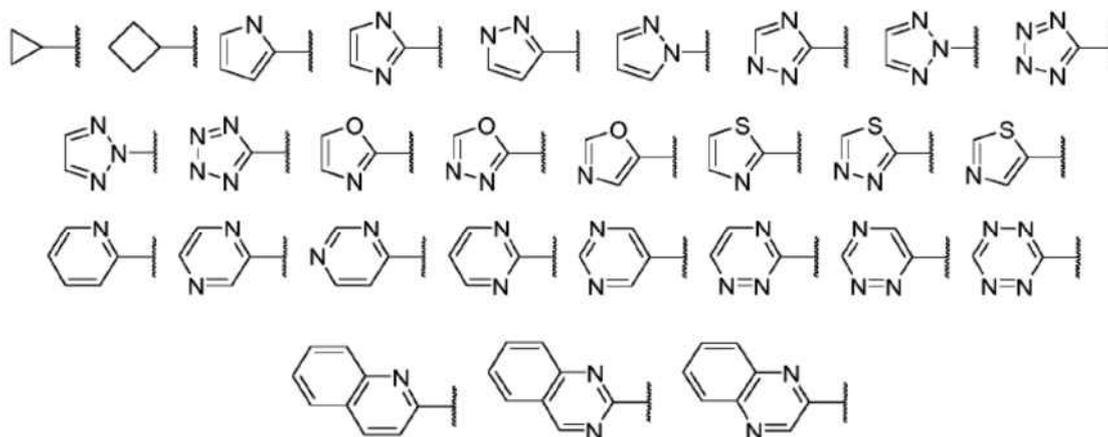




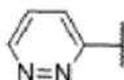
- 5 Como se ha definido en general anteriormente, Cy² es fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy² está sustituido con n casos de R⁶.

- 15 En algunas formas de realización, Cy² es fenilo. En algunas formas de realización, Cy² es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy² es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy² es un heteroarilo de 6 miembros

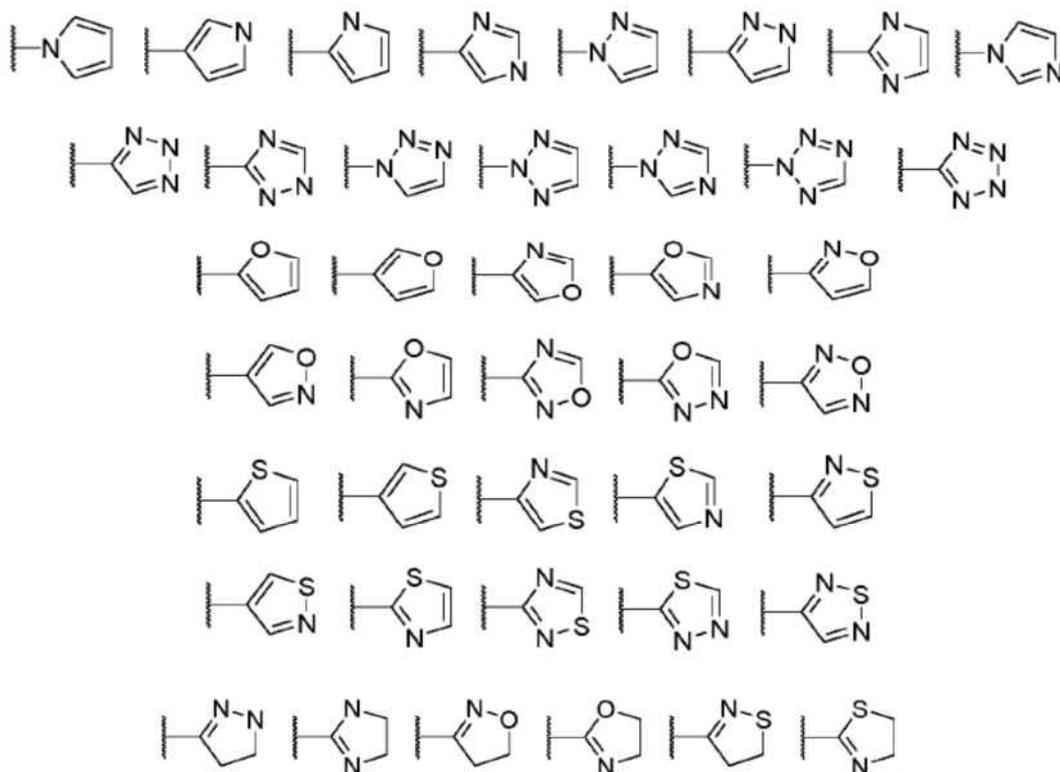
- que tiene 1-4 nitrógenos. En algunas formas de realización, Cy^2 es piridilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es piracínilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es pirimidinilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es triacínilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, o tetrazolilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros. En algunas formas de realización, Cy^2 es cicloalquilo de C_{3-7} . En algunas formas de realización, Cy^2 es ciclopropilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 15 En algunas formas de realización, Cy^2 se selecciona de los siguientes, cada uno de los cuales está sustituido por p casos de R^6 :



- 20 En algunas formas de realización, Cy^2 se selecciona de los grupos en el párrafo anterior, o el siguiente, que está sustituido por p casos de R^6 :



- 25 Como se ha definido en general anteriormente, Cy^3 es un anillo monocíclico parcialmente insaturado o heteroaromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre; en donde Cy^3 está sustituido con r casos de R^8 . En algunas formas de realización, Cy^3 es un anillo monocíclico parcialmente insaturado o heteroaromático de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, Cy^3 es un anillo monocíclico parcialmente insaturado de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En algunas formas de realización, Cy^3 es un anillo monocíclico heteroaromático de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.
- 35 En algunas formas de realización, Cy^3 se selecciona de los siguientes, cada uno de los cuales está sustituido por r casos de R^8 .



5 Como se ha definido en general anteriormente, L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de C_{1-4} bivalente en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente sustituidas por $-C(R^7)_2-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$. En algunas formas de realización, L^1 es una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de C_{1-4} bivalente en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente sustituidas por $-C(R^7)_2-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$. En algunas formas de realización, L^1 es $-N(R)-$. En algunas formas de realización, L^1 es $-N(H)-$.

15 Como se ha definido en general anteriormente, R^8 es independientemente R^A o R^B , y está sustituido por q casos de R^C . En algunas formas de realización, R^8 es halógeno o alifático de C_{1-6} sustituido por 1-2 R^C . En algunas formas de realización, R^8 es halógeno. En algunas formas de realización, R^8 es alifático de C_{1-6} sustituido por 0-2 R^C . En algunas formas de realización, R^8 es cloro o fluoro. En algunas formas de realización, R^8 es hidroximetilo. En algunas formas de realización, R^8 es cloro, fluoro, metilo, ciclopropilo o hidroximetilo. En algunas formas de realización, R^8 es cloro, fluoro, o hidroximetilo.

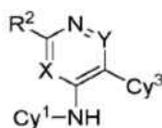
20 Como se ha definido en general anteriormente, m es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, m es 0. En algunas formas de realización, m es 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, m es 1. En algunas formas de realización, m es 2. En algunas formas de realización, m es 3. En algunas formas de realización, m es 4.

25 Como se ha definido en general anteriormente, n es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2. En algunas formas de realización, n es 3. En algunas formas de realización, n es 4.

30 Como se ha definido en general anteriormente, p es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2. En algunas formas de realización, p es 3. En algunas formas de realización, p es 4.

35 Como se ha definido en general anteriormente, r es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, r es 0. En algunas formas de realización, r es 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, r es 1. En algunas formas de realización, r es 2. En algunas formas de realización, r es 3. En algunas formas de realización, r es 4.

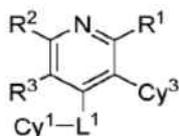
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **VIII**, en donde L^1 es $-N(H)-$, formando de esta manera un compuesto de fórmula **VIII-a**:



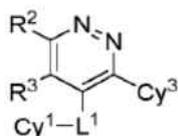
VIII-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Cy¹, R¹, y R² es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

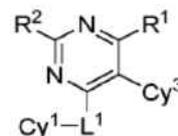
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIII, en donde X es C(R³) e Y es C(R¹), o X es C(R³) e Y es N, o X es N e Y es C(R¹), o tanto X como Y son N; formando de esta manera un compuesto de fórmulas IX-a, IX-b, IX-c, o IX-d, respectivamente:



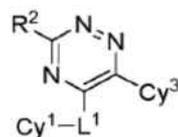
IX-a



IX-b



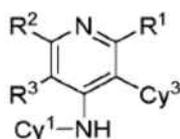
IX-b



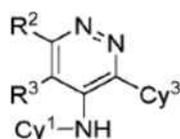
IX-d

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy¹, Cy³, L¹, R¹, R² y R³ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

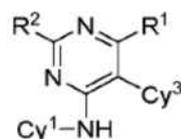
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmulas IX-a, IX-b, IX-c, o IX-d, en donde L¹ es -N(H)-, formando de esta manera un compuesto de fórmulas X-a, o X-b, X-c, o X-d, respectivamente:



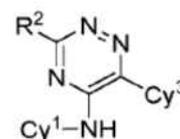
X-a



X-b



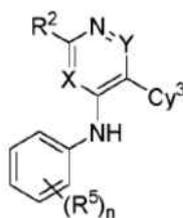
X-c



X-d

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy¹, Cy³, R¹, R² y R³ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

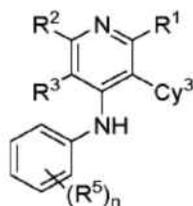
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula VIII-a, en donde Cy¹ es fenilo, formando de esta manera un compuesto de fórmula XI-a:



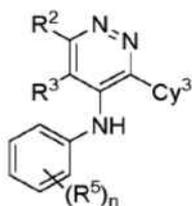
XI-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, R², R⁵ y n es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

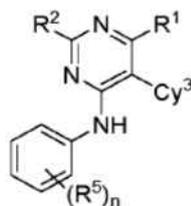
- 5 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmulas **X-a**, **X-b**, **X-c**, o **X-d**, en donde en donde Cy¹ es fenilo, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XI-b**, **XI-c**, **XI-d**, o **XI-e**, respectivamente:



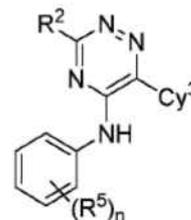
XI-b



XI-c



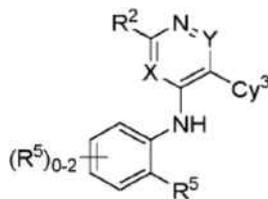
XI-d



XI-e

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁵ y n es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

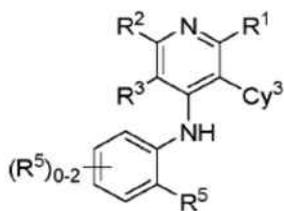
- 15 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XI-a**, en donde n es 1, 2 o 3, y al menos un caso de R⁵ está en orto respecto al punto NH de unión, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XII-a**:



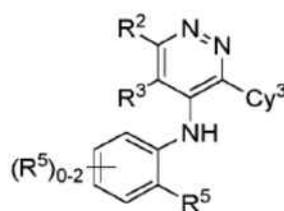
XII-a

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, Cy³, R², y R⁵ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

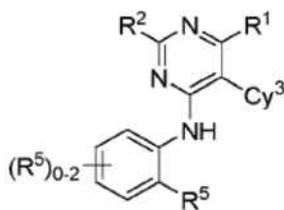
- 25 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmulas **XI-b**, **XI-c**, **XI-d**, o **XI-e**, en donde n es 1, 2 o 3, y al menos un caso de R⁵ está en orto respecto al punto NH de unión, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XII-b**, **XII-c**, **XII-d**, o **XII-e**, respectivamente:



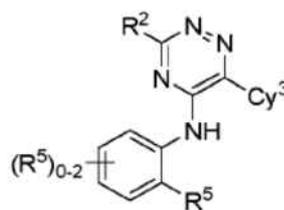
XII-b



XII-c



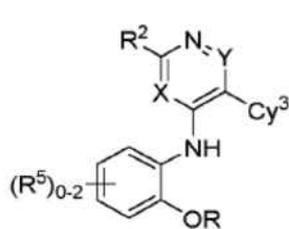
XII-d



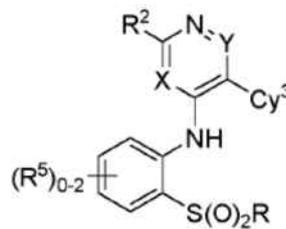
XII-e

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^3 , R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

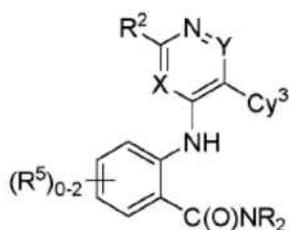
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XII-a**, en donde el grupo R^5 orto es $-OR$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$, formando de esta manera un compuesto de fórmulas **XII-a-i**, **XII-a-ii**, **XII-a-iii**, o **XII-a-iv**, respectivamente:



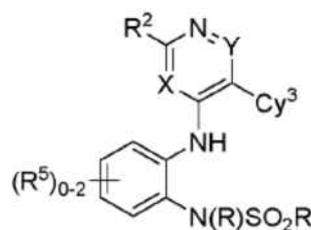
XII-a-i



XII-a-ii



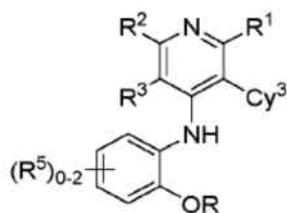
XII-a-iii



XII-a-iv

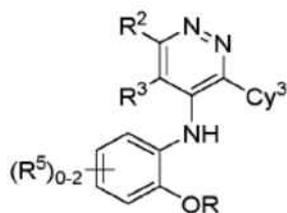
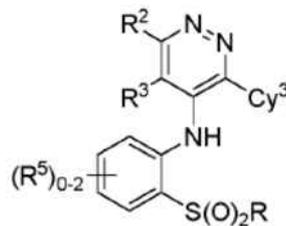
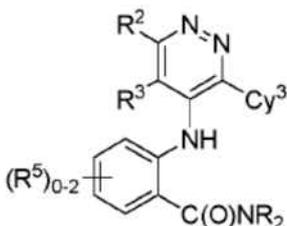
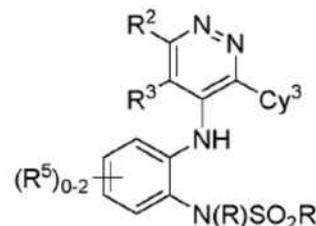
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X , Y , Cy^3 , R , R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XII-b**, en donde el grupo R^5 orto es $-OR$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$, formando de esta manera un compuesto de fórmulas **XII-b-i**, **XII-b-ii**, **XII-b-iii**, o **XII-b-iv**, respectivamente:

**XII-b-i****XII-b-ii****XII-b-iii****XII-b-iv**

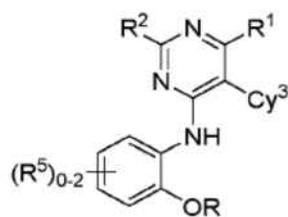
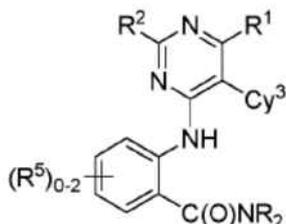
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^3 , R, R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

10 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XII-c**, en donde el grupo R^5 orto es -OR, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$, formando de esta manera un compuesto de fórmulas **XII-c-i**, **XII-c-ii**, **XII-c-iii**, o **XII-c-iv**, respectivamente:

**XII-c-i****XII-c-ii****XII-c-iii****XII-c-iv**

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^3 , R, R^2 , R^3 , y R^5 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

20 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XII-d**, en donde el grupo R^5 orto es -OR, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$, formando de esta manera un compuesto de fórmulas **XII-c-i**, **XII-d-ii**, **XII-d-iii**, o **XII-d-iv**, respectivamente:

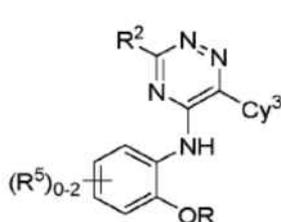
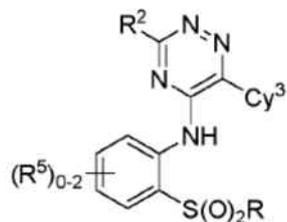
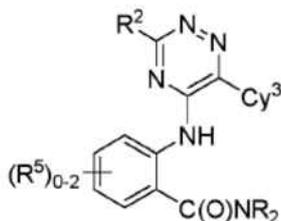
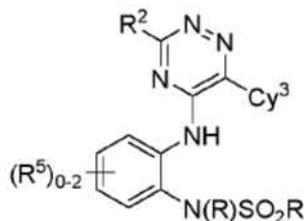
**XII-d-i****XII-d-ii****XII-d-iii****XII-d-iv**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^3 , R , R^1 , R^2 , y R^5 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

5

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XII-e**, en donde el grupo R^5 orto es $-OR$, $-S(O)_2R$, $-C(O)NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$, formando de esta manera un compuesto de fórmulas **XII-e-i**, **XII-e-ii**, **XII-e-iii**, o **XII-e-iv**, respectivamente:

10

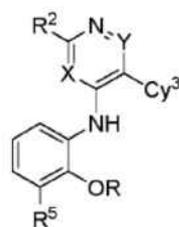
**XII-e-i****XII-e-ii****XII-e-iii****XII-e-iv**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^3 , R , R^2 , y R^5 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

15

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XII-a-i**, en donde un segundo grupo R^5 está en meta respecto al punto NH de unión, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XIII-a**:

20



XIII-a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, Cy³, R, R², y R⁵ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XII-b-i**, **XII-c-i**, **XII-d-i**, o **XII-e-i**, en donde un segundo grupo R⁵ está en meta respecto al punto NH de unión, formando de esta manera un compuesto de fórmulas **XIII-b**, **XIII-c**, **XIII-d**, o **XIII-e**, respectivamente:



XIII-b

XIII-c

XIII-d

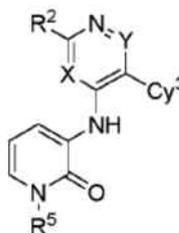
XIII-e

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy³, R, R¹, R², y R⁵ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XIII-a**, **XIII-b**, **XIII-c**, **XIII-d**, o **XIII-e**, en donde R⁵ es R^B. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XIII-a**, **XIII-b**, **XIII-c**, **XIII-d**, o **XIII-e**, en donde R⁵ es -C(O)NR₂ o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho anillo está sustituido por q casos de R^C.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XIII-a**, **XIII-b**, **XIII-c**, **XIII-d**, o **XIII-e**, en donde -OR es metoxi, fluorometoxi, o difluorometoxi.

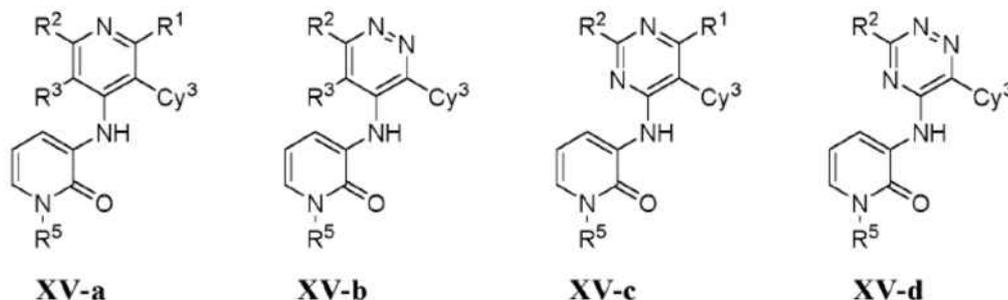
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **I-a**, en donde Cy¹ es piridilo, n es 2 y un caso de R⁵ es oxo, formando de esta manera un compuesto piridona de fórmula **XIV-a**:



XIV-a

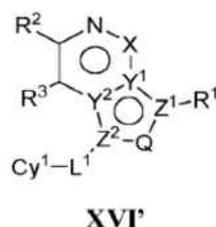
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, Cy³, R², y R⁵ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **X-a**, o **X-b**, **X-c**, o **X-d**, en donde en donde Cy^1 es piridilo, n es 2 y un caso de R^5 es oxo, formando de esta manera un compuesto piridona de fórmula **XV-a**, **XV-b**, **XV-c**, o **XV-d**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy^3 , R^1 , R^2 , R^3 , y R^5 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización de la presente invención, tanto individualmente como en combinación.

Como se ha descrito anteriormente, en ciertas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVI'**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Q es CH o N;

X es N o $C(R^X)$;

uno de Y^1 , Y^2 , Z^1 y Z^2 es N y los otros tres son C;

R^1 es D, R, R^D , $-NR_2$, $-NRR^D$, $-N(R^D)_2$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)C(O)NRR^D$, $-N(R)C(NR)NRR^D$, $-OR$, o $-OR^D$;

R^2 es H, R^C , $-N(R)C(O)Cy^2$, $-N(R)S(O)_2Cy^2$, $-N(R)Cy^2$, $-OCy^2$, $-SCy^2$, o Cy^2 ;

R^3 es H, halógeno, o alifático de C_{1-6} ; o

R^2 y R^3 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R^4 ;

cada uno de Cy^1 y Cy^2 es independientemente fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy^1 está sustituido con n casos de R^5 ; y Cy^2 está sustituido con n casos de R^6 ;

L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de C_{1-4} bivalente en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente sustituidas por $-C(R^7)_2-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$;

cada caso de R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 es independientemente R^A o R^B , y está sustituido por q casos de R^C ;

cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-OR^D$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-S(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, o $-N(R)S(O)_2R$;

cada caso de R^B es independientemente alifático de C_{1-6} ; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados

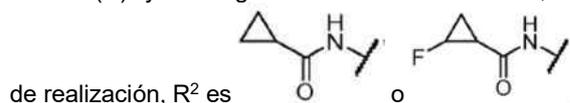
de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;
 cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)S(O)₂NR₂, o -N(R)S(O)₂R o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;
 R^D es un grupo alifático de C₁₋₄ en donde uno o más hidrógenos están sustituidos con deuterio;
 R^X es H, halógeno, o alifático de C₁₋₆;
 cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:
 dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y
 cada uno de m, n, p, y q es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

Como se ha definido en general anteriormente, Q es CH o N. En algunas formas de realización, Q es CH. En algunas formas de realización, Q es N.

Como se ha definido en general anteriormente, X es N o C(R^X). En algunas formas de realización, X es N. En algunas formas de realización, X es C(R^X). En algunas formas de realización, X es C(H). En algunas formas de realización, X es C(R^X), donde R^X es halógeno. En algunas formas de realización, X es C(R^X), donde R^X es fluoro.

Como se ha definido en general anteriormente, R¹ es D, R, R^D, -NR₂, -NRR^D, -N(R^D)₂, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)C(O)NRR^D, -N(R)C(NR)NRR^D, -OR, o -OR^D. En algunas formas de realización, R¹ es D. En algunas formas de realización, R¹ es R. En algunas formas de realización, R¹ es R^D. En algunas formas de realización, R¹ es -NR₂. En algunas formas de realización, R¹ es -NRR^D. En algunas formas de realización, R¹ es -N(R^D)₂. En algunas formas de realización, R¹ es -OR. En algunas formas de realización, R¹ es -OR^D. En algunas formas de realización, R¹ es un grupo alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R¹ es un grupo etilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno, metilo o -CD₃. En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R¹ es metilo o -CD₃. En algunas formas de realización, R¹ es metilo. En algunas formas de realización, R¹ es -CD₃. En algunas formas de realización, R¹ es -OCH₃. En algunas formas de realización, R¹ es D, R, R^D, -NR₂, -NRR^D, -N(R^D)₂, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)C(O)NRR^D, -N(R)C(NR)NRR^D, -OR, o -OR^D, en donde R¹ no es hidrógeno. En algunas formas de realización, R¹ es -NR₂, -NRR^D, -N(R^D)₂, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)C(O)NRR^D, -N(R)C(NR)NRR^D, -OR, o -OR^D. En algunas formas de realización, R¹ es -NR₂, -NRR^D, -N(R^D)₂, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)C(O)NRR^D, -N(R)C(NR)NRR^D. En algunas formas de realización, R¹ es -NR₂, o -NRR^D. En algunas formas de realización, R¹ es alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, -NR₂, o -NRR^D. En algunas formas de realización, R¹ es -NHR o -NHR^D. En algunas formas de realización, R¹ es -NHCH₃ o -NHCD₃.

Como se ha definido en general anteriormente, R² es H, R^C, -N(R)C(O)Cy², -N(R)Cy², -OCy², -SCy², o Cy². En algunas formas de realización, R² es H. En algunas formas de realización, R² es R^C, -N(R)C(O)Cy², -N(R)Cy², -OCy², -SCy², o Cy². En algunas formas de realización, R² es R^C. En algunas formas de realización, R² es -N(R)C(O)R. En algunas formas de realización, R² es -N(R)C(O)Cy², -N(R)Cy², o Cy². En algunas formas de realización, R² es -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)Cy², -N(R)Cy², o Cy². En algunas formas de realización, R² es -N(H)C(O)R, -N(H)C(O)Cy², o -N(H)Cy² o Cy². En algunas formas de realización, R² es -N(H)C(O)R, -N(H)C(O)Cy², o -N(H)Cy². En algunas formas de realización, R² es -N(H)C(O)R. En algunas formas de realización, R² es -N(H)C(O)R, en donde R es alifático de C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R² es N(H)C(O)Cy². En algunas formas de realización, R² es N(H)Cy². En algunas formas de realización, R² es N(H)C(O)Cy², donde Cy² es ciclopropilo. En algunas formas



Como se ha definido en general anteriormente, R³ es H, halógeno, o alifático de C₁₋₆. En algunas formas de realización, R³ es H. En algunas formas de realización, R³ es halógeno, o alifático de C₁₋₆. En algunas formas de realización, R³ es halógeno. En algunas formas de realización, R³ es fluoro. En algunas formas de realización, R³ es alifático de C₁₋₆.

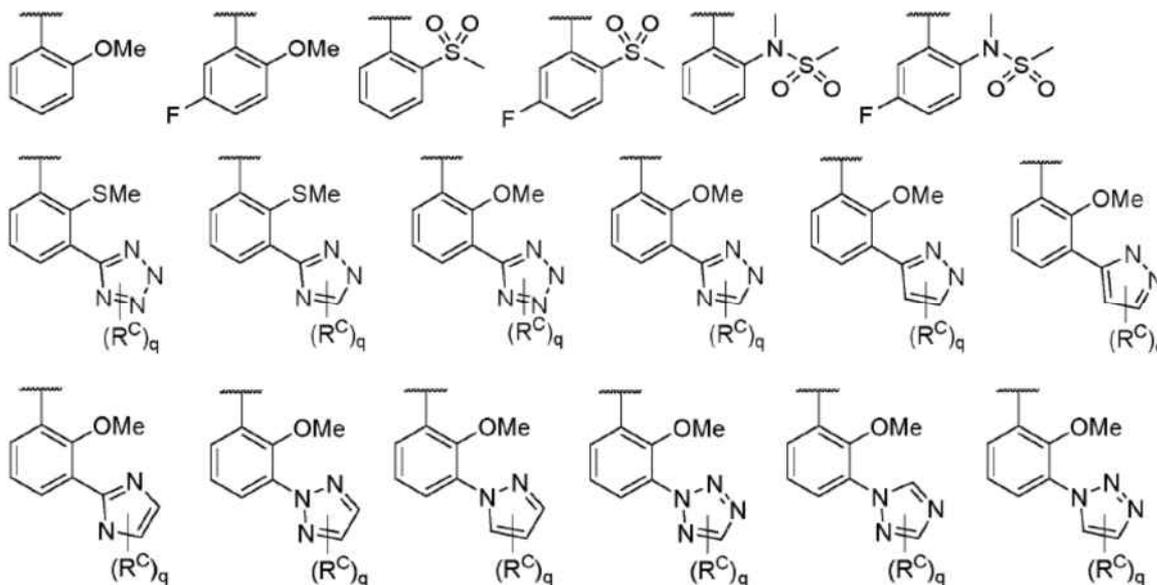
En algunas formas de realización, R² y R³ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R⁴. En algunas formas de realización, R² y R³ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o

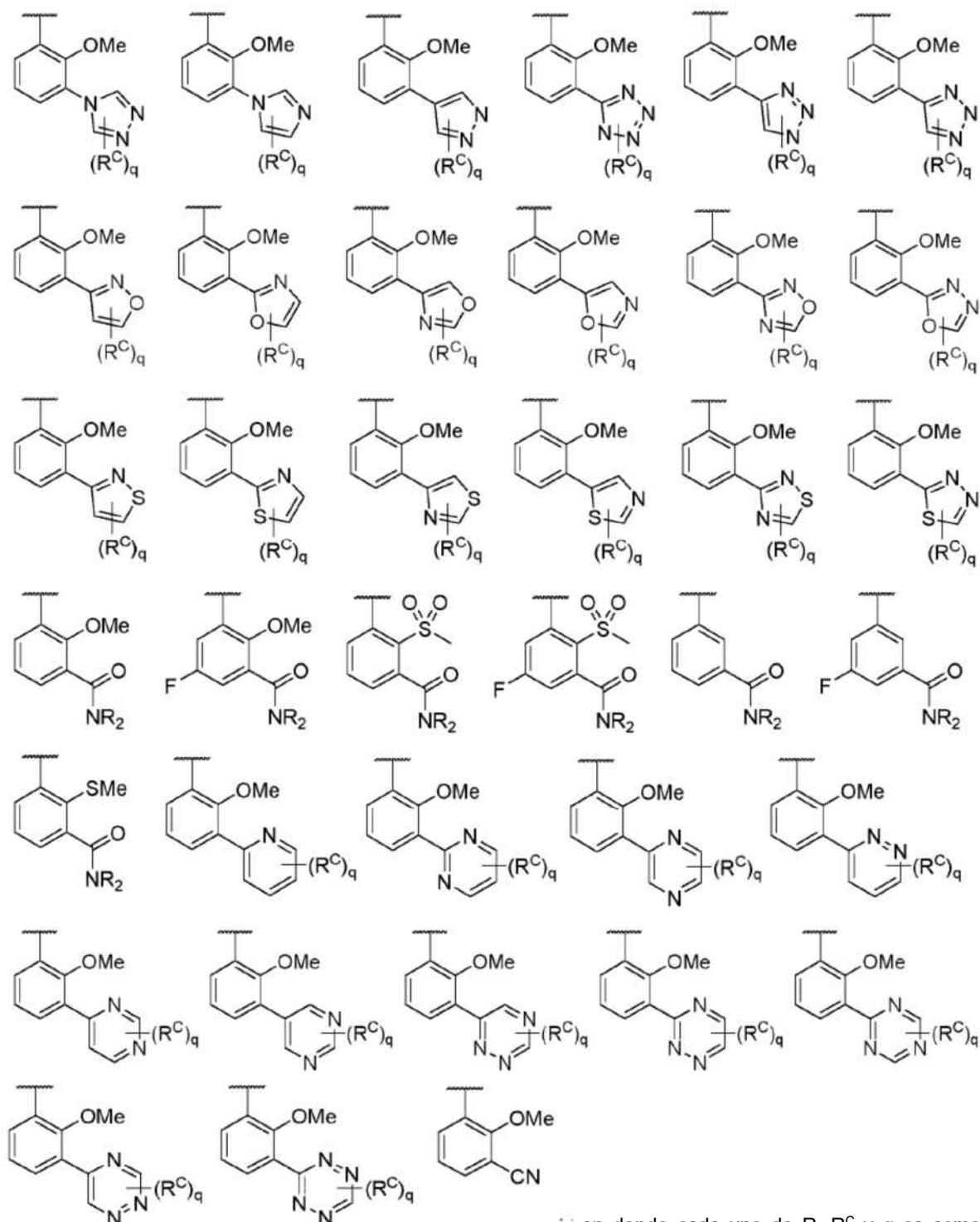
aromático de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R⁴.

5 Como se ha definido en general anteriormente, Cy¹ es fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy¹ está sustituido con n casos de R⁵.

15 En algunas formas de realización, Cy¹ es fenilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy¹ es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy¹ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-4 nitrógenos. En algunas formas de realización, Cy¹ es piridilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es piracínilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es pirimidinilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es triacínilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, o tetrazolilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy¹ es un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy¹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy¹ es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros. En algunas formas de realización, Cy¹ es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

30 En formas de realización, Cy¹(R⁵)_n tomados juntos se seleccionan de los siguientes:





en donde cada uno de R, R^C y q es como se ha definido anteriormente y se describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

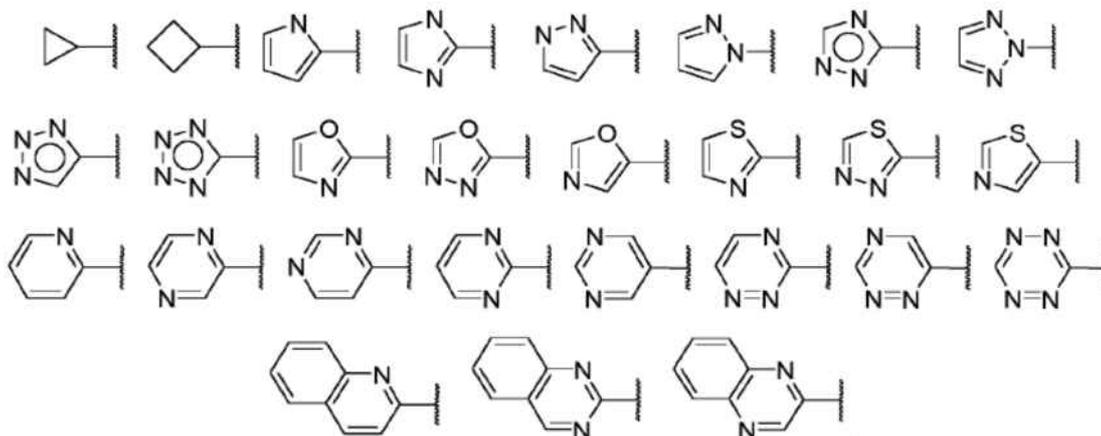
5

Como se ha definido en general anteriormente, Cy² es fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy² está sustituido con n casos de R⁶.

10

En algunas formas de realización, Cy^2 es fenilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^2 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^2 es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-4 nitrógenos. En algunas formas de realización, Cy^2 es piridilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es piracinilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es pirimidinilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es triacinilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, o tetrazolilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, u oxadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo o tiadiazolilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros. En algunas formas de realización, Cy^2 es cicloalquilo de C_{3-7} . En algunas formas de realización, Cy^2 es ciclopropilo. En algunas formas de realización, Cy^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas formas de realización, Cy^2 se selecciona de los siguientes, cada uno de los cuales está sustituido por p casos de R^6 :



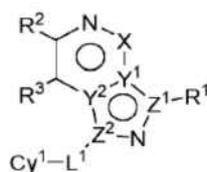
Como se ha definido en general anteriormente, L^1 es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de C_{1-4} bivalente en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente sustituidas por $-C(R^7)_2-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$. En algunas formas de realización, L^1 es una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de C_{1-4} bivalente en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente sustituidas por $-C(R^7)_2-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$.

Como se ha definido en general anteriormente, m es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, m es 0. En algunas formas de realización, m es 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, m es 1. En algunas formas de realización, m es 2. En algunas formas de realización, m es 3. En algunas formas de realización, m es 4.

Como se ha definido en general anteriormente, n es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, n es 0. En algunas formas de realización, n es 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, n es 1. En algunas formas de realización, n es 2. En algunas formas de realización, n es 3. En algunas formas de realización, n es 4.

Como se ha definido en general anteriormente, p es 0, 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, p es 0. En algunas formas de realización, p es 1, 2, 3, o 4. En algunas formas de realización, p es 1. En algunas formas de realización, p es 2. En algunas formas de realización, p es 3. En algunas formas de realización, p es 4.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVI'**, en donde Q es N, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVI**:



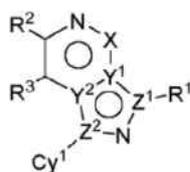
XVI

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

- 5 X es N o C(R^X);
 uno de Y¹, Y², Z¹ y Z² es N y los otros tres son C;
 R¹ es D, R, R^D, -NR₂, -NRR^D, -N(R^D)₂, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)C(O)NRR^D, -N(R)C(NR)NRR^D, -OR, o -OR^D;
 R² es H, R^C, -N(R)C(O)Cy², -N(R)S(O)₂Cy², -N(R)Cy², -OCy², -SCy², o Cy²;
 10 R³ es H, halógeno, o alifático de C₁₋₆; o
 R² y R³ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R⁴;
 cada uno de Cy¹ y Cy² es independientemente fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy¹ está sustituido con n casos de R⁵; y Cy² está sustituido con n casos de R⁶;
 15 L¹ es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada, lineal o ramificada de C₁₋₄ bivalente en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente sustituidas por -C(R⁷)₂-, -N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂;
 cada caso de R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por q casos de R^C;
 cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -OR^D, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)S(O)₂NR₂, o -N(R)S(O)₂R;
 cada caso de R^B es independientemente alifático de C₁₋₆; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;
 20 cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)C(NR)NR₂, -N(R)S(O)₂NR₂, o -N(R)S(O)₂R o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;
 R^D es un grupo alifático de C₁₋₄ en donde uno o más hidrógenos están sustituidos con deuterio;
 R^X es H, halógeno, o alifático de C₁₋₆;
 cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:
 dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno,
 35 independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y
 cada uno de m, n, p, y q es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVI**, en donde L¹ es un enlace covalente, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVI-a**:

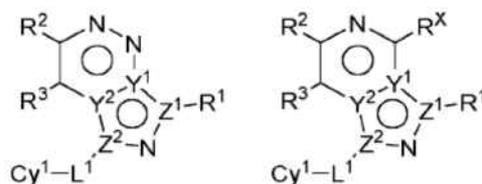
55



XVI-a

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y¹, Y², Z¹, Z², Cy¹, R¹, R², y R³ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVI**, en donde X es N o C(R^x), formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVI-b** o **XVI-c**, respectivamente:

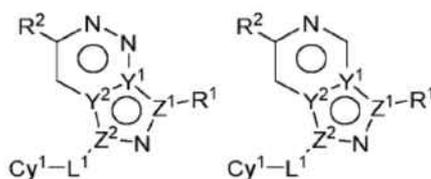


XVI-b

XVI-c

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de L¹, Y¹, Y², Z¹, Z², Cy¹, R^x, R¹, R², y R³ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

15 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVI-b** o **XVI-c**, en donde R^x y R³ son ambos H, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVII-a** o **XVII-b**, respectivamente:

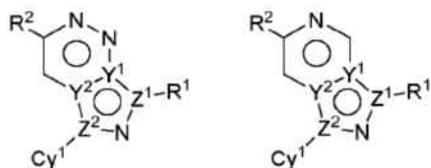


XVII-a

XVII-b

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², Cy¹, R¹, R², y R³ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

25 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVII-a** o **XVII-b**, en donde L¹ es un enlace covalente, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVIII-a** o **XVIII-b**, respectivamente:

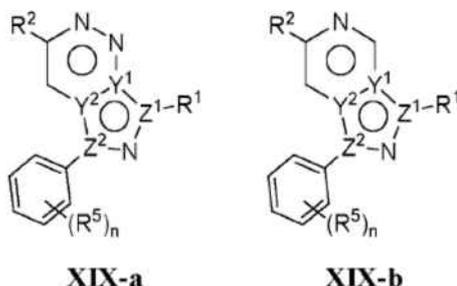


XVIII-a

XVIII-b

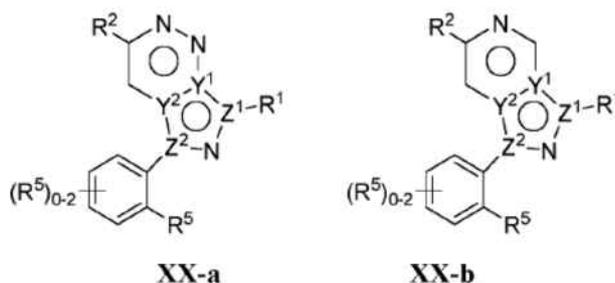
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², Cy¹, R¹, y R² es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVIII-a** o **XVIII-b**, en donde Cy¹ es fenilo, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XIX-a** o **XIX-b**, respectivamente:



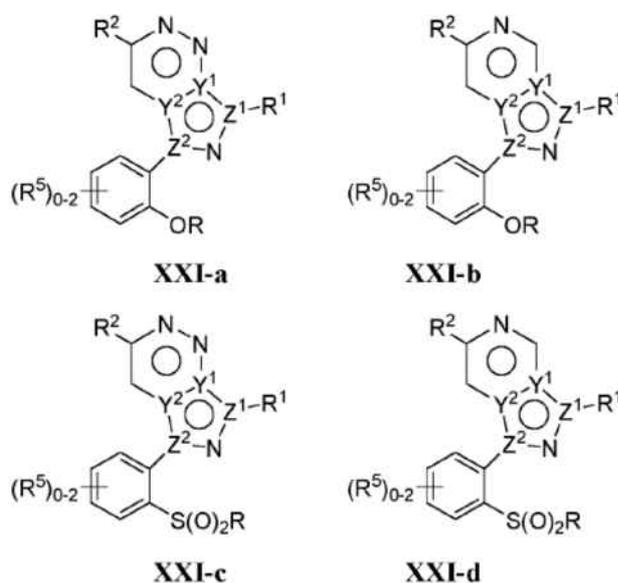
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², R¹, R² y n es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

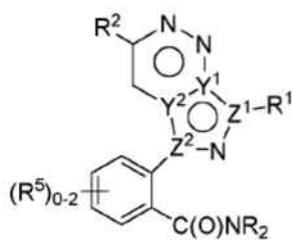
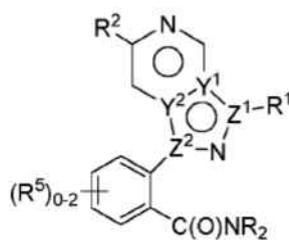
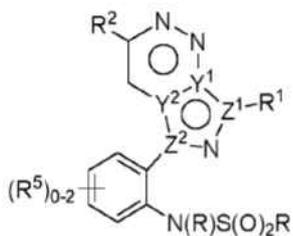
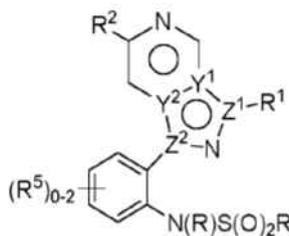
10 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XIX-a** o **XIX-b**, en donde n es 1, 2, o 3, y al menos un caso de R⁵ está en orto respecto al punto NH de unión, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XX-a** o **XX-b**, respectivamente:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², R¹, y R² es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

20 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XX-a** o **XX-b**, en donde el grupo R⁵ orto es -OR, -S(O)₂R, -C(O)NR₂, o -N(R)S(O)₂R, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, o **XXI-h**, respectivamente:



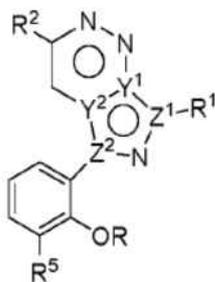
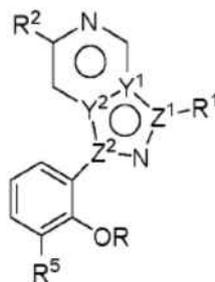
**XXI-e****XXI-f****XXI-g****XXI-h**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 , R , R^1 , R^2 y R^5 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

5

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXI-a** o **XXI-b**, en donde un segundo grupo R^5 está meta respecto al punto NH de unión, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XXII-a** o **XXII-b**, respectivamente:

10

**XXII-a****XXII-b**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 , R , R^1 , R^2 y R^5 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

15

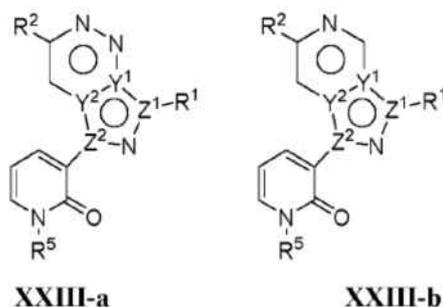
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXII-a** o **XXII-b**, en donde R^5 es R^B . En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXII-a** o **XXII-b**, en donde R^5 es $-CN$, $-C(O)NR_2$ o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, dicho anillo está sustituido por q casos de R^C .

20

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXII-a** o **XXII-b**, en donde $-OR$ es metoxi, fluorometoxi, o difluorometoxi.

25

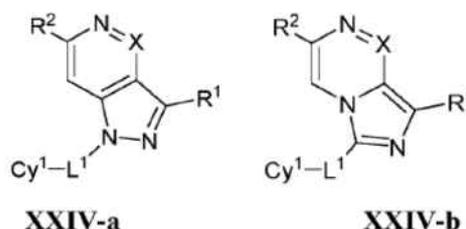
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVIII-a** o **XVIII-b**, en donde Cy^1 es piridilo, n es 2, y un caso de R^5 es oxo, formando de esta manera un compuesto piridona de fórmula **XXIII-a** o **XXIII-b**, respectivamente:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², R¹, R² y R⁵ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

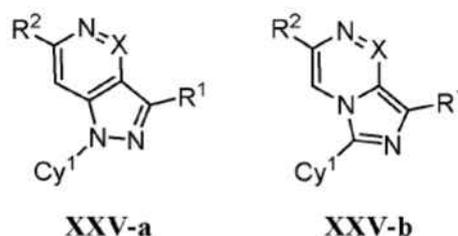
10 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, o **XXIII-b** en donde Z² es N, y Y¹, Y², y Z¹ son C. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, o **XXIII-b** en donde Y² es N, y Y¹, Z¹ y Z² son C.

15 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **I** en donde Z² es N, y Y¹, Y², y Z¹ son C; o en donde Y² es N, y Y¹, Z¹ y Z² son C, formando mediante ello un compuesto de fórmula **XXIV-a** o **XXIV-b**, respectivamente:



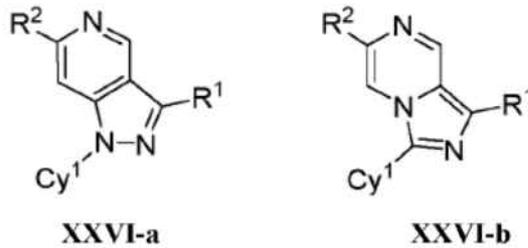
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, L¹, Cy¹, R¹, y R² es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

25 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXIV-a** o **XXIV-b**, en donde L¹ es un enlace covalente, formando mediante ello un compuesto de fórmula **XXV-a** o **XXV-b**, respectivamente:



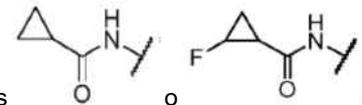
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Cy¹, R¹, y R² es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

35 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXV-a** o **XXV-b**, en donde X es C, y R^x es H, formando mediante ello un compuesto de fórmula **XXVI-a** o **XXVI-b**, respectivamente:



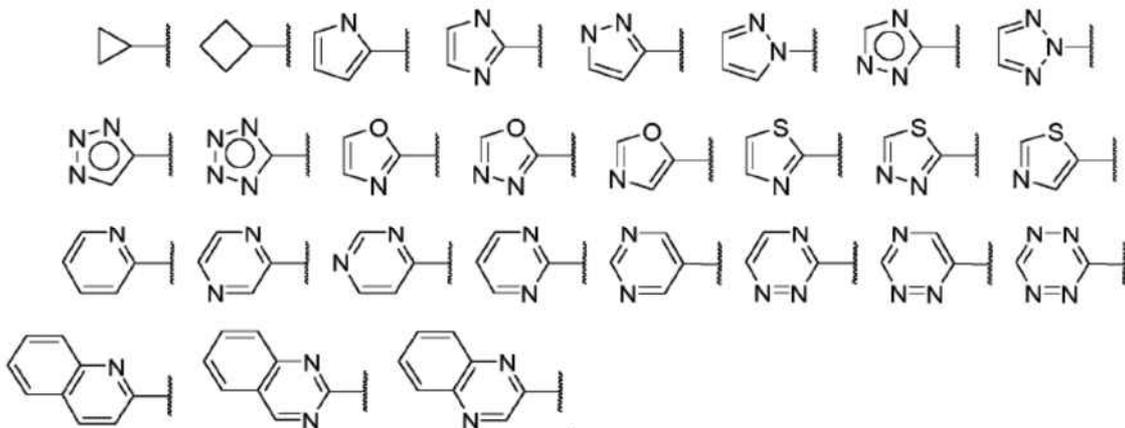
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Cy¹, R¹, y R² es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

10 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, **XXIII-b**, **XXIV-a**, **XXIV-b**, **XXV-a**, **XXV-b**, **XXVI-a** o **XXVI-b** en donde R² es -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)Cy², -N(R)Cy² o Cy². En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, **XXIII-b**, **XXIV-a**, **XXIV-b**, **XXV-a**, **XXV-b**, **XXVI-a** o **XXVI-b** en donde R² es -N(H)C(O)R, -N(H)C(O)Cy², -N(H)Cy² o Cy². En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, **XXIII-b**, **XXIV-a**, **XXIV-b**, **XXV-a**, **XXV-b**, **XXVI-a** o **XXVI-b** en donde R² es -N(H)C(O)R. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, **XXIII-b**, **XXIV-a**, **XXIV-b**, **XXV-a**, **XXV-b**, **XXVI-a** o **XXVI-b** en donde R² es -N(H)C(O)R. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, **XXIII-b**, **XXIV-a**, **XXIV-b**, **XXV-a**, **XXV-b**, **XXVI-a** o **XXVI-b** en donde R² es -N(H)C(O)R. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, **XXIII-b**, **XXIV-a**, **XXIV-b**, **XXV-a**, **XXV-b**, **XXVI-a** o **XXVI-b** en donde R² es -N(H)C(O)R.

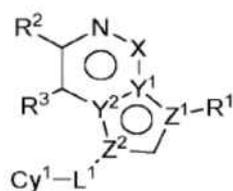


25 **b**, **XXIII-a**, **XXIII-b**, **XXIV-a**, **XXIV-b**, **XXV-a**, **XXV-b**, **XXVI-a** o **XXVI-b** en donde R² es

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, **XXIII-b**, **XXIV-a**, **XXIV-b**, **XXV-a**, **XXV-b**, **XXVI-a** o **XXVI-b** en donde R² es -N(H)Cy², en donde Cy² se selecciona de los siguientes, cada uno de los cuales está sustituido por p casos de R⁶:



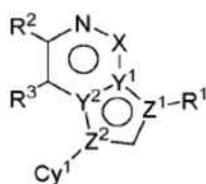
30 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVI'**, en donde Q es CH, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVI''**:



XVI'

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde cada uno de X, Y¹, Y², Z¹, Z², Cy¹, R¹, R², y R³ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

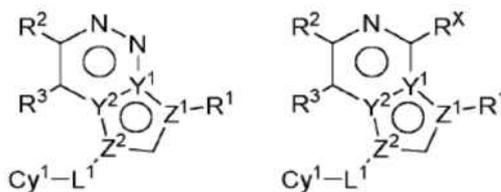
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVI'**, en donde L¹ es un enlace covalente, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVI-a'**:



XVI-a'

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde cada uno de X, Y¹, Y², Z¹, Z², Cy¹, R¹, R², y R³ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

15 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVI'**, en donde X es N o C(R^x), formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVI-b'** o **XVI-c'**, respectivamente:

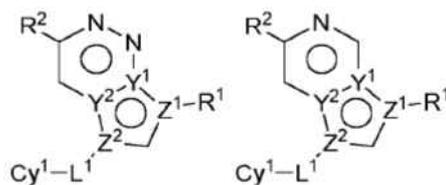


XVI-b'

XVI-c'

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde cada uno de L¹, Y¹, Y², Z¹, Z², Cy¹, R¹, R², y R³ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

25 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVI-b'** o **XVI-c'**, en donde R^x y R³ son ambos H, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVII-a'** o **XVII-b'**, respectivamente:

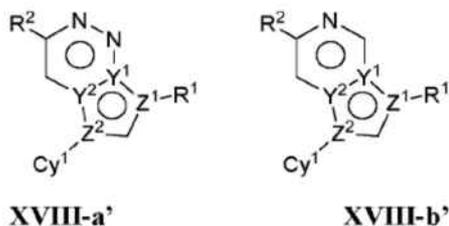


XVII-a'

XVII-b'

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², Cy¹, R¹, R², y R³ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVII-a'** o **XVII-b'**, en donde L^1 es un enlace covalente, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XVIII-a'** o **XVIII-b'**, respectivamente:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², Cy¹, R¹, y R² es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

10

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVIII-a'** o **XVIII-b'**, en donde Cy¹ es fenilo, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XIX-a'** o **XIX-b'**, respectivamente:

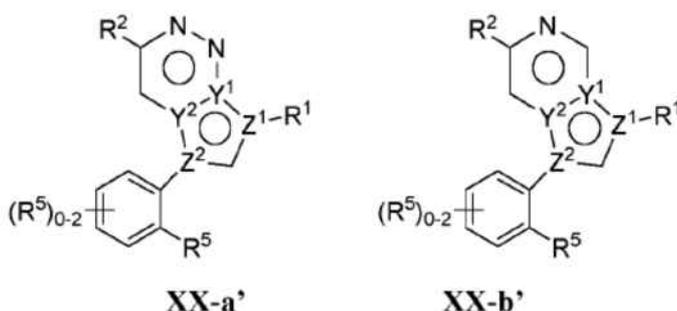


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², R¹, R² y n es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

20

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XIX-a'** o **XIX-b'**, en donde n es 1, 2 o 3, y al menos un caso de R⁵ está en orto respecto al punto NH de unión, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XX-a'** o **XX-b'**, respectivamente:

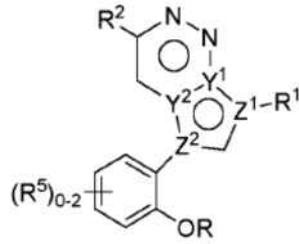


25

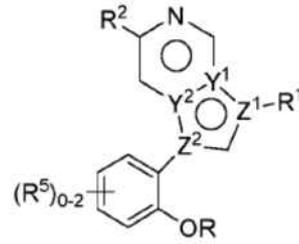
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², R¹, y R² es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

30

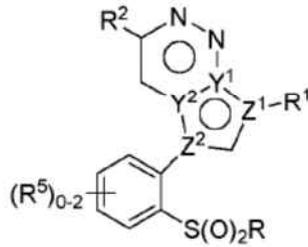
En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XX-a'** o **XX-b'**, en donde el grupo R⁵ orto es -OR, -S(O)₂R, -C(O)NR₂, o -N(R)S(O)₂R, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XXI-a'**, **XXI-b'**, **XXI-c'**, **XXI-d'**, **XXI-e'**, **XXI-f'**, **XXI-g'**, o **XXI-h'**, respectivamente:



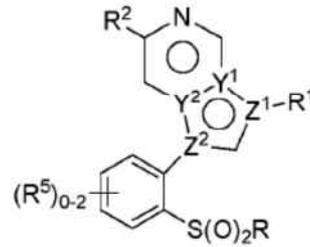
XXI-a'



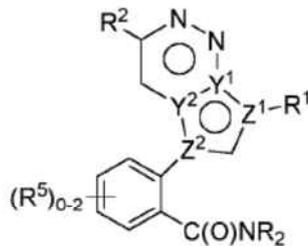
XXI-b'



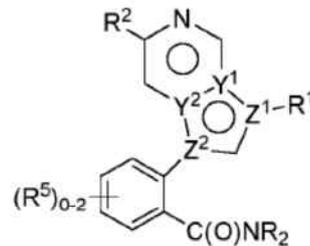
XXI-c'



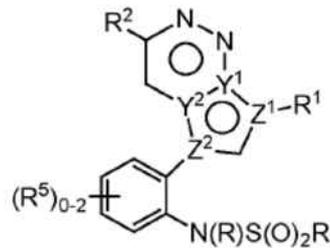
XXI-d'



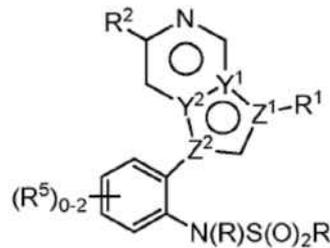
XXI-e'



XXI-f'



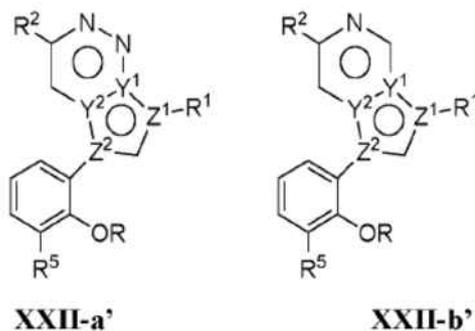
XXI-g'



XXI-h'

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², R, R¹, R² y R⁵ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

10 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXI-a'** o **XXI-b'**, en donde un segundo grupo R⁵ está meta respecto al punto NH de unión, formando de esta manera un compuesto de fórmula **XXII-a'** o **XXII-b'**, respectivamente:

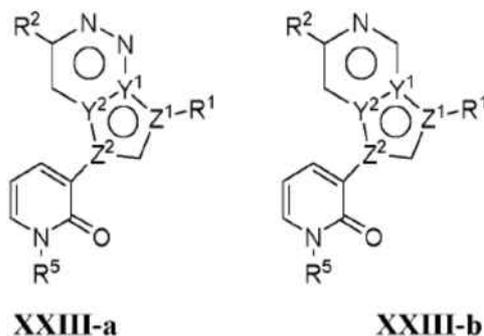


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², R, R¹, R² y R⁵ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

5 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXII-a'** o **XXII-b'**, en donde R⁵ es R^B. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXII-a'** o **XXII-b'**, en donde R⁵ es -CN, -C(O)NR₂ o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, dicho anillo está sustituido por q casos de R^C.

10 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXII-a'** o **XXII-b'**, en donde -OR es metoxi, fluorometoxi, o difluorometoxi.

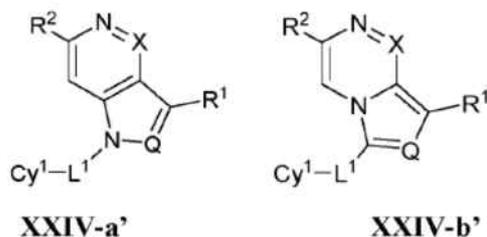
15 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XVIII-a'** o **XVIII-b'**, en donde Cy¹ es piridilo, n es 2, y un caso de R⁵ es oxo, formando de esta manera un compuesto piridona de fórmula **XXIII-a'** o **XXIII-b'**, respectivamente:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Y¹, Y², Z¹, Z², R¹, R² y R⁵ es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

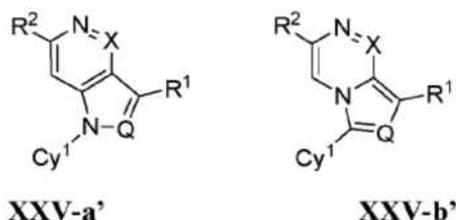
25 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a'**, **XVI-b'**, **XVI-c'**, **XVII-a'**, **XVII-b'**, **XVIII-a'**, **XVIII-b'**, **XIX-a'**, **XIX-b'**, **XX-a'**, **XX-b'**, **XXI-a'**, **XXI-b'**, **XXI-c'**, **XXI-d'**, **XXI-e'**, **XXI-f'**, **XXI-g'**, **XXI-h'**, **XXII-a'**, **XXII-b'**, **XXIII-a'**, o **XXIII-b'** en donde Z² es N, y Y¹, Y², y Z¹ son C. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a'**, **XVI-b'**, **XVI-c'**, **XVII-a'**, **XVII-b'**, **XVIII-a'**, **XVIII-b'**, **XIX-a'**, **XIX-b'**, **XX-a'**, **XX-b'**, **XXI-a'**, **XXI-b'**, **XXI-c'**, **XXI-d'**, **XXI-e'**, **XXI-f'**, **XXI-g'**, **XXI-h'**, **XXII-a'**, **XXII-b'**, **XXIII-a'**, o **XXIII-b'** en donde Y² es N, y Y¹, y Z¹ Y² son C.

30 En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **I'** en donde Z² es N, y Y¹, Y², y Z¹ son C; o en donde Y² es N, y Y¹, Z¹ y Z² son C, formando mediante ello un compuesto de fórmula **XXIV-a'** o **XXIV-b'**, respectivamente:



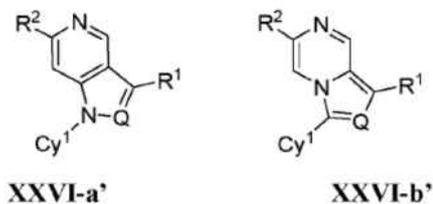
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X , L^1 , Cy^1 , R^1 , y R^2 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXIV-a'** o **XXIV-b'**, en donde L^1 es un enlace covalente, formando mediante ello un compuesto de fórmula **XXV-a'** o **XXV-b'**, respectivamente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Q , X , Cy^1 , R^1 , y R^2 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula **XXV-a'** o **XXV-b'**, en donde X es C , y R^x es H , formando mediante ello un compuesto de fórmula **XXVI-a'** o **XXVI-b'**, respectivamente:

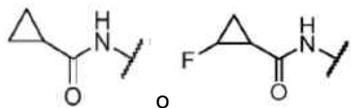


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de Q , Cy^1 , R^1 , y R^2 es como se ha definido anteriormente y describe en formas de realización en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, **XXIII-b**, **XXIV-a**, **XXIV-b**, **XXV-a**, **XXV-b**, **XXVI-a**, **XXVI-b**, **XVI'**, **XVI''**, **XVI-a'**, **XVI-b'**, **XVI-c'**, **XVII-a'**, **XVII-b'**, **XVIII-a'**, **XVIII-b'**, **XIX-a'**, **XIX-b'**, **XX-a'**, **XX-b'**, **XXI-a'**, **XXI-b'**, **XXI-c'**, **XXI-d'**, **XXI-e'**, **XXI-f'**, **XXI-g'**, **XXI-h'**, **XXII-a'**, **XXII-b'**, **XXIII-a'**, **XXIII-b'**, **XXIV-a'**, **XXIV-b'**, **XXV-a'**, **XXV-b'**, **XXVI-a'** o **XXVI-b'**, en donde R^2 es $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)Cy^2$, $-N(R)Cy^2$ o Cy^2 . En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, **XXIII-b**, **XXIV-a**, **XXIV-b**, **XXV-a**, **XXV-b**, **XXVI-a**, **XXVI-b**, **XVI'**, **XVI''**, **XVI-a'**, **XVI-b'**, **XVI-c'**, **XVII-a'**, **XVII-b'**, **XVIII-a'**, **XVIII-b'**, **XIX-a'**, **XIX-b'**, **XX-a'**, **XX-b'**, **XXI-a'**, **XXI-b'**, **XXI-c'**, **XXI-d'**, **XXI-e'**, **XXI-f'**, **XXI-g'**, **XXI-h'**, **XXII-a'**, **XXII-b'**, **XXIII-a'**, **XXIII-b'**, **XXIV-a'**, **XXIV-b'**, **XXV-a'**, **XXV-b'**, **XXVI-a'** o **XXVI-b'** en donde R^2 es $-N(H)C(O)R$, $-N(H)C(O)Cy^2$, $-N(H)Cy^2$ o Cy^2 . En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**, **XXI-d**, **XXI-e**, **XXI-f**, **XXI-g**, **XXI-h**, **XXII-a**, **XXII-b**, **XXIII-a**, **XXIII-b**, **XXIV-a**, **XXIV-b**, **XXV-a**, **XXV-b**, **XXVI-a**, **XXVI-b**, **XVI'**, **XVI''**, **XVI-a'**, **XVI-b'**, **XVI-c'**, **XVII-a'**, **XVII-b'**, **XVIII-a'**, **XVIII-b'**, **XIX-a'**, **XIX-b'**, **XX-a'**, **XX-b'**, **XXI-a'**, **XXI-b'**, **XXI-c'**, **XXI-d'**, **XXI-e'**, **XXI-f'**, **XXI-g'**, **XXI-h'**, **XXII-a'**, **XXII-b'**, **XXIII-a'**, **XXIII-b'**, **XXIV-a'**, **XXIV-b'**, **XXV-a'**, **XXV-b'**, **XXVI-a'** o **XXVI-b'** en donde R^2 es $-N(H)C(O)R$, $-N(H)C(O)Cy^2$, o $-N(H)Cy^2$. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas **XVI-a**, **XVI-b**, **XVI-c**, **XVII-a**, **XVII-b**, **XVIII-a**, **XVIII-b**, **XIX-a**, **XIX-b**, **XX-a**, **XX-b**, **XXI-a**, **XXI-b**, **XXI-c**,

XXI-d, XXI-e, XXI-f, XXI-g, XXI-h, XXII-a, XXII-b, XXIII-a, XXIII-b, XXIV-a, XXIV-b, XXV-a, XXV-b, XXVI-a, XXVI-b, XVI', XVI'', XVI-a', XVI-b', XVI-c', XVII-a', XVII-b', XVIII-a', XVIII-b', XIX-a', XIX-b', XX-a', XX-b', XXI-a', XXI-b', XXI-c', XXI-d', XXI-e', XXI-f', XXI-g', XXI-h', XXII-a', XXII-b', XXIII-a', XXIII-b', XXIV-a', XXIV-b', XXV-a', XXV-b', XXVI-a' o XXVI-b' en donde R² es -N(H)C(O)R. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas XVI-a, XVI-b, XVI-c, XVII-a, XVII-b, XVIII-a, XVIII-b, XIX-a, XIX-b, XX-a, XX-b, XXI-a, XXI-b, XXI-c, XXI-d, XXI-e, XXI-f, XXI-g, XXI-h, XXII-a, XXII-b, XXIII-a, XXIII-b, XXIV-a, XXIV-b, XXV-a, XXV-b, XXVI-a, XXVI-b, XVI', XVI'', XVI-a', XVI-b', XVI-c', XVII-a', XVII-b', XVIII-a', XVIII-b', XIX-a', XIX-b', XX-a', XX-b', XXI-a', XXI-b', XXI-c', XXI-d', XXI-e', XXI-f', XXI-g', XXI-h', XXII-a', XXII-b', XXIII-a', XXIII-b', XXIV-a', XXIV-b', XXV-a', XXV-

5



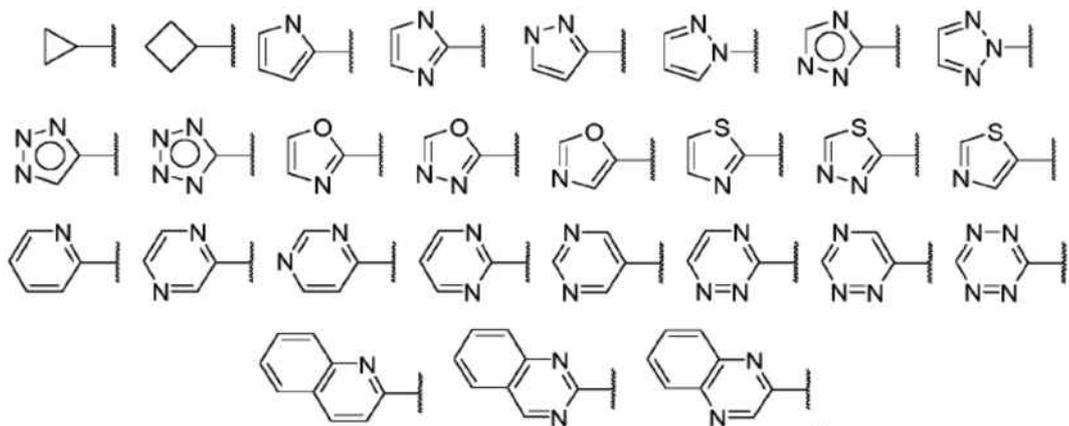
b', XXVI-a' o XXVI-b' en donde R² es

10

o En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto una de las fórmulas XVI-a, XVI-b, XVI-c, XVII-a, XVII-b, XVIII-a, XVIII-b, XIX-a, XIX-b, XX-a, XX-b, XXI-a, XXI-b, XXI-c, XXI-d, XXI-e, XXI-f, XXI-g, XXI-h, XXII-a, XXII-b, XXIII-a, XXIII-b, XXIV-a, XXIV-b, XXV-a, XXV-b, XXVI-a, XXVI-b, XVI', XVI'', XVI-a', XVI-b', XVI-c', XVII-a', XVII-b', XVIII-a', XVIII-b', XIX-a', XIX-b', XX-a', XX-b', XXI-a', XXI-b', XXI-c', XXI-d', XXI-e', XXI-f', XXI-g', XXI-h', XXII-a', XXII-b', XXIII-a', XXIII-b', XXIV-a', XXIV-b', XXV-a', XXV-b', XXVI-a', XXVI-b', XVI', XVI'', XVI-a', XVI-b', XVI-c', XVII-a', XVII-b', XVIII-a', XVIII-b', XIX-a', XIX-b', XX-a', XX-b', XXI-a', XXI-b', XXI-c', XXI-d', XXI-e', XXI-f', XXI-g', XXI-h', XXII-a', XXII-b', XXIII-a', XXIII-b', XXIV-a', XXIV-b', XXV-a', XXV-

15

siguientes, cada uno de los cuales está sustituido por p casos de R⁶:

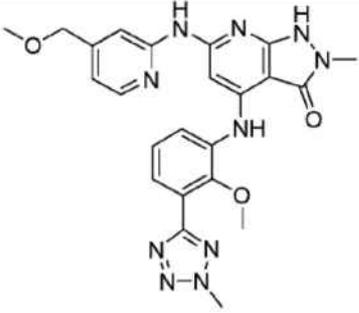
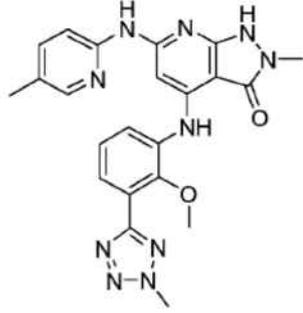
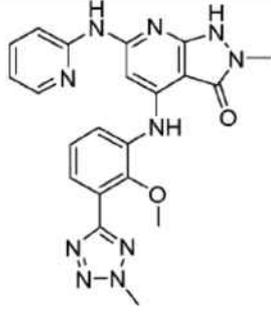
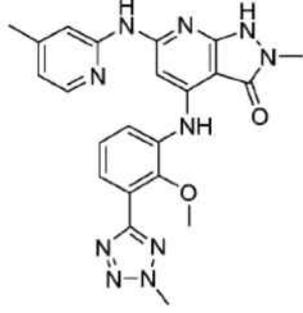


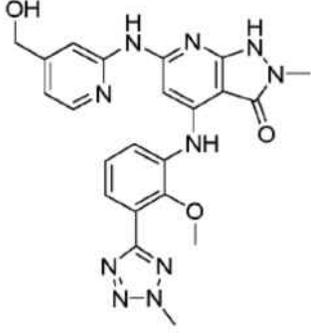
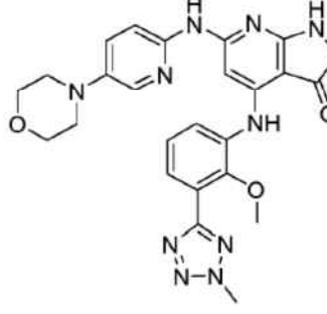
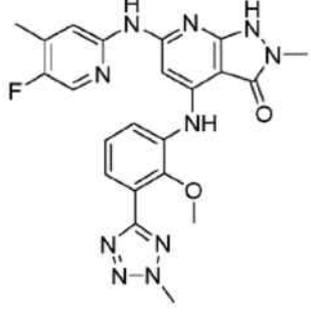
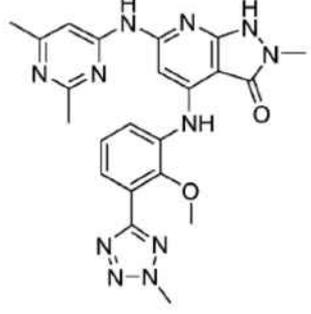
20

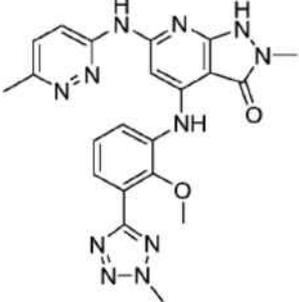
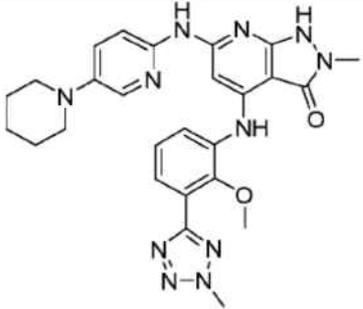
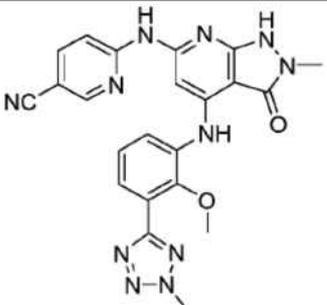
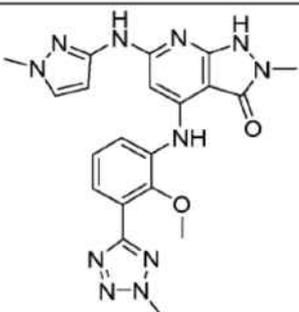
Los compuestos ejemplares de la invención son como se reivindican en la reivindicación 6 y se enuncian en la tabla 1, a continuación.

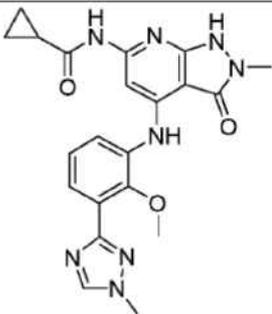
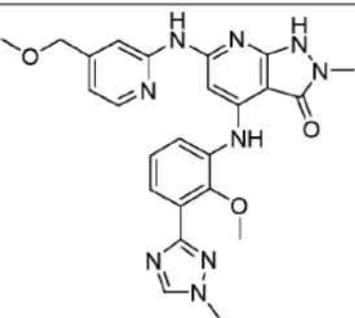
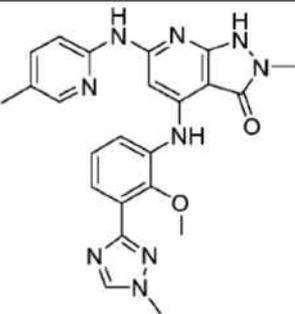
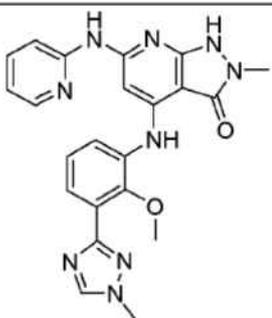
Tabla 1. Compuestos ejemplares

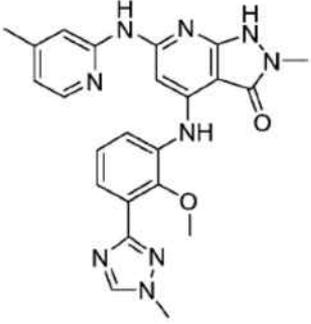
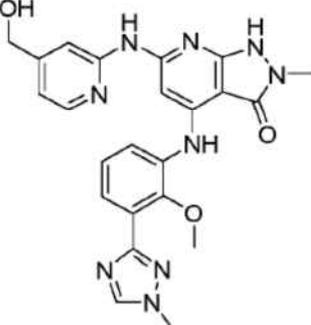
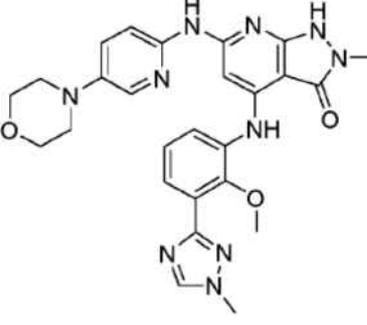
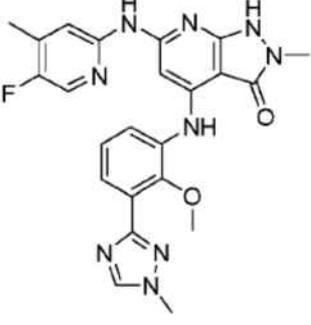
Compuesto	Estructura
I-1	

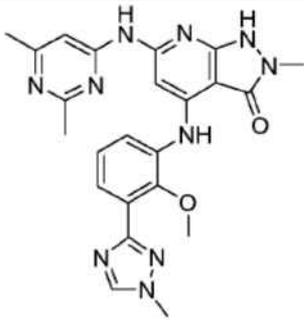
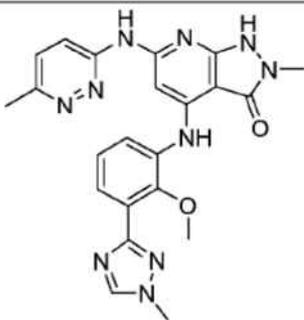
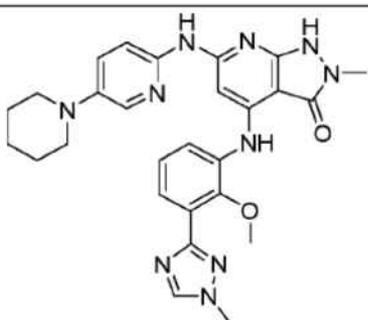
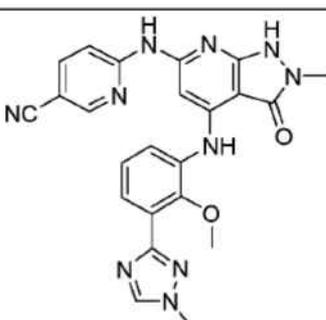
<p>I-2</p>	
<p>I-3</p>	
<p>I-4</p>	
<p>I-5</p>	

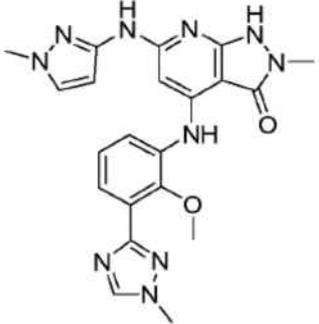
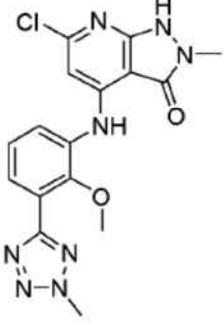
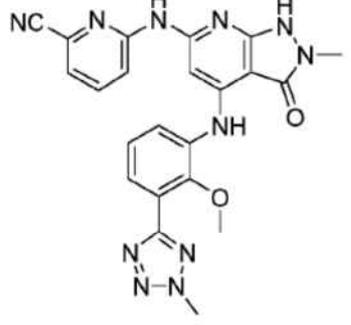
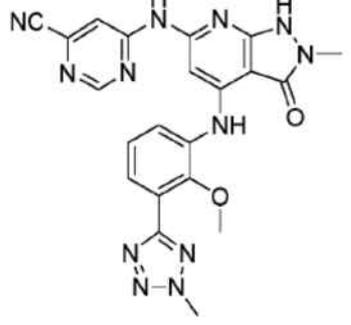
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	

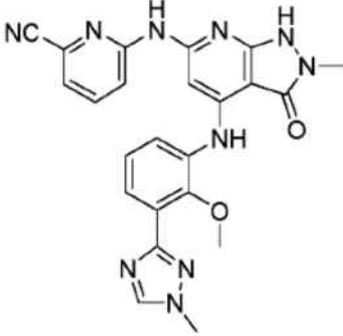
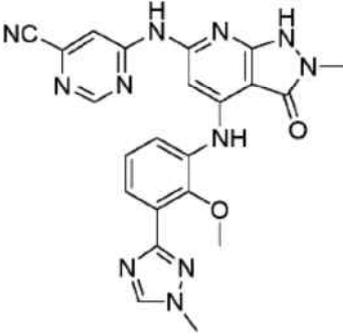
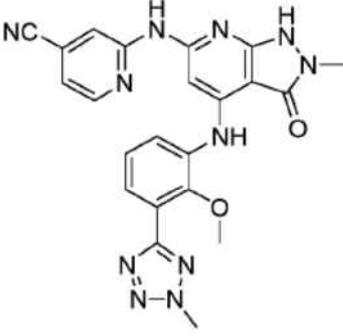
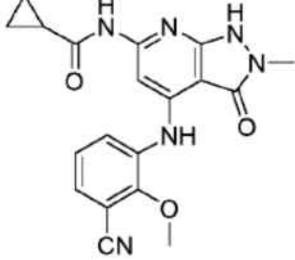
I-10	
I-11	
I-12	
I-13	

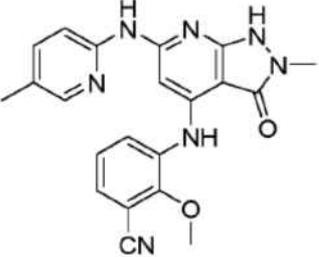
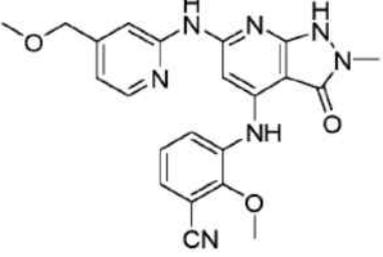
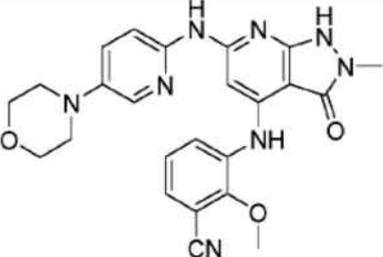
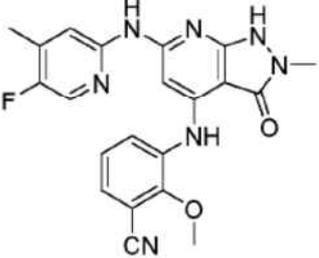
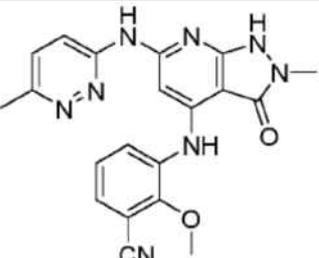
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	

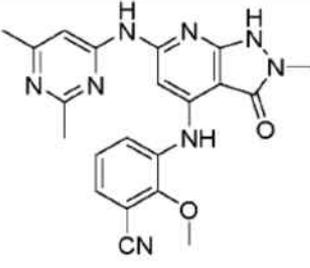
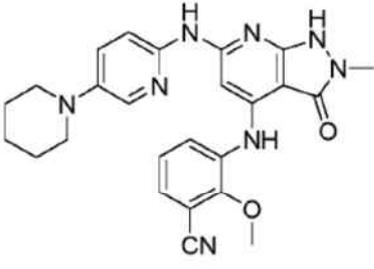
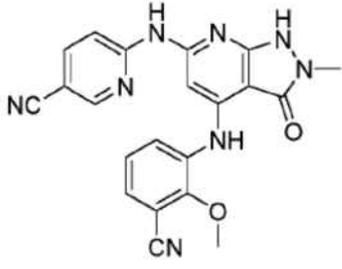
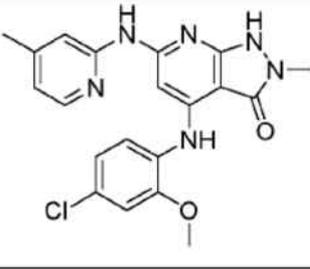
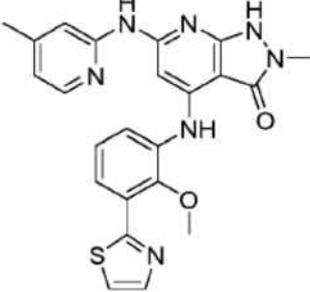
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	

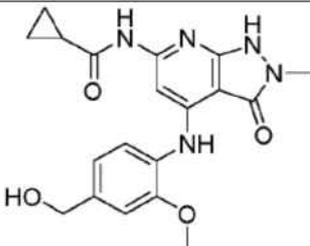
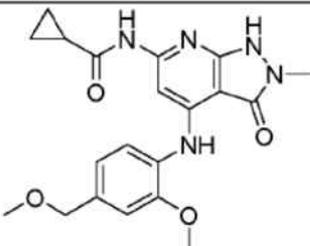
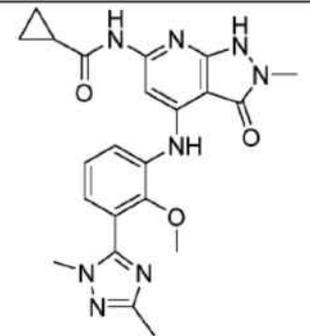
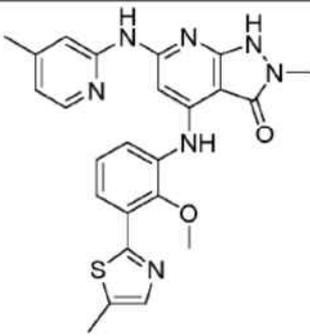
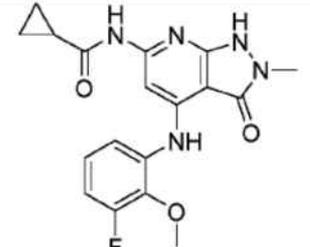
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	

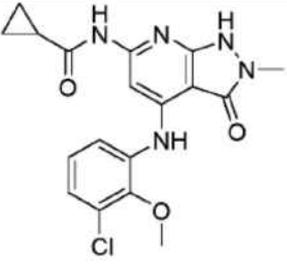
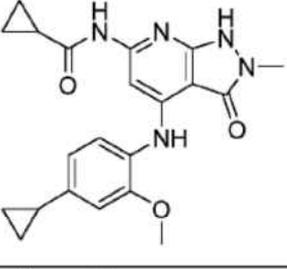
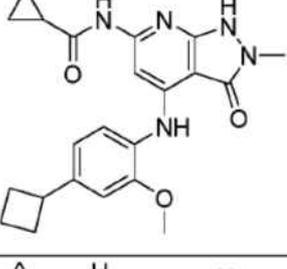
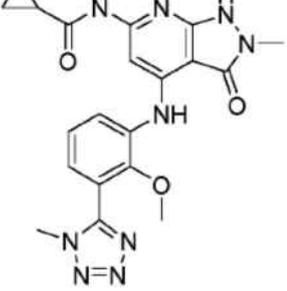
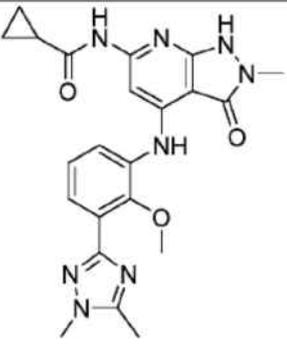
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	

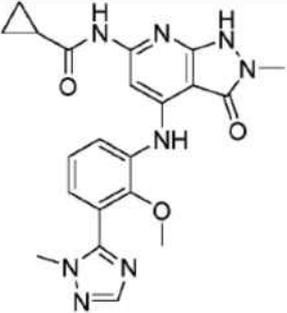
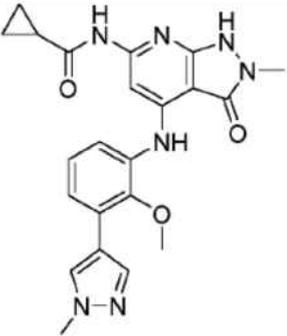
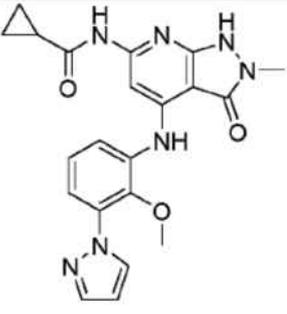
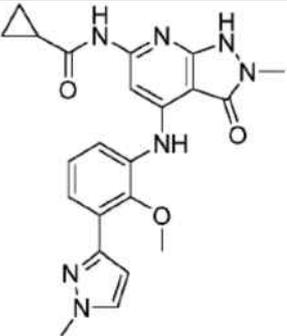
I-30	
I-31	
I-32	
I-33	

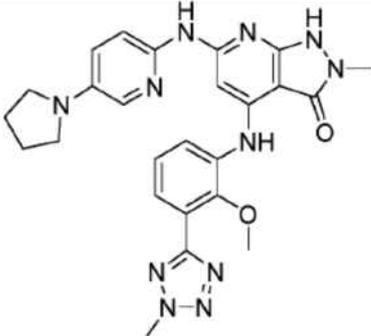
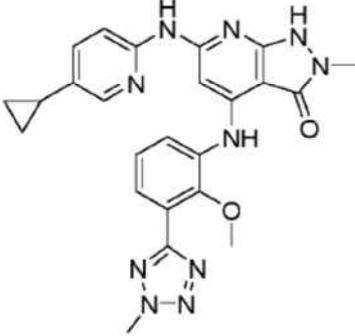
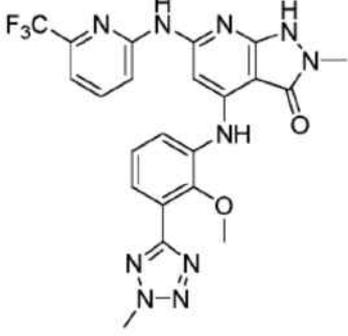
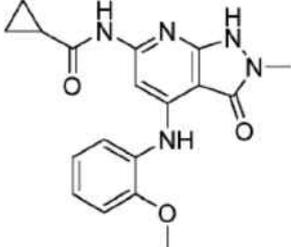
I-34	
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	

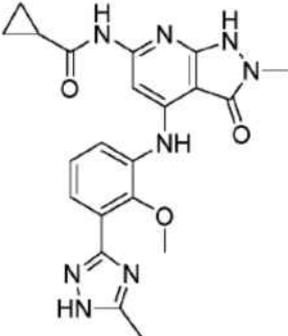
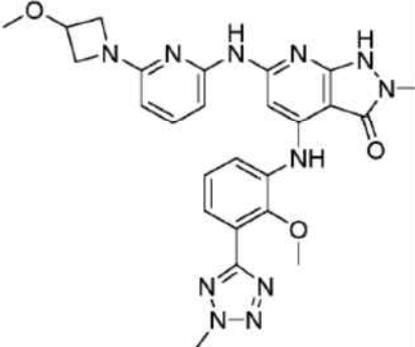
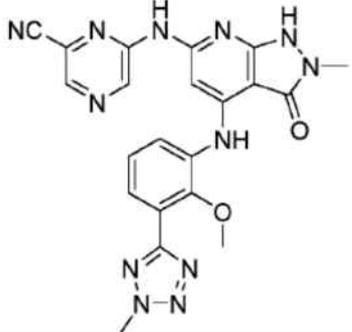
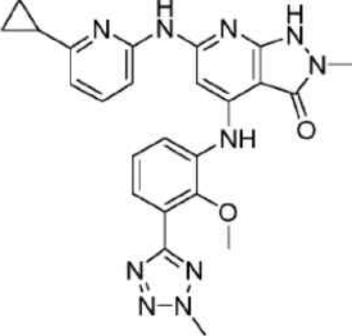
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	
I-43	

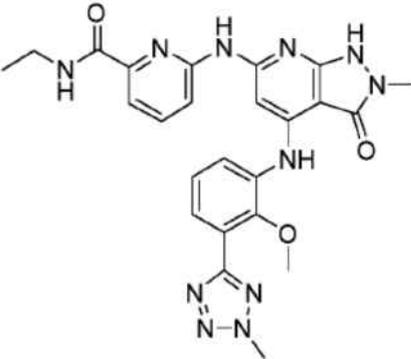
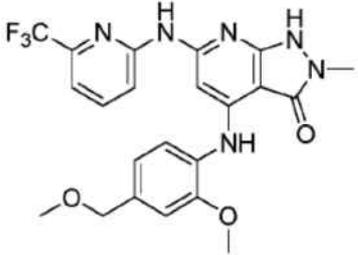
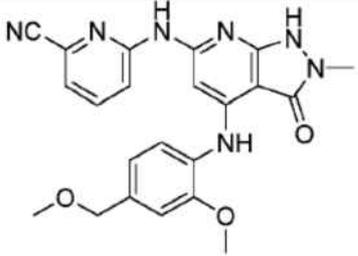
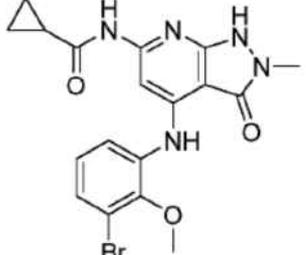
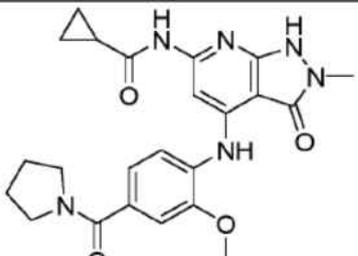
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	

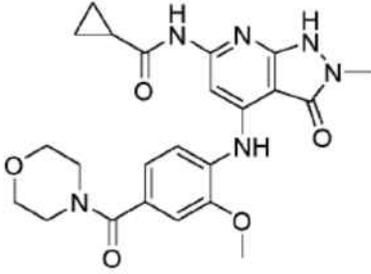
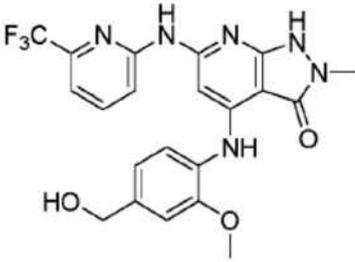
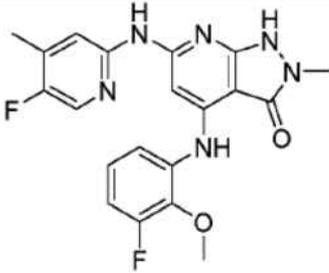
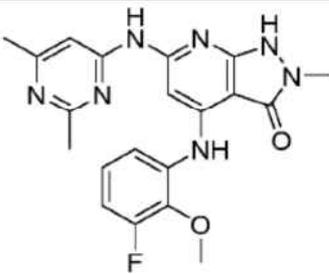
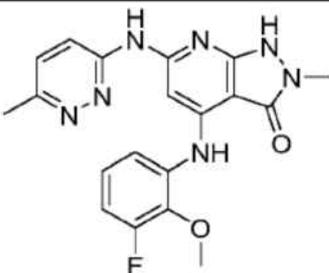
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	

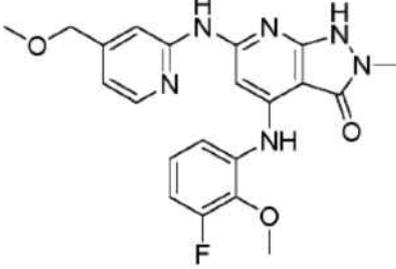
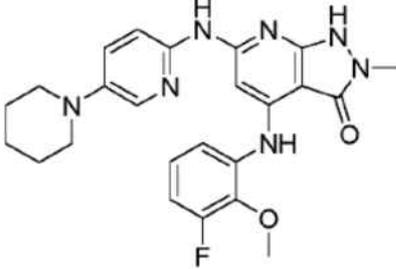
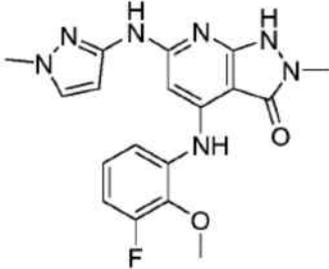
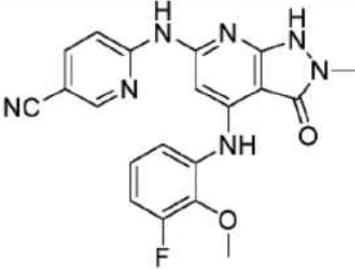
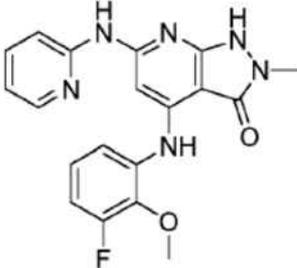
I-54	
I-55	
I-56	
I-57	

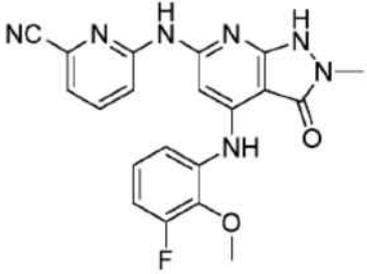
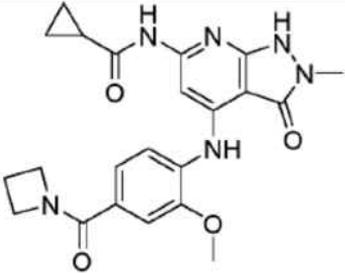
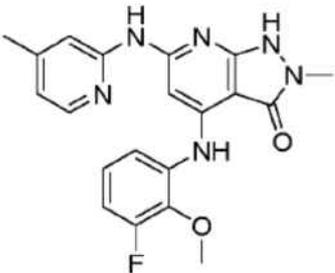
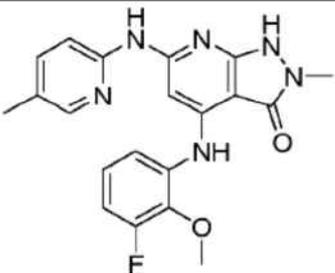
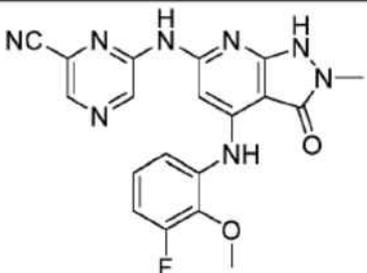
<p>I-58</p>	
<p>I-59</p>	
<p>I-60</p>	
<p>I-61</p>	

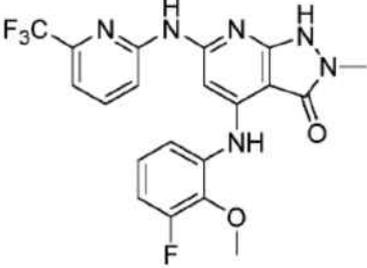
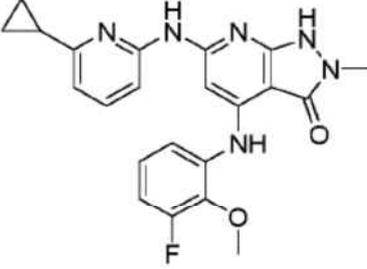
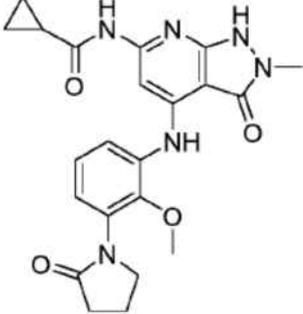
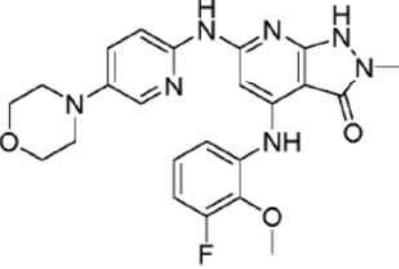
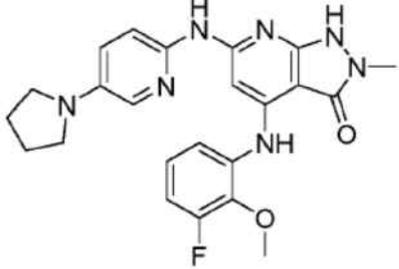
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	

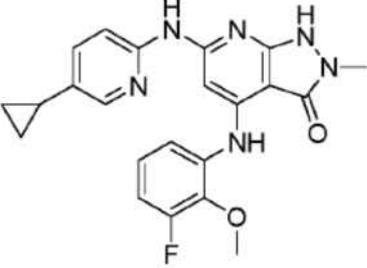
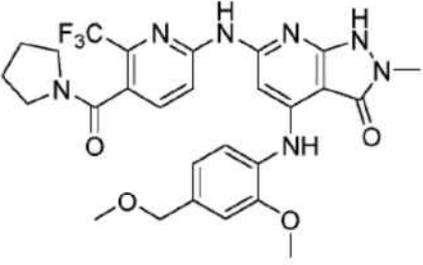
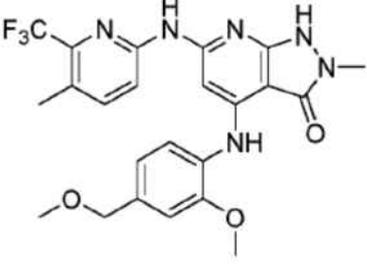
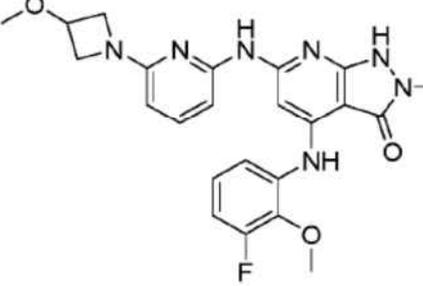
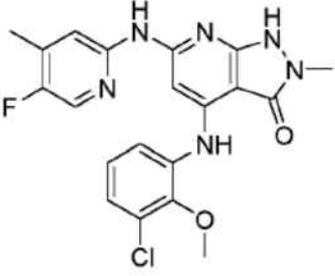
I-66	
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	

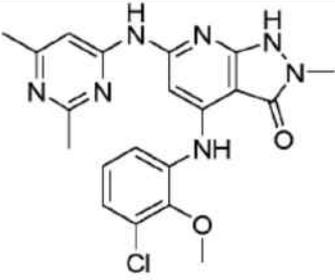
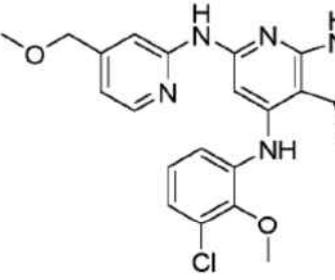
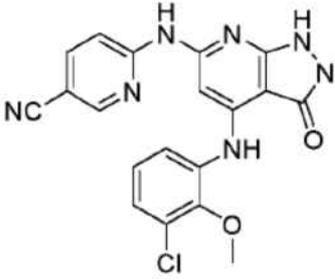
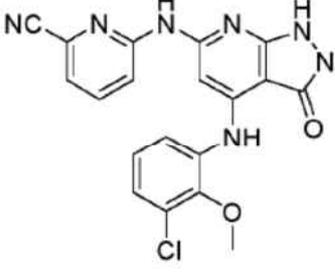
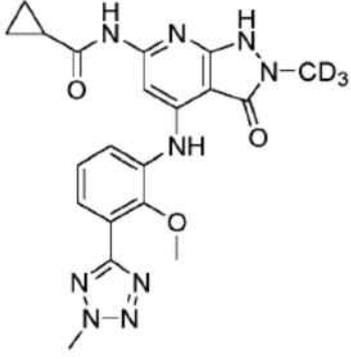
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	
I-75	

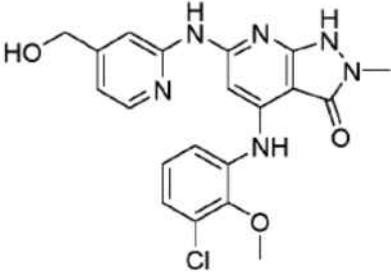
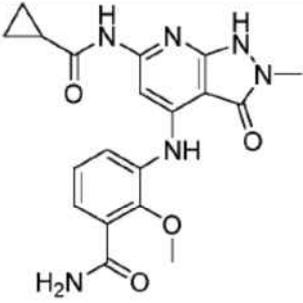
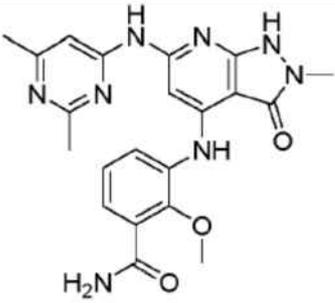
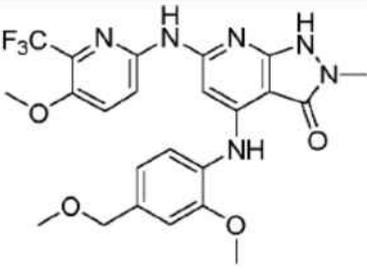
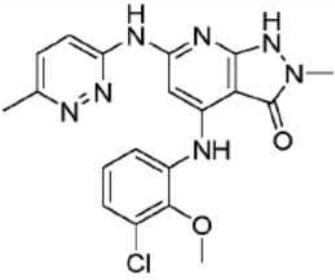
I-76	
I-77	
I-78	
I-79	
I-80	

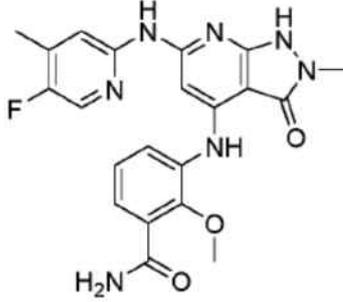
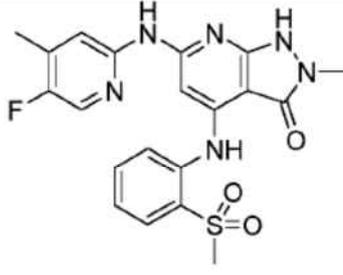
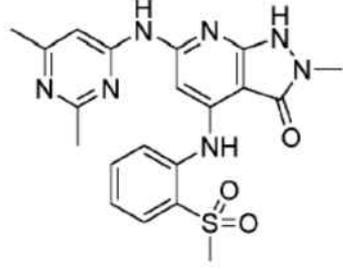
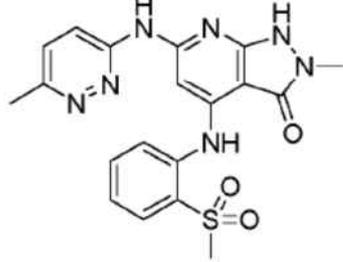
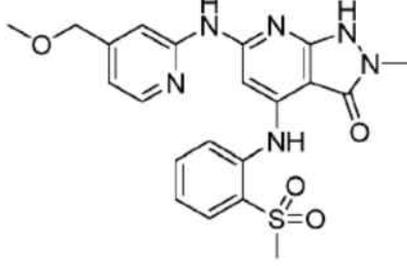
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	
I-85	

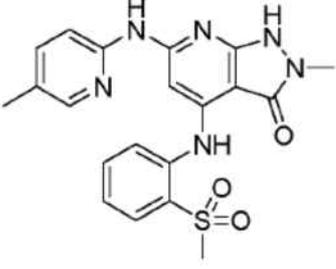
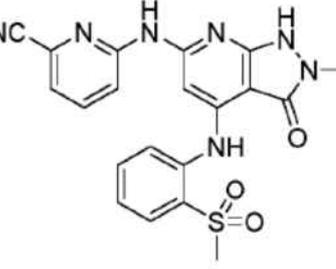
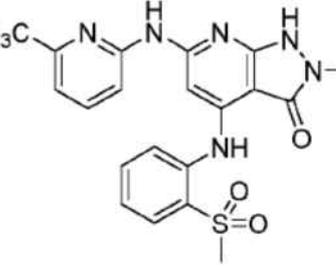
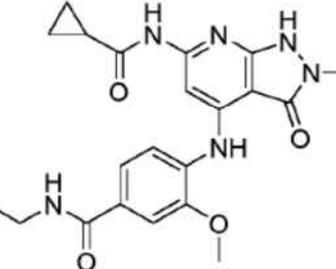
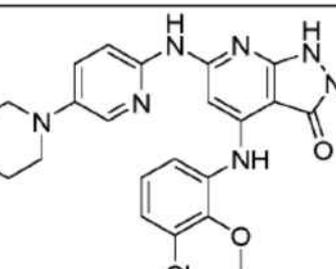
I-86	
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	

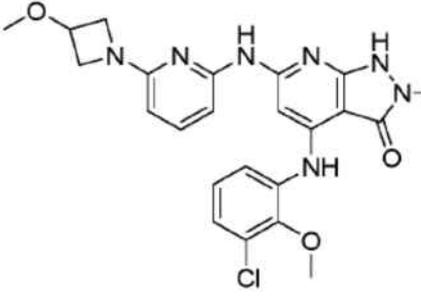
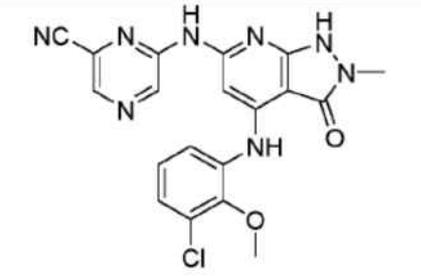
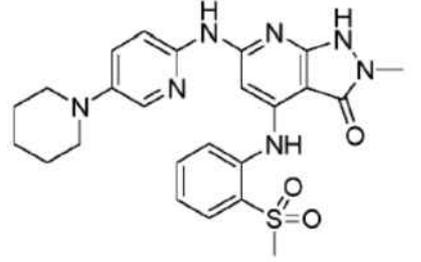
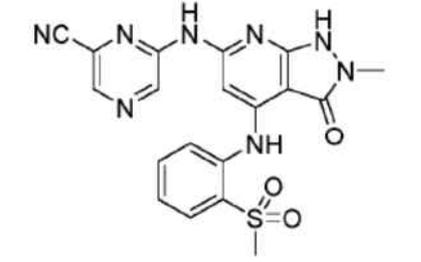
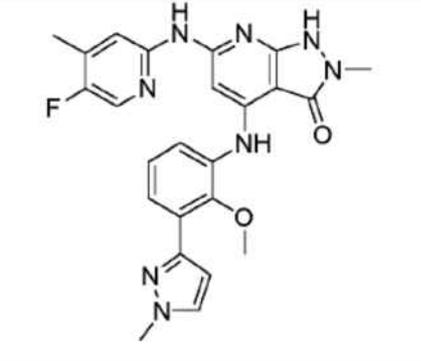
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	

I-96	
I-97	
I-98	
I-99	
I-100	

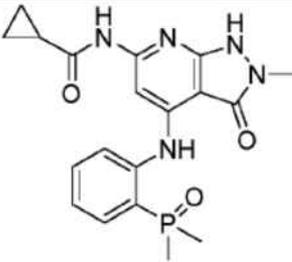
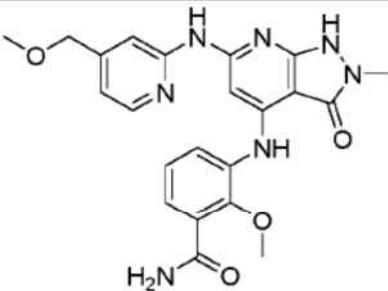
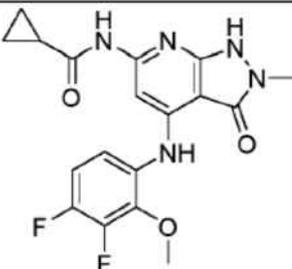
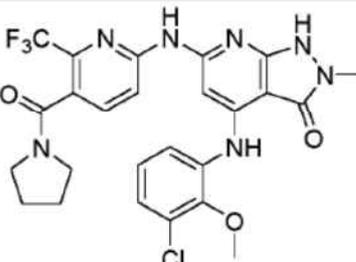
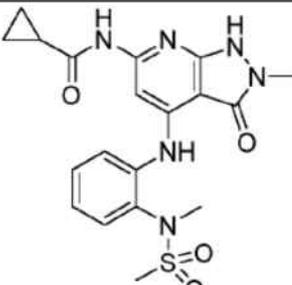
I-101	
I-102	
I-103	
I-104	
I-105	

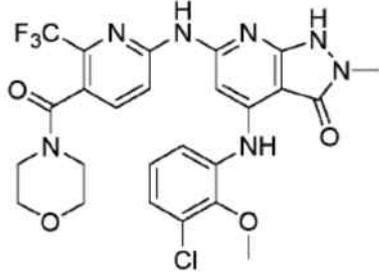
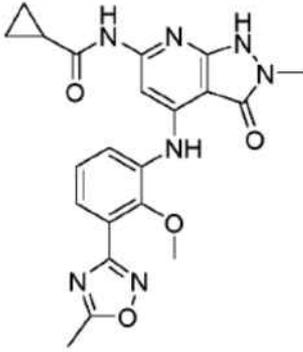
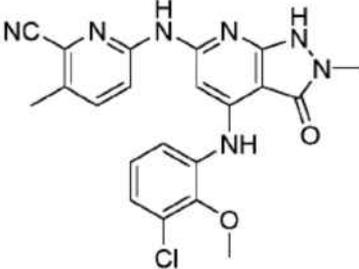
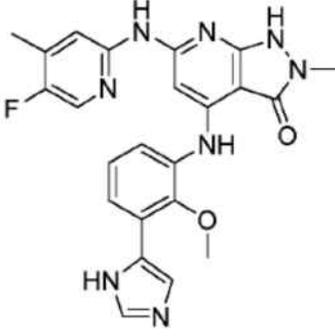
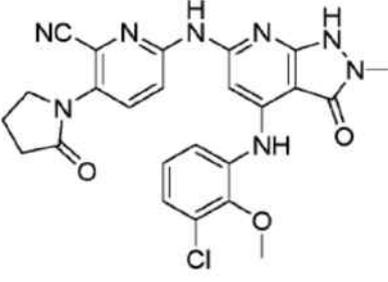
I-106	 <p>Chemical structure I-106: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 4-fluorophenylamino group, a methyl group, and a methoxyacetamido group.</p>
I-107	 <p>Chemical structure I-107: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 4-fluorophenylamino group, a methyl group, and a methanesulfonyl group.</p>
I-108	 <p>Chemical structure I-108: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 2,6-dimethylpyrimidin-4-ylamino group, a methyl group, and a methanesulfonyl group.</p>
I-109	 <p>Chemical structure I-109: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 4-methyl-1,2,4-diazepin-5-ylamino group, a methyl group, and a methanesulfonyl group.</p>
I-110	 <p>Chemical structure I-110: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 4-(methoxymethyl)phenylamino group, a methyl group, and a methanesulfonyl group.</p>

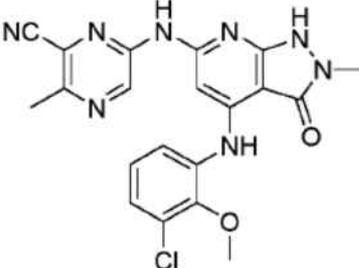
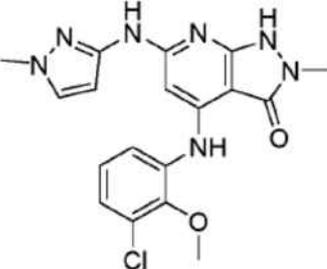
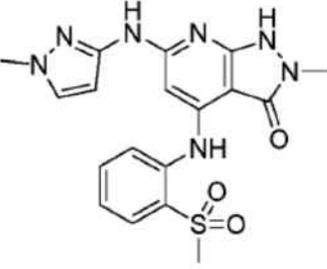
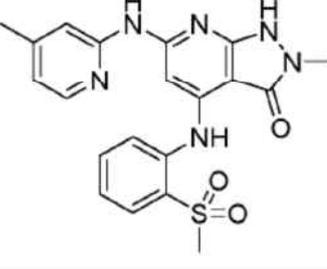
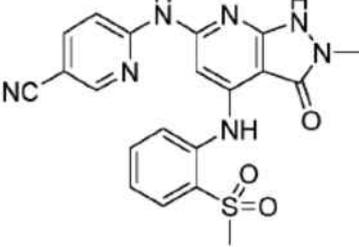
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	
I-115	

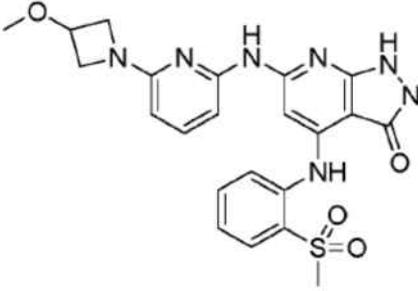
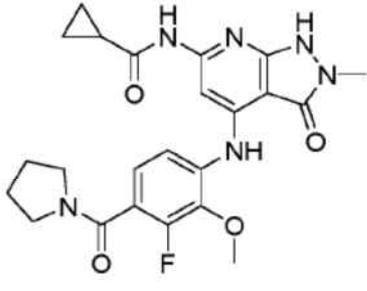
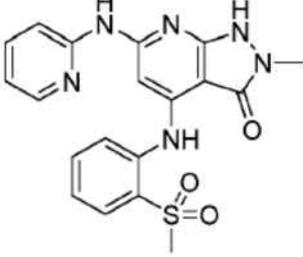
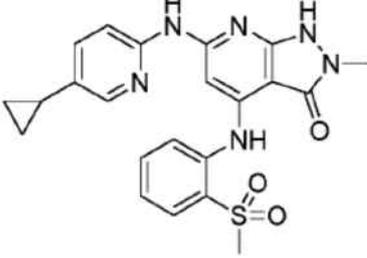
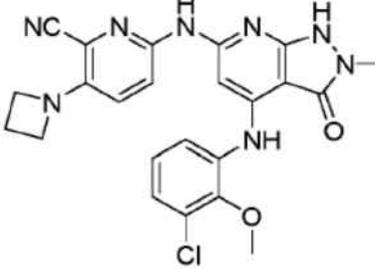
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	

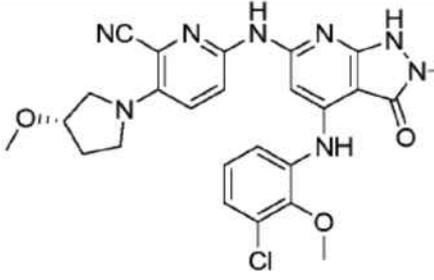
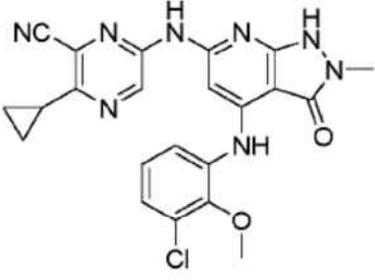
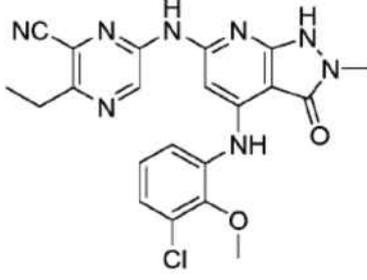
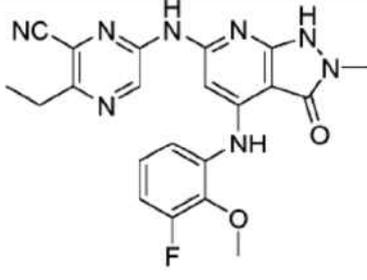
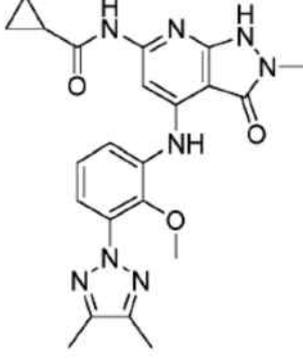
<p>I-121</p>	
<p>I-122</p>	
<p>I-123</p>	
<p>I-124</p>	

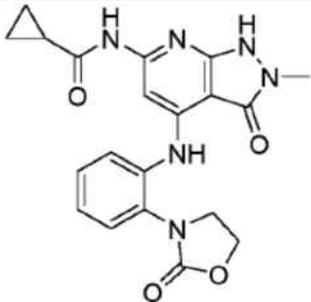
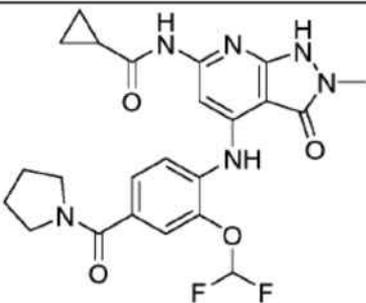
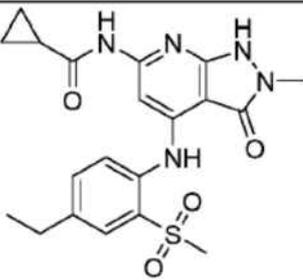
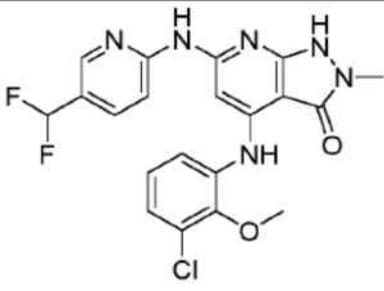
I-125	
I-126	
I-127	
I-128	
I-129	

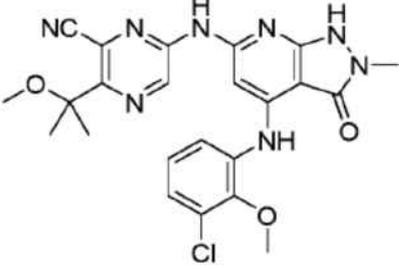
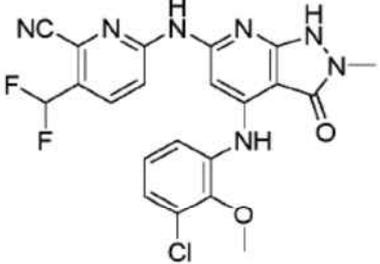
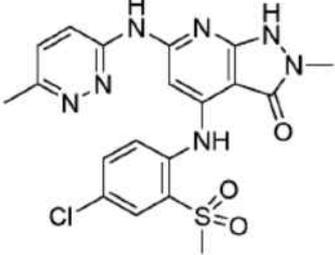
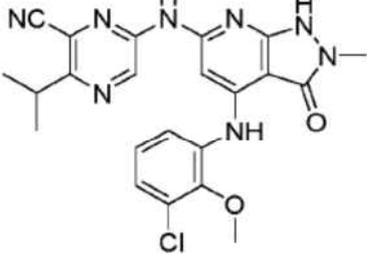
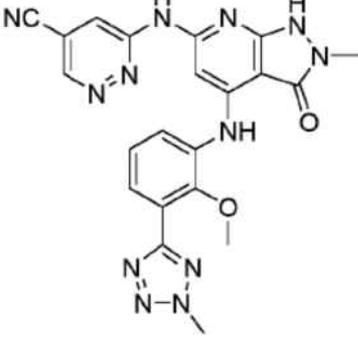
I-130	
I-131	
I-132	
I-133	
I-134	

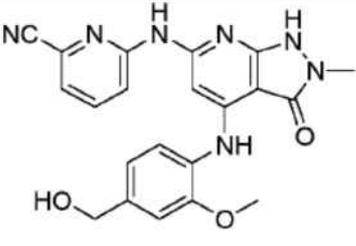
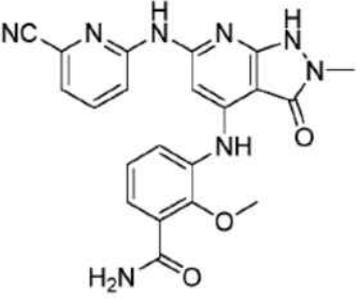
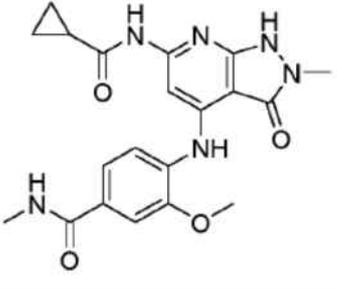
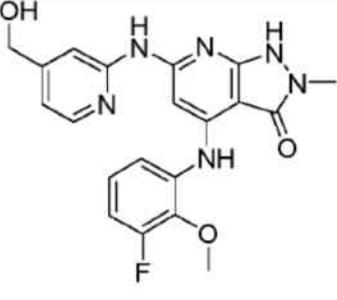
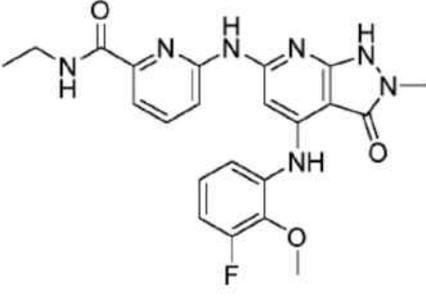
I-135	
I-136	
I-137	
I-138	
I-139	

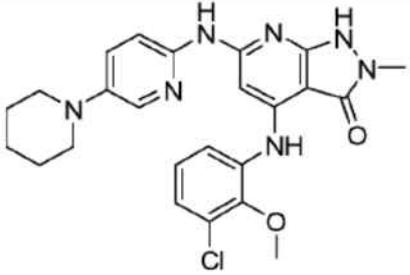
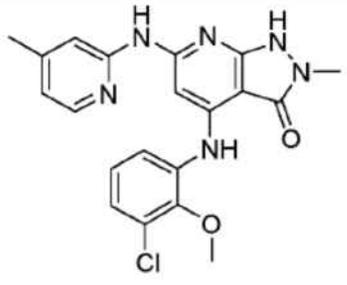
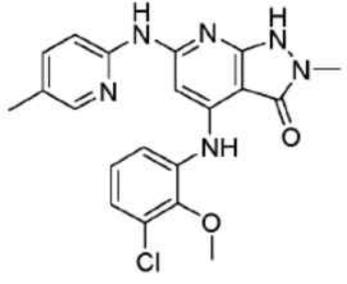
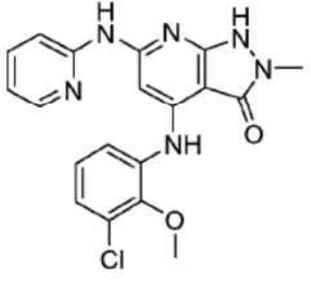
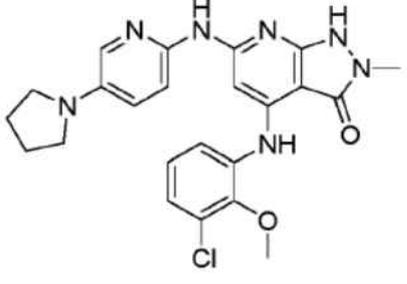
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	
I-144	

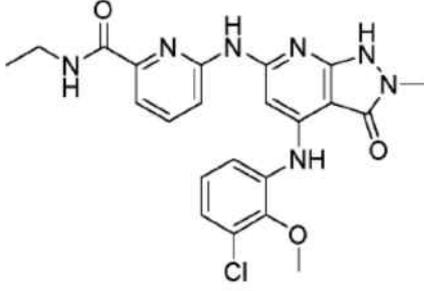
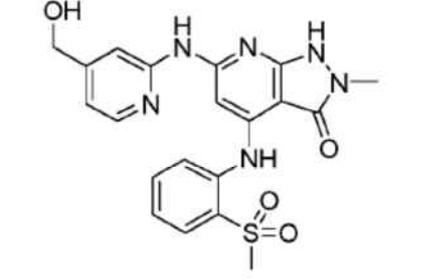
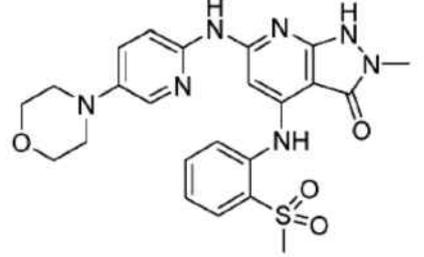
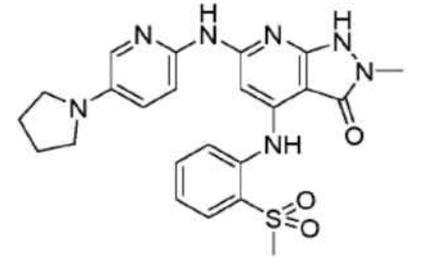
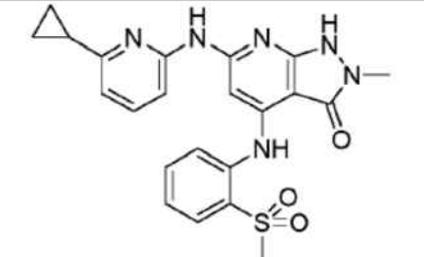
I-145	
I-146	
I-147	
I-148	
I-149	

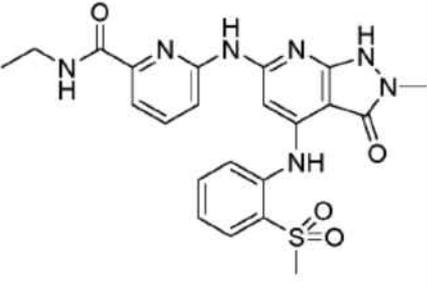
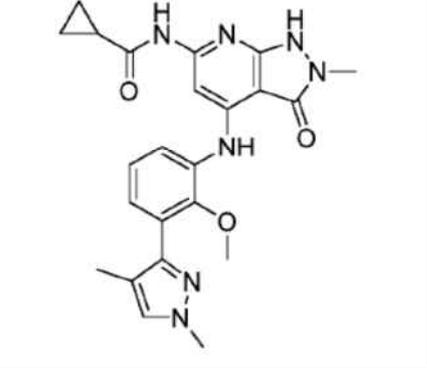
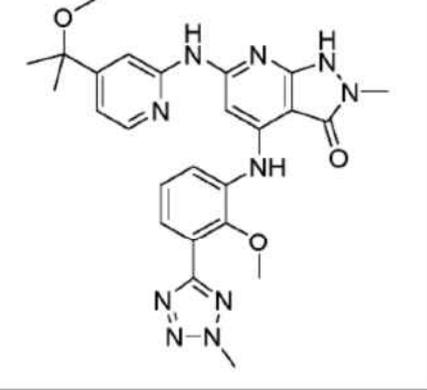
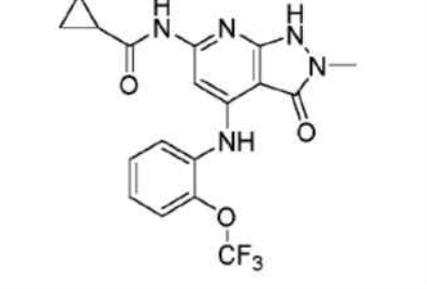
I-150	
I-151	
I-152	
I-153	
I-154	

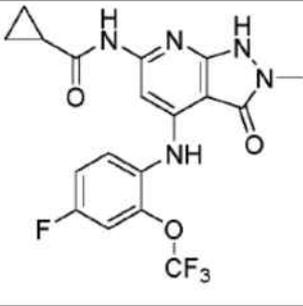
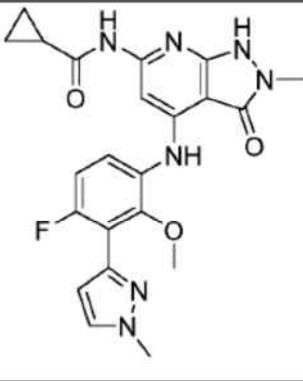
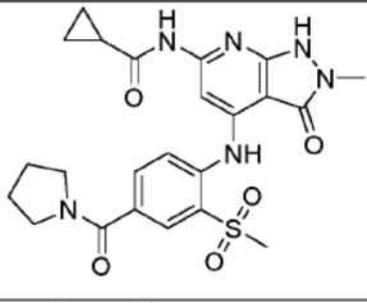
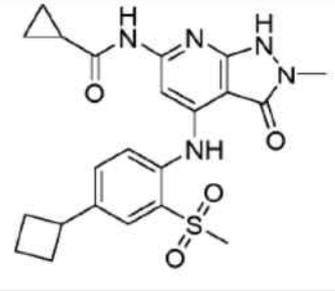
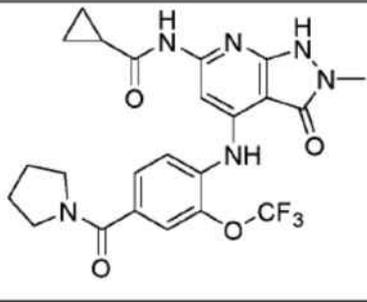
I-155	
I-156	
I-157	
I-158	
I-159	

I-160	
I-161	
I-162	
I-163	
I-164	

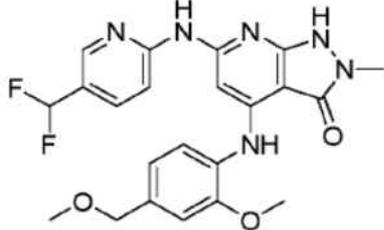
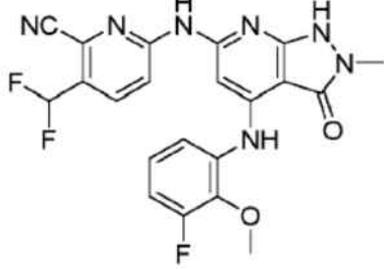
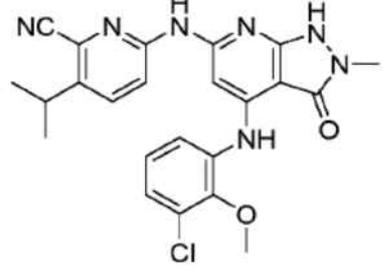
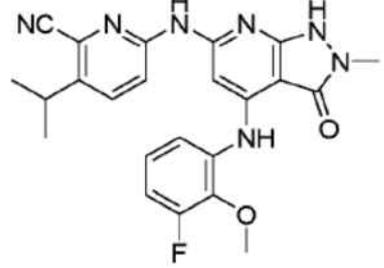
I-165	
I-166	
I-167	
I-168	
I-169	

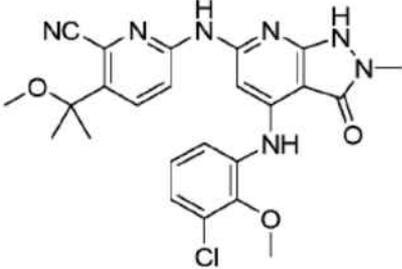
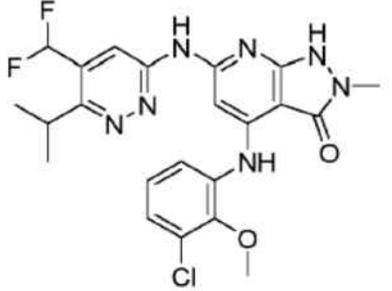
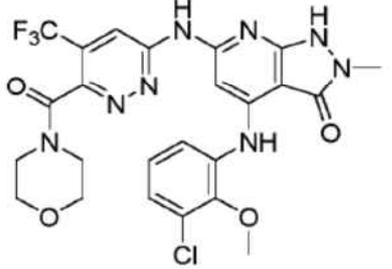
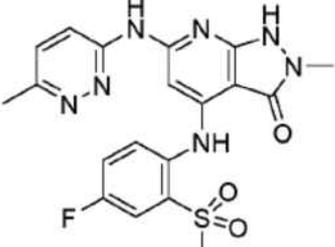
I-170	
I-171	
I-172	
I-173	
I-174	

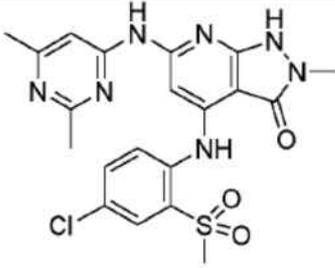
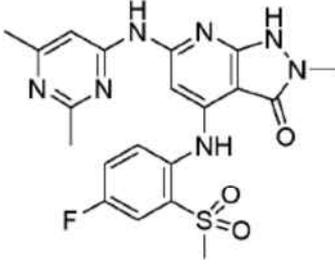
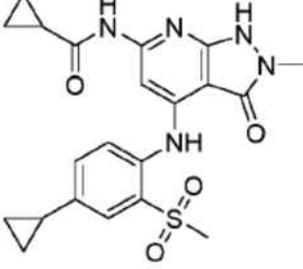
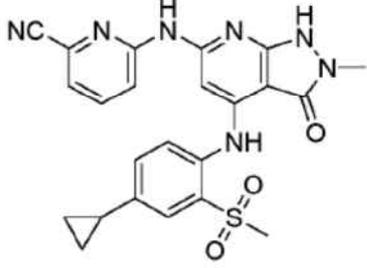
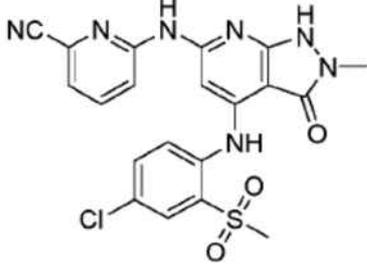
I-175	
I-176	
I-177	
I-178	

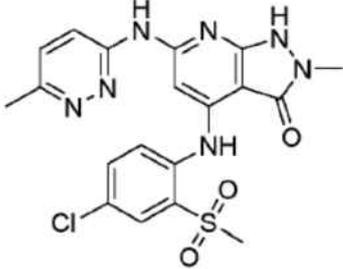
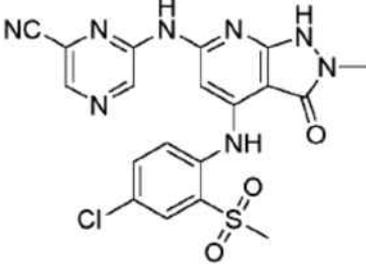
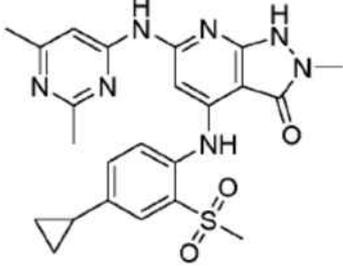
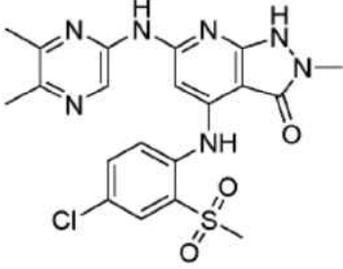
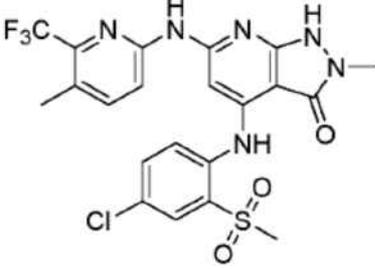
I-179	
I-180	
I-181	
I-182	
I-183	

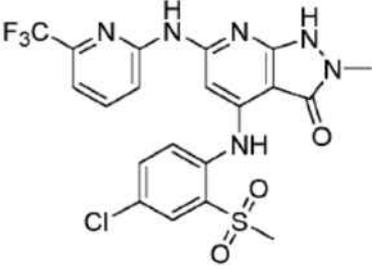
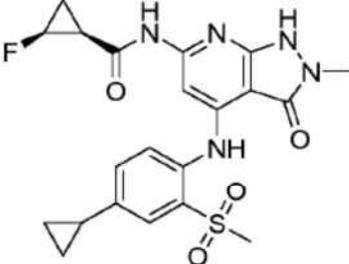
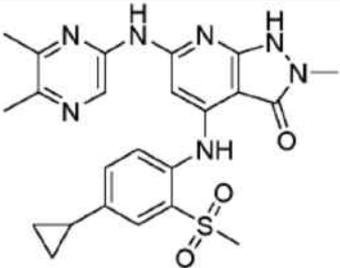
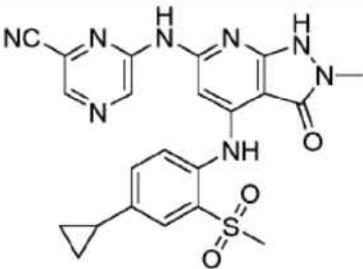
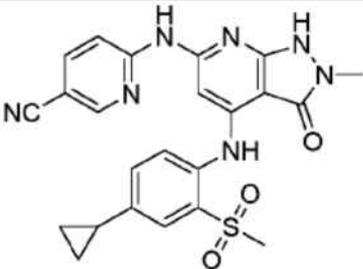
I-184	
I-185	
I-186	
I-187	
I-188	

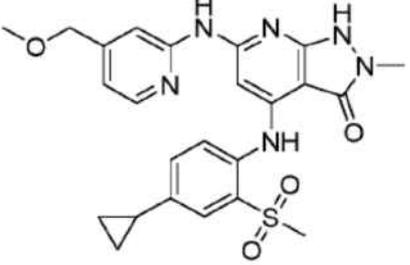
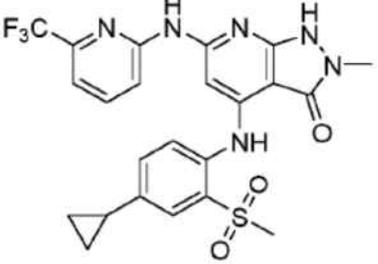
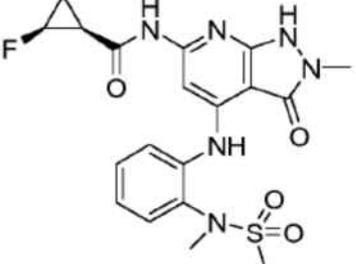
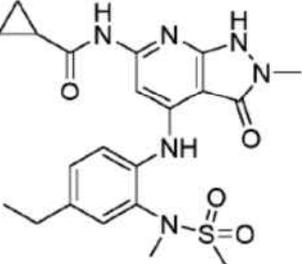
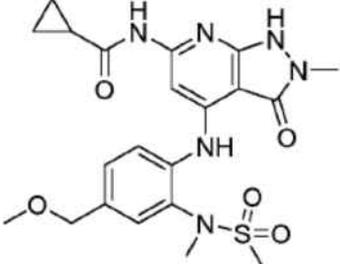
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	
I-193	

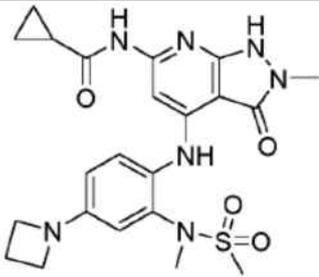
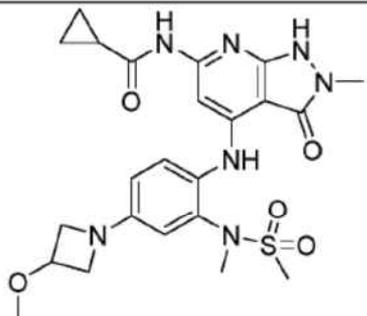
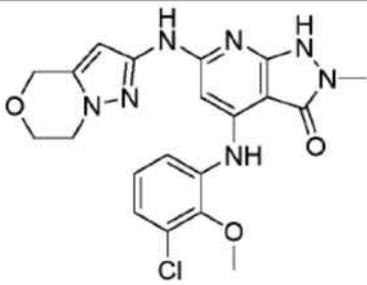
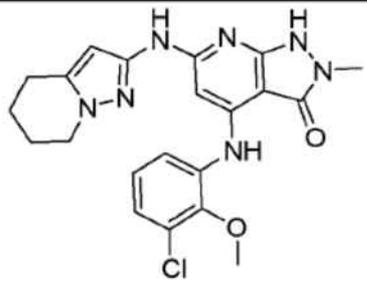
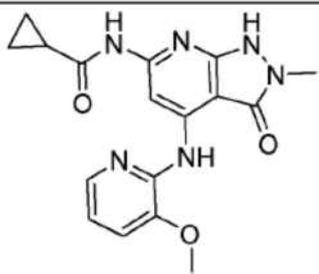
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	

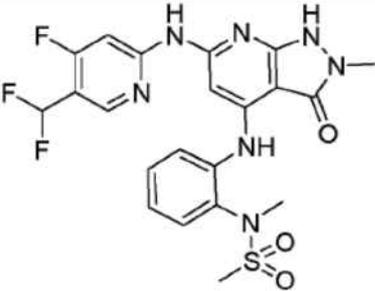
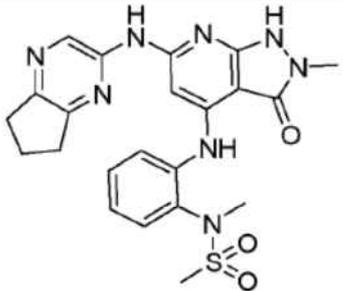
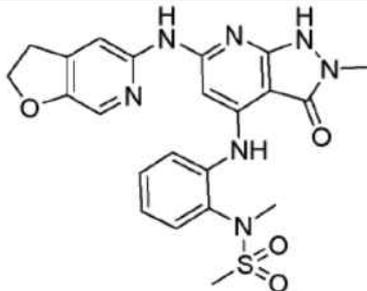
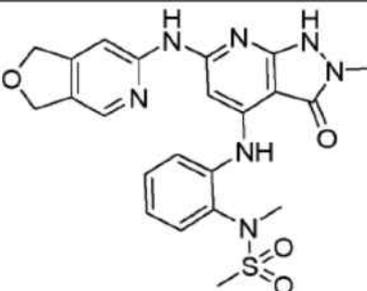
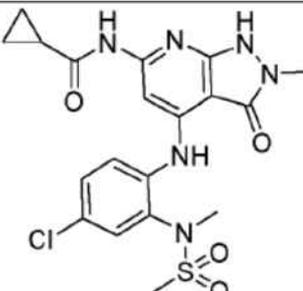
I-199	
I-200	
I-201	
I-202	
I-203	

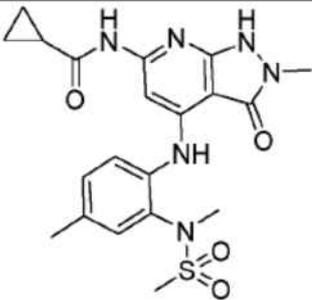
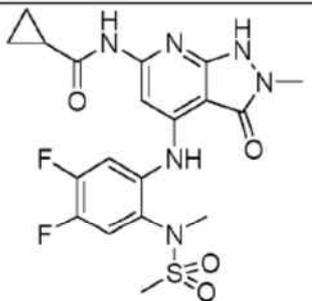
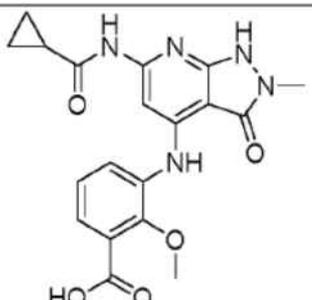
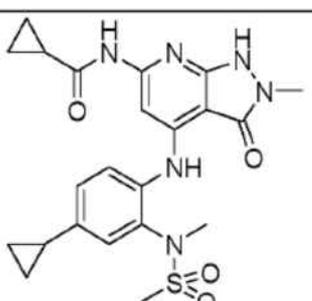
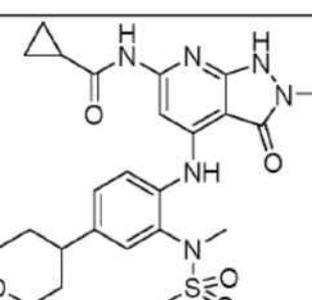
I-204	
I-205	
I-206	
I-207	
I-208	

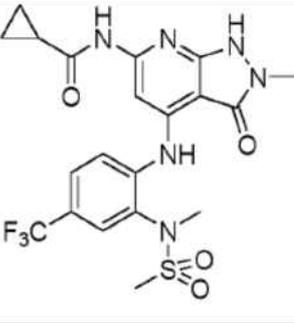
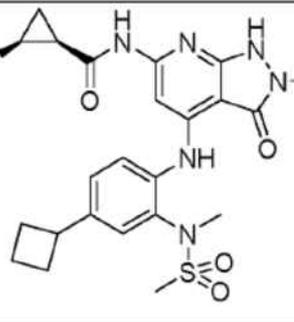
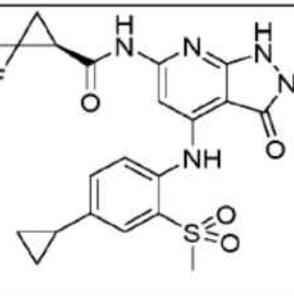
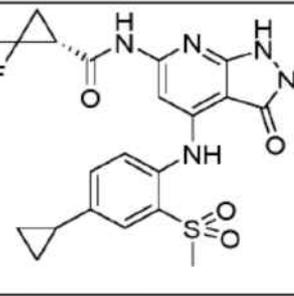
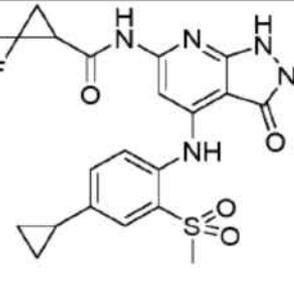
<p>I-209</p>	
<p>I-210</p>	
<p>I-211</p>	
<p>I-212</p>	
<p>I-213</p>	

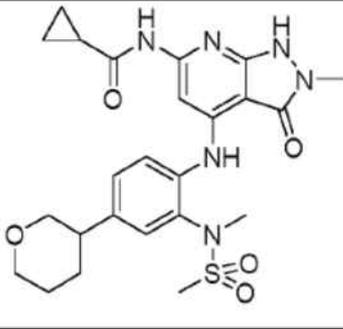
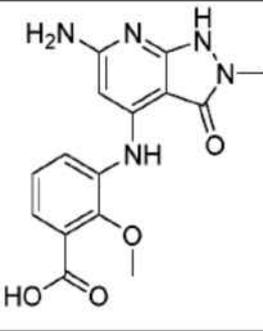
I-214	
I-215	
I-216	
I-217	
I-218	

I-219	
I-220	
I-221	
I-222	
I-223	

I-224	
I-225	
I-226	
I-227	
I-228	

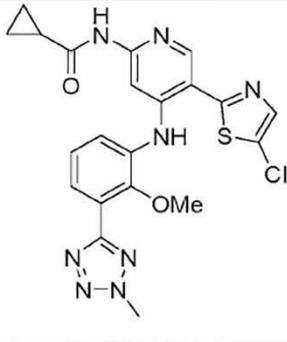
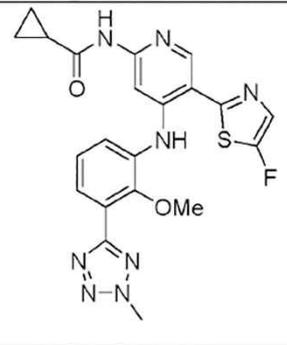
I-229	
I-230	
I-231	
I-232	
I-234	

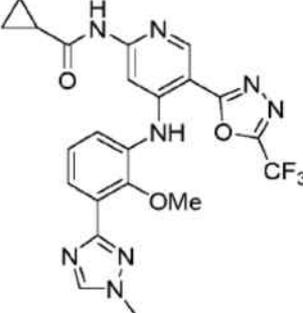
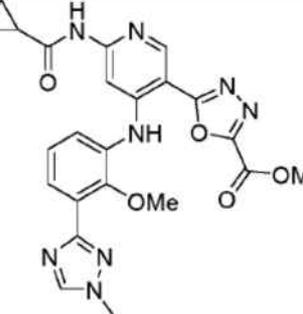
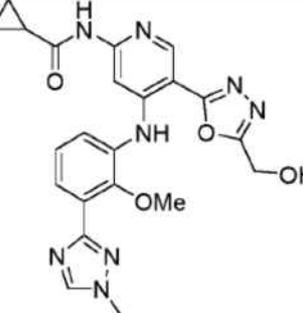
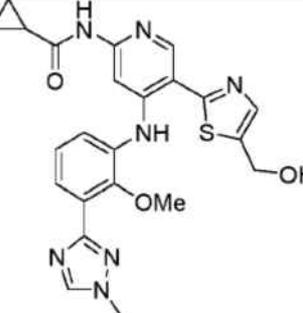
I-235	
I-236	
I-237	
I-238	
I-239	

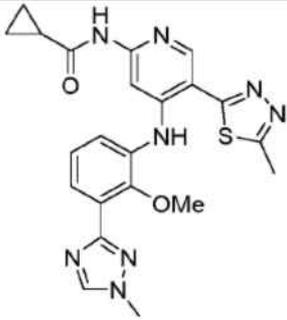
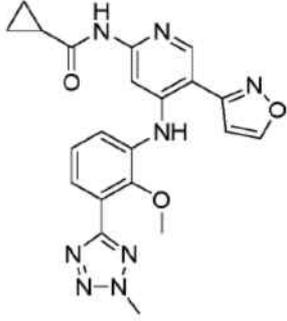
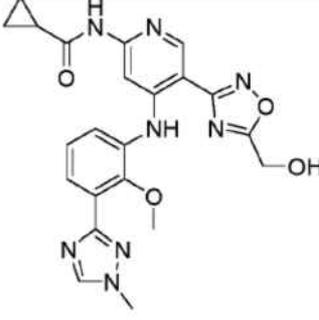
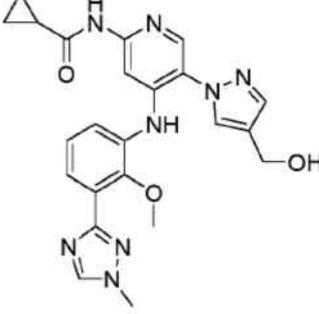
<p>I-240</p>	
<p>I-241</p>	

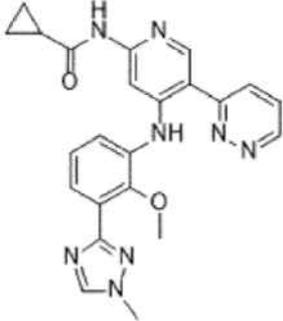
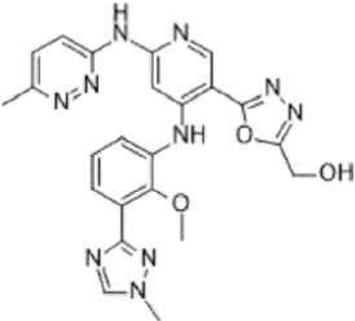
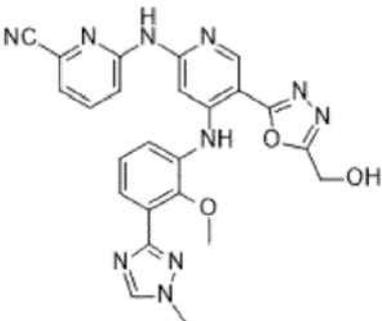
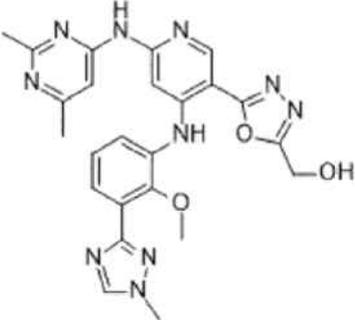
Los compuestos ejemplares de la invención se enuncian en la tabla 2, a continuación.

5 **Tabla 2. Compuestos ejemplares**

Compuesto	Estructura
<p>VIII-1</p>	
<p>VIII-2</p>	

VIII-3	
VIII-4	
VIII-5	
VIII-6	

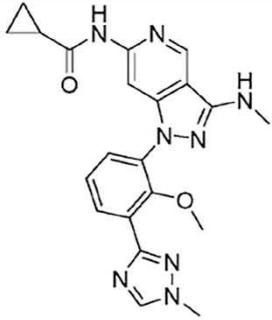
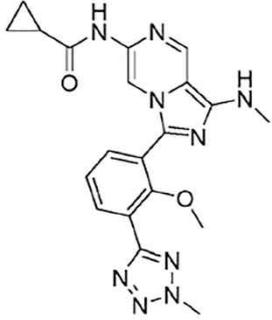
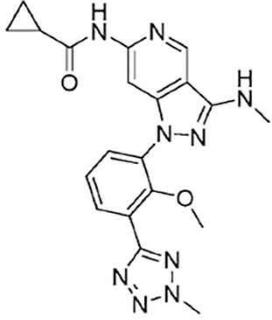
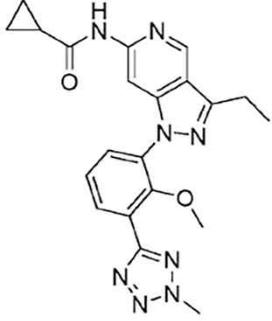
VIII-7	
VIII-8	
VIII-9	
VIII-10	

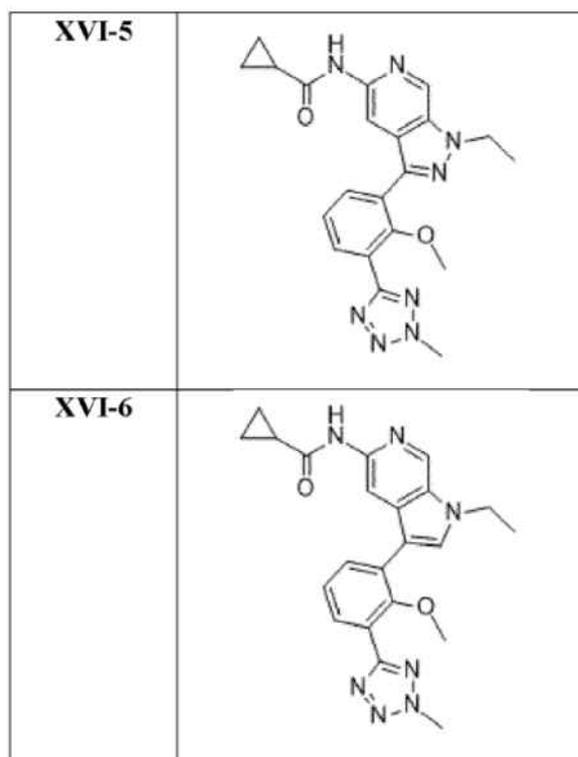
VIII-11	
VIII-12	
VIII-13	
VIII-14	

<p>VIII-15</p>	
<p>VIII-16</p>	
<p>VIII-17</p>	

Los compuestos ejemplares de la invención se enuncian en la tabla 3, a continuación.

Tabla 3. Compuestos ejemplares

Compuesto	Estructura
XVI-1	
XVI-2	
XVI-3	
XVI-4	



5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto enunciado en la tabla 1, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto enunciado en la tabla 1 anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 En algunas formas de realización, el método emplea un compuesto enunciado en la tabla 2, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto enunciado en la tabla 2, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto enunciado en la tabla 2 anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 En algunas formas de realización, el método emplea un compuesto enunciado en la tabla 3, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto enunciado en la tabla 3, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto enunciado en la tabla 3 anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un soporte, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

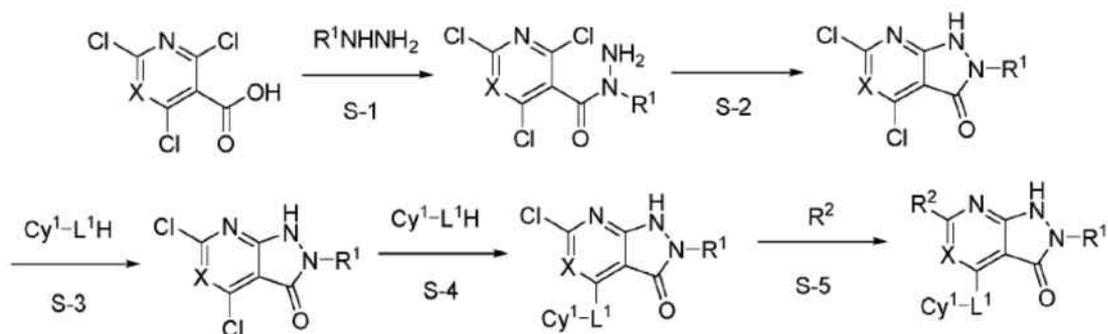
25 Sin querer estar vinculado por ninguna teoría particular, se cree que la proximidad de un compuesto inhibidor, o fracción colgante de un compuesto inhibidor, al agua de interés facilita el desplazamiento o perturbación de esa agua por el compuesto inhibidor, o fracción colgante de un compuesto inhibidor. En algunas formas de realización, una molécula de agua desplazada o perturbada por un compuesto inhibidor, o fracción colgante de un compuesto inhibidor, es una molécula de agua inestable.

30 En ciertas formas de realización, el método emplea un complejo que comprende TYK2 y un inhibidor, en donde al menos un agua inestable de TYK2 es desplazada o perturbada por el inhibidor. En algunas formas de realización al menos dos aguas inestables seleccionadas están desplazadas a perturbadas por el inhibidor.

4. Métodos generales de proporcionar los presentes compuestos

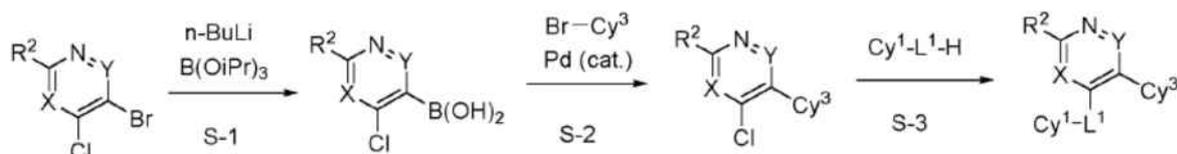
35 Los compuestos de esta invención se pueden preparar o aislar en general por métodos sintéticos y/o semisintéticos que conocen los expertos en la materia para compuestos análogos y por métodos descritos en detalle en los ejemplos, en el presente documento.

En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula I se preparan según el siguiente procedimiento general, representado en el esquema 1.

Esquema 1. Síntesis de compuestos de fórmula I.

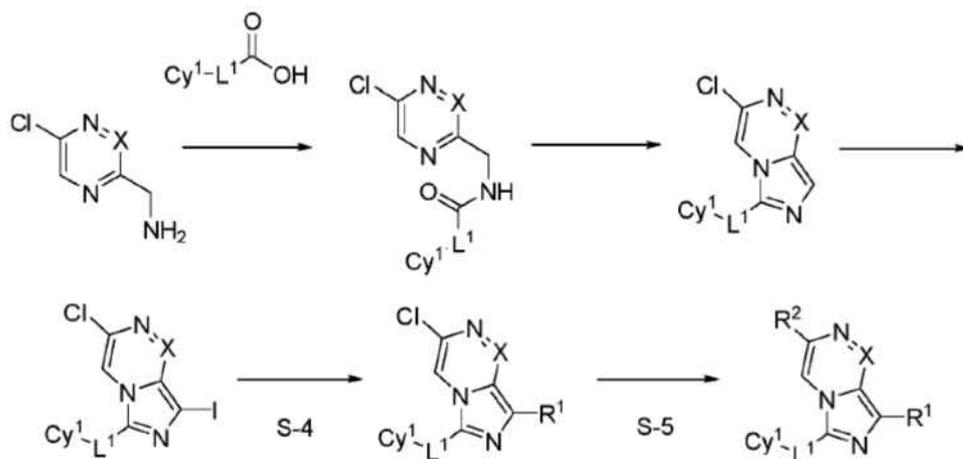
5 En algunas formas de realización, donde L^1 es NH, se preparan intermedios de fórmula Cy^1-NH_2 según los métodos descritos en los documentos WO201407466A1, WO201407466A1, y WO2015089143A1.

10 En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula **VIII** según el siguiente procedimiento general, representado en el esquema 2.

Esquema 2. Síntesis de compuestos de fórmula VIII.

15 En algunas formas de realización, donde L^1 es NH, se preparan intermedios de fórmula Cy^1-NH_2 según los métodos descritos en los documentos WO201407466A1, WO201407466A1, y WO2015089143A1.

20 En algunas formas de realización, los compuestos de fórmula **XXIV-b** según el siguiente procedimiento general, representado en el esquema 3.

Esquema 3. Síntesis de compuestos de fórmula XXIV-b.

25 en donde cada uno de X, L^1 , y Cy^1 es como se ha definido anteriormente y en formas de realización en el presente documento, individualmente y en combinación.

5. Usos, formulación y administración**30 Composiciones farmacéuticamente aceptables**

Según otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte, adyuvante o vehículo

farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de forma cuantificable una proteína quinasa TYK2, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas formas de realización, la cantidad de compuesto en composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de forma cuantificable una proteína quinasa TYK2, o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas formas de realización, una composición de esta invención se formula para administración a un paciente en necesidad de tal composición. En algunas formas de realización, una composición de esta invención se formula para la administración oral a un paciente.

El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

El término "soporte, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un soporte, adyuvante, o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que está formulado. Los soportes, adyuvantes, o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tal como seroalbúmina humana, sustancias tampones tal como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa se sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster o sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de esta invención que, tras administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo es también un inhibidor de una proteína quinasa TYK2, o una mutante de la misma.

Las composiciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por espray de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, yugal, vaginal, o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular según métodos conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión.

Para este fin, cualquier aceite no volátil blando se puede emplear incluyendo mono- y diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tal como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol, de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas posológicas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tal como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas posológicas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para los fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en una forma posológica oralmente aceptable incluyendo, pero no limitado a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los soportes comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por la aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel, o el aparato digestivo inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas.

5 La aplicación tópica para el aparato digestivo inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden usar parches transdérmicos por vía tópica.

10 Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se puedan formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más soportes. Los soportes para la administración tópica de compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, vaselina, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, polioxietileno, compuesto polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción
15 o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más soportes farmacéuticamente aceptables. Los soportes adecuados incluyen, pero no están limitados a, vaselina, monoestearato sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

20 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril con pH ajustado, isotónica, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril con pH ajustado, isotónica ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

25 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

30 Lo más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral. Tales formulaciones se pueden administrar con y sin comida. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

35 La cantidad de compuestos de la presente invención que se puede combinar con los materiales soporte para producir una composición en una forma posológica unitaria variará dependiendo del huésped tratado, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas se deben formular de modo que una dosis entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor se pueda administrar a un paciente que recibe estas composiciones.

40 También se debe entender que una dosis y pauta de tratamiento específicas para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, y el juicio del médico y la gravedad de la enfermedad particular que se trata. La cantidad de un compuesto de la presente
45 invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

50 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento en general son útiles para la inhibición de la actividad quinasa de una o más enzimas. En algunas formas de realización la quinasa inhibida por los compuestos y en el compuesto para uso de la invención es TYK2.

TYK2 es un miembro tirosina quinasa no receptor de la familia de quinasas Janus (JAK) de proteínas quinasas. La familia JAK de mamíferos consiste en cuatro miembros TYK2, JAK1, JAK2 y JAK3. Las proteínas JAK, incluyendo
55 TYK2, son integrales para la señalización de citoquinas. TYK2 se asocia con el dominio citoplásmico de receptores de citoquinas de tipo I y tipo II, así como receptores de interferón de tipos I y III, y se activa por esos receptores tras la unión de citoquina. Las citoquinas implicadas en la activación de TYK2 incluyen interferones (por ejemplo, IFN- α , IFN- β , IFN- κ , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- τ , IFN- ω , e IFN- ξ (también conocida como limitina), e interleuquinas (por ejemplo, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-22, IL-23, IL27, IL-31, oncostatina M, factor neurotrófico ciliar, cardiotrofina 1, citoquina similar a cardiotrofina, y LIF). Velasquez et al., "A protein kinase in the interferon α/β signaling pathway," Cell (1992) 70:313; Stahl et al., "Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL-6 β receptor components," Science (1994) 263:92; Finbloom et al., "IL-10 induces the tyrosine phosphorylation of Tyk2 and Jak1 and the differential assembly of Stat1 and Stat3 complexes in human T cells and monocytes," J. Immunol. (1995) 155:1079; Bacon et al., "Interleukin 12 (IL-12) induces tyrosine phosphorylation of Jak2 and Tyk2: differential use of Janus family
60 kinases by IL-2 and IL-12," J. Exp. Med. (1995) 181:399; Welham et al., "Interleukin-13 signal transduction in lymphohemopoietic cells: similarities and differences in signal transduction with interleukin-4 and insulin," J. Biol. Chem.

(1995) 270:12286; Parham et al., "A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R," *J. Immunol.* (2002) 168:5699. La TYK2 activada después sigue para fosforilar proteínas de señalización adicionales de la familia STAT, incluyendo STAT1, STAT2, STAT4 y STAT6.

5 La activación de TYK2 por IL-23 se ha ligado a enfermedad intestinal inflamatoria (EII), enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa. Duerr et al., "A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene," *Science* (2006) 314:1461-1463. Como el efector posterior de IL-23, TYK2 también desempeña un papel en psoriasis, espondilitis anquilosante, y la enfermedad de Behçet. Cho et al., "Genomics and the multifactorial nature of human auto-immune disease," *N. Engl. J. Med* (2011) 365:1612-1623; Cortes et al., "Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci," *Nat. Genet.* (2013) 45(7):730-738; Remmers et al., "Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease," *Nat. Genet.* (2010) 42:698-702. Un estudio de asociación genómico de 2.622 individuos con psoriasis identificó asociaciones entre susceptibilidad a la enfermedad y TYK2. Strange et al., "A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1," *Nat. Genet.* (2010) 42:985-992. La desactivación o inhibición por tirfostina de TYK2 reduce significativamente la dermatitis inducida tanto por IL-23 como IL-22. Ishizaki et al., "Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation," *Intl. Immunol.* (2013), doi: 10.1093/intimm/dxt062.

20 TYK2 también desempeña un papel en enfermedades respiratorias tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer de pulmón, y fibrosis quística. La hiperplasia de células caliciformes (GCH) e hipersecreción de moco está mediada por activación de TYK2 inducida por IL-13, que a su vez activa STAT6. Zhang et al., "Docking protein Gab2 regulates mucin expression and goblet cell hyperplasia through TYK2/STAT6 pathway," *FASEB J.* (2012) 26:1-11.

25 La actividad de TYK2 disminuida produce protección de articulaciones de artritis inducida por anticuerpos de colágeno, un modelo de artritis reumatoide humana. Mecánicamente, la actividad de Tyk2 disminuida redujo la producción de citoquinas relacionadas con T_h1/T_h17 y metaloproteasas de matriz, y otros marcadores clave de inflamación. Ishizaki et al., "Tyk2 deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice," *Intl. Immunol.* (2011) 23(9):575-582.

30 Los ratones deficientes en TYK2 mostraron resistencia completa en encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE, un modelo animal de esclerosis múltiple (EM)), sin infiltración de células T CD4 en la médula espinal, en comparación con los controles, lo que sugiere que TYK2 es esencial para el desarrollo de enfermedad mediada por CD4 patogénica en EM. Oyamada et al., "Tyrosine Kinase 2 Plays Critical Roles in the Pathogenic CD4 T Cell Responses for the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis," *J. Immunol.* (2009) 183:7539-7546. Esto corrobora estudios anteriores que ligan la expresión de TYK2 con susceptibilidad a EM. Ban et al., "Replication analysis identifies TYK2 as a multiple sclerosis susceptibility factor," *Eur J. Hum. Genet.* (2009) 17:1309-1313. La mutación de pérdida de función en TYK2 produce desmielinización disminuida y remielinización aumentada de neuronas, lo que sugiere además un papel para los inhibidores de TYK2 en el tratamiento de EM y otros trastornos de desmielinización del SNC.

45 TYK2 es el único mensajero de señalización común tanto a IL-12 como IL-23. La deficiencia en TYK2 redujo el espesor de la almohadilla plantar inducida por inyección de BSA metilada, inflamación de la piel de tipo psoriasis inducida por imiquimod, y colitis inducida por sulfato de dextrano sódico o ácido 2,4,6-trinitrobencenosulfónico en ratones.

50 Estudios de ligación y asociación de varios genes de señalización de IFN de tipo de I con lupus eritematoso sistémico (LES, un trastorno autoinmunitario), mostraron una correlación fuerte y significativa entre mutaciones de pérdida de función a TYK2 y prevalencia disminuida de LES en familias con miembros afectados. Sigurdsson et al., "Polymorphisms in the Tyrosine Kinase 2 and Interferon Regulatory Factor 5 Genes Are Associated with Systemic Lupus Erythematosus," *Am. J. Hum. Genet.* (2005) 76:528-537. Estudios de asociación en todo el genoma de individuos con LES frente a una cohorte no afectada mostraron correlación muy significativa entre el locus TYK2 y LES. Graham et al., "Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with Systemic Lupus Erythematosus," *PLoS Genetics* (2011) 7(10): el 002341.

55 Se ha mostrado que TYK2 desempeña un papel importante en mantener vigilancia tumoral y ratones deficientes para TYK2 mostraron respuesta de células T citotóxicas comprometida, y desarrollo tumoral acelerado. Sin embargo, estos efectos estaban ligados a la supresión eficaz de linfocitos citolíticos naturales (NK) y T citotóxicos, lo que sugiere que los inhibidores de TYK2 serían muy adecuados para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios o rechazo de trasplantes. Aunque otros miembros de la familia JAK tal como JAK3 tienen papeles similares en el sistema inmunitario, se ha sugerido TYK2 como una diana superior debido a su implicación en menos rutas de señalización y más relacionadas, lo que produce menores efectos inespecíficos. Simma et al. "Identification of an Indispensable Role for Tyrosine Kinase 2 in CTL-Mediated Tumor Surveillance," *Cancer Res.* (2009) 69:203-211.

65 Sin embargo, paradójicamente a la vigilancia tumoral disminuida observada por Simma et al., estudios en leucemia linfoblástica aguda de células T (T-LLA) indican que T-LLA es muy dependiente de IL-10 a través de transducción de señales mediada por TYK2 a través de STAT1 para mantener la supervivencia de células cancerosas mediante el

- 5 aumento de la proteína antiapoptótica BCL2. La atenuación de TYK2, pero no de otros miembros de la familia JAK, redujo el crecimiento celular. Las mutaciones activadoras específicas a TYK2 que fomentan la supervivencia de células cancerosas incluyen esas en el dominio FERM (G36D, S47N, y R425H), el dominio JH2 (V731I), y el dominio quinasa (E957D y R1027H). Sin embargo, también se identificó que la función quinasa de TYK2 se requiere para la supervivencia de células cancerosas aumentada, ya que las enzimas TYK2 que presentan mutaciones que destruyen la actividad quinasa (M978Y o M978F) además de una mutación activadora (E957D) no pudieron transformar. Sanda et al. "TYK2-STAT1-BCL2 Pathway Dependence in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia," *Cancer Disc.* (2013) 3(5):564-577.
- 10 Por tanto, se ha sugerido la inhibición selectiva de TYK2 como una diana adecuada para pacientes con tumores dependientes de IL-10 y/o BCL-2, tal como el 70% de casos de leucemia de células T adultas. Fontan et al. "Discovering What Makes STAT Signaling TYK in T-ALL," *Cancer Disc.* (2013) 3:494-496.
- 15 También se ha mostrado que la señalización de STAT3 mediada por TYK2 media muerte celular neuronal causada por péptido amiloide- β (A β). La fosforilación de STAT3 por TYK2 disminuida después de administración de A β produjo una muerte celular neuronal disminuida, y la fosforilación de STAT3 aumentada se ha observado en cerebros post-mortem de pacientes de enfermedad de Alzheimer. Wan et al. "Tyk/STAT3 Signaling Mediates β -Amyloid-Induced Neuronal Cell Death: Implications in Alzheimer's Disease," *J. Neurosci.* (2010) 30(20):6873-6881.
- 20 La inhibición de rutas de señalización JAK-STAT también está implicada en el crecimiento del pelo, y la reversión de la pérdida de pelo asociada con alopecia areata. Xing et al., "Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition," *Nat. Med.* (2014) 20: 1043-1049; Harel et al., "Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth," *Sci. Adv.* (2015) 1(9):e1500973.
- 25 Según esto, los compuestos que inhiben la actividad de TYK2 son beneficiosos, especialmente esos con selectividad sobre JAK2. Tales compuestos deben administrar una respuesta farmacológica que trata favorablemente una o más afecciones descritas en el presente documento sin los efectos secundarios asociados con la inhibición de JAK2.
- 30 Incluso aunque se conocen inhibidores de TYK2 en la técnica, hay una necesidad continua para proporcionar novedosos inhibidores que tengan propiedades más eficaces o ventajosas farmacéuticamente relevantes. Por ejemplo, compuestos con actividad aumentada, selectividad sobre otras quinastas JAK (especialmente JAK2), y propiedades ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y/o toxicidad). Por tanto, en algunas formas de realización, la presente invención proporciona inhibidores de TYK2 que muestran selectividad sobre JAK2.
- 35 La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de TYK2, o un mutante de la misma, se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación y/o las posteriores consecuencias funcionales, o actividad ATPasa de TYK2 activada, o un mutante de la misma. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor de unirse a TYK2. La unión del inhibidor se puede medir por radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo inhibidor/TYK2 y determinación de la cantidad de radiomarcador unido. Alternativamente, la unión del inhibidor se puede determinar corriendo un experimento de competición donde los nuevos inhibidores se incuban con TYK2 unida a radioligandos conocidos. Las condiciones detalladas para ensayar un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de TYK2, o un mutante de la misma, se enuncian en los ejemplos posteriores.
- 40
- 45 Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", y "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio de, o inhibir la evolución de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, el tratamiento se puede administrar después de que uno o más síntomas se hayan desarrollado. En otras formas de realización, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, a la luz de antecedentes de síntomas y/o a la luz de factores de susceptibilidad genéticos u otros). El tratamiento también se puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recaída.
- 50
- 55 Los compuestos proporcionados son inhibidores de TYK2 y por tanto son útiles para tratar uno o más trastornos asociados con actividad de TYK2 o mutantes de la misma. Por tanto, en ciertas formas de realización, la presente invención proporciona los compuestos y composiciones reivindicados para tratar un trastorno mediado por TYK2 que comprende la etapa de administrar a un paciente en necesidad de ello un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 Como se usa en el presente documento, el término trastornos, enfermedades y/o afecciones "mediadas por TYK2" como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otro estado dañino en que se sabe que TYK2 o un mutante de la misma desempeña un papel. Según esto, otra forma de realización de la presente invención se refiere al uso de los compuestos o composiciones reivindicados para tratar o reducir la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que TYK2 o un mutante de la misma desempeña un papel. Tales trastornos mediados por TYK2 incluyen, pero no están limitados a, trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios, trastornos proliferativos, trastornos endocrinos, trastornos neurológicos y trastornos asociados con trasplante.
- 65

- 5 En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto o composición reivindicada para el uso en tratar uno o más trastornos, en donde los trastornos se seleccionan de trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios, trastornos proliferativos, trastornos endocrinos, trastornos neurológicos y trastornos asociados con trasplante, dicho uso comprende administrar a un paciente en necesidad de ello, una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno autoinmunitario. En algunas formas de realización, el trastorno se selecciona de diabetes de tipo I, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de Behçet, síndrome POEMS, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y enfermedad intestinal inflamatoria.
- 15 En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno inflamatorio. En algunas formas de realización el trastorno inflamatorio es artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, hepatomegalia, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y enfermedad intestinal inflamatoria.
- 20 En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno proliferativo. En algunas formas de realización el trastorno proliferativo es cáncer hematológico. En algunas formas de realización el trastorno proliferativo es una leucemia. En algunas formas de realización, la leucemia es una leucemia de células T. En algunas formas de realización, la leucemia de células T es leucemia linfoblástica aguda de células T (T-LLA). En algunas formas de realización el trastorno proliferativo es policitemia verdadera, mielofibrosis, esencial o trombocitosis.
- 25 En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno endocrino. En algunas formas de realización, el trastorno endocrino es síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Crouzon, o diabetes de tipo I.
- 30 En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno neurológico. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer.
- 35 En algunas formas de realización, el trastorno proliferativo está asociado con una o más mutaciones activadoras en TYK2. En algunas formas de realización, la mutación activadora en TYK2 es una mutación en el dominio FERM, el dominio JH2, o el dominio quinasa. En algunas formas de realización, la mutación activadora en TYK2 se selecciona de G36D, S47N, R425H, V731I, E957D y R1027H.
- 40 En algunas formas de realización, el trastorno está asociado con trasplante. En algunas formas de realización, el trastorno asociado con trasplante es rechazo a trasplante, o enfermedad del injerto contra el huésped.
- 45 En algunas formas de realización, el trastorno está asociado con señalización de interferón de tipo I, IL-10, IL-12 o IL-23. En algunas formas de realización, el trastorno está asociado con señalización de interferón de tipo I. En algunas formas de realización, el trastorno está asociado con señalización de IL-10. En algunas formas de realización, el trastorno está asociado con señalización de IL-12. En algunas formas de realización, el trastorno está asociado con señalización de IL-23.
- 50 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, angitis de hipersensibilidad, urticaria, pénfigoide bulloso, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico, epidermolisis bullosa adquirida, acné vulgar, y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.
- 55 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, tal como enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento y afecciones del ojo tal como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la que reacciones autoinmunitarias están implicadas o tiene un componente o etología autoinmunitaria, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, celiacía idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmunitaria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), síndrome del intestino irritable, enfermedad celiaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, enfermedad renal, enfermedad glomerular, enfermedad del hígado alcohólico, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil sistémica, síndrome periódico asociado a criopirina, nefritis, vasculitis, diverticulitis, cistitis intersticial, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio minimal), enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, enfermedad renal leptospirosis,
- 60 glaucoma, enfermedad retinal, envejecimiento, cefalea, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, desgaste muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso del crecimiento fetal, hipercolesterolemia,
- 65

5 enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ecodérmica anhidrótica, enfermedad de Behcet, incontinencia pigmentaria, enfermedad de Paget, pancreatitis, síndrome de fiebre periódica hereditaria, asma (alérgica y no alérgica, leve, moderada, grave, bronquítica, e inducida por ejercicio), lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, eosinofilia, hipersensibilidades, anafilaxia, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por sílice, EPOC (reducción de daño, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o evolución de la enfermedad), enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular junto con esclerosis sistémica, miositis de cuerpos de inclusión, miastenia grave, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, diabetes de tipo 1, o diabetes de tipo 2, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo a injerto crónico, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, púrpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurante, nefropatía de inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsillitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis.

20 En algunas formas de realización la enfermedad inflamatoria que se puede tratar según los usos de esta invención se selecciona de gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide juvenil sistémica (SJIA), síndrome periódico asociado con criopirina (CAPS), y artrosis.

25 En algunas formas de realización la enfermedad inflamatoria que se puede tratar según los usos de esta invención es una enfermedad mediada por T_H1 o T_H17 . En algunas formas de realización la enfermedad mediada por T_H17 se selecciona de lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, y enfermedad intestinal inflamatoria (incluyendo enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa).

30 En algunas formas de realización la enfermedad inflamatoria que se puede tratar según los usos de esta invención se selecciona de síndrome de Sjogren, trastornos alérgicos, artrosis, afecciones del ojo tal como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, y enfermedades que afectan a la nariz tal como rinitis alérgica.

35 Además, la invención proporciona el uso de un compuesto según las definiciones en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio, o un trastorno proliferativo, o un trastorno que se produce comúnmente en relación con trasplante.

Terapias de combinación

40 Dependiendo de la afección particular, o enfermedad, que se va a tratar, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar esa afección, en combinación con los compuestos y composiciones de esta invención. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar una enfermedad particular, o afección, se conocen como "apropiados para la enfermedad, o afección, que se trata".

45 En ciertas formas de realización, una combinación proporcionada, o composición de la misma, se administra en combinación con otro agente terapéutico.

50 Los ejemplos de agentes con los que las combinaciones de esta invención también se pueden combinar incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tal como Aricept® y Exelon®; tratamientos para VIH tal como ritonavir; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tal como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo, y amantadina; agentes para tratar esclerosis múltiple (EM) tal como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif), Copaxone®, y mitoxantrona; tratamientos para asma tal como albuterol y Singulair®; agentes para tratar esquizofrenia tal como ziprexa, risperdal, seroquel, y haloperidol; agentes antiinflamatorios tal como corticosteroides, bloqueantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tal como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tal como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsantes, bloqueantes de canales iónicos, riluzol, y agentes anti-Parkinsonianos; agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tal como beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes de canales de calcio, y estatinas; agentes para tratar enfermedad hepática tal como corticosteroides, colestiramina, interferones, y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tal como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes que prolongan o mejoran la farmacocinética tal como inhibidores del citocromo P450 (es decir, inhibidores de la degradación metabólica) e inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketokenozol y ritonavir), y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tal como gamma globulina.

En ciertas formas de realización, las terapias de combinación de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable de las mismas, se administran en combinación con un anticuerpo monoclonal o un agente terapéutico de ARNip.

5 Esos agentes adicionales se pueden administrar por separado de una terapia de combinación proporcionada, o como parte de una pauta de dosis múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma posológica única, mezclada junto con un compuesto de esta invención en una única composición. Si se administra como parte de una pauta de dosis múltiple, los dos agentes activos se pueden presentar simultáneamente, secuencialmente o en un periodo de tiempo uno de otro normalmente en cinco horas uno de otro.

10 Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinada" y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos según esta invención. Por ejemplo, una combinación de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico simultánea o secuencialmente en formas posológicas separadas o juntos en una única forma posológica unitaria.

15 La cantidad del agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente la cantidad del agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente divulgadas variará desde aproximadamente el 50% al 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo.

20 En una forma de realización, la presente divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente terapéutico se puede administrar junto con un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', o se puede administrar antes o después de la administración de un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI'. Los agentes terapéuticos adecuados se describen en más detalle a continuación. En ciertas formas de realización, un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI' se puede administrar hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, o 18 horas antes que el agente terapéutico. En ciertas otras de realización, un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI' se puede administrar hasta 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, o 18 horas después que el agente terapéutico.

35 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar una enfermedad, trastorno o afección inflamatoria, administrando a un paciente en necesidad de ello un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tales agentes terapéuticos adicionales pueden ser moléculas pequeñas o agentes biológicos recombinantes e incluyen, por ejemplo, paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tal como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, colchicina (Colcrys®), corticosteroides tal como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y similares, probenecid, alopurinol, febuxostat (Uloric®), sulfasalazina (Azulfidine®), antipalúdicos tal como hidroxiclороquina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), metotrexato (Rheumatrex®), sales de oro tal como tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysin®) y auranofin (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytosan®), clorambucilo (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes "anti-TNF" tal como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), agentes "anti-IL-1" tal como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), canakinumab (Ilaris®), inhibidores anti-Jak tal como tofacitinib, anticuerpos tal como rituximab (Rituxan®), agentes "anti-células T" tal como abatacept (Orencia®), agentes "anti-IL-6" tal como tocilizumab (Actemra®), diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®), anticuerpos monoclonales tal como tanezumab, anticoagulantes tal como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®), antidiarreicos tal como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), agentes de unión a ácido biliar tal como colestiramina, alosetron (Lotronex®), lubiproston (Amitiza®), laxantes tal como leche de Magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot®, anticolinérgicos o antiespasmódicos tal como dicitromina (Bentyl®), Singulair®, agonistas beta-2 tal como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tal como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados tal como dipropionato de beclometasona (Beclivent®, Qvar®, y Vanceril®), triamcinolona acetona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmicort®), y flunisolida (Aerobid®), Afvair®, Symbicort®, Dulera®, cromolin sódico (Intal®), metilxantinas tal como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) y aminofilina, anticuerpos IgE tal como omalizumab (Xolair®), inhibidores nucleosídicos de transcriptasa inversa tal como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), emtricitabina (Emtriva®), lamivudina (Epiriv®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), estavudina (Zerit®), y zalcitabina (Hivid®), inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa tal como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevirapina (Viramune®) y etravirina (Intelence®), inhibidores nucleotídicos de transcriptasa inversa tal como tenofovir (Viread®), inhibidores de proteasa tal como amprenavir (Agenerase®), atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Lexiva®), indinavir (Crixivan®), lopinavir y ritonavir (Kaletra®), nelfinavir (Viracept®), ritonavir (Norvir®), saquinavir (Fortovase® o Invirase®), y tipranavir (Aptivus®),

inhibidores de entrada tal como enfuvirtida (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®), inhibidores de integrasa tal como raltegravir (Isentress®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), borteomib (Velcade®), y dexametasona (Decadron®) en combinación con lenalidomida (Revlimid®), o cualquier combinación de los mismos.

5 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tal como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, corticosteroides tal como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y similares, sulfasalazina (Azulfidine®), antipalúdicos tal como hidroxyclorequina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), metotrexato (Rheumatrex®), sales de oro tal como tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofin (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytoxan®), clorambucilo (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes "anti-TNF" tal como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), agentes "anti-IL-1" tal como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), anticuerpos tal como rituximab (Rituxan®), agentes "anti-células T" tal como abatacept (Orencia®), agentes "anti-IL-6" tal como tocilizumab (Actemra®).

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar artrosis que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tal como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®) y anticuerpos monoclonales tal como tanezumab.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar lupus eritematoso sistémico que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tal como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolac (Lodine®) y celecoxib, corticosteroides tal como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, y similares, antipalúdicos tal como hidroxyclorequina (Plaquenil®) y cloroquina (Aralen®), ciclofosfamida (Cytoxan®), metotrexato (Rheumatrex®), azatioprina (Imuran®), y anticoagulantes tal como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®).

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, o enfermedad inflamatoria intestinal que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de masalamina (Asacol®), sulfasalazina (Azulfidine®), antidiarreicos tal como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), agentes de unión a ácido biliar tal como colestiramina, alosetron (Lotronex®), lubiproston (Amitiza®), laxantes tal como leche de Magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot®, y anticolinérgicos o antiespasmódicos tal como diciclomina (Bentyl®), terapias anti-TNF, esteroides, y antibióticos tal como Flagyl o ciprofloxacina.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar asma que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Singulair®, agonistas beta-2 tal como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tal como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados tal como prednisona, prednisolona, dipropionato de beclometasona (Beclivent®, Qvar®, y Vanceril®), triamcinolona acetona (Azmactort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmicort®), flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, y Dulera®, cromolin sódico (Intal®), metilxantinas tal como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) y aminofilina, y anticuerpos IgE tal como omalizumab (Xolair®).

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar EPOC que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agonistas beta-2 tal como albuterol (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), levalbuterol (Xopenex®), metaproterenol (Alupent®), acetato de pirbuterol (Maxair®), sulfato de terbutalina (Brethaire®), xinafoato de salmeterol (Serevent®) y formoterol (Foradil®), agentes anticolinérgicos tal como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), metilxantinas tal como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) y aminofilina, corticosteroides inhalados tal como prednisona, prednisolona, dipropionato de beclometasona (Beclivent®, Qvar®, y Vanceril®), triamcinolona acetona (Azmactort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmicort®), flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, y Dulera®.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar una neoplasia maligna hematológica que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización

de hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK, y combinaciones de los mismos.

5 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar un tumor sólido que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización de hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK, y combinaciones de los mismos.

10 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar una neoplasia maligna hematológica que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y un inhibidor de la ruta de señalización de hedgehog (Hh). En algunas formas de realización la neoplasia maligna hematológica es DLBCL (Ramirez *et al* "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), publicado online el 17 de julio).

15 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar linfoma de células B grandes difuso (DLBCL) que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización de hedgehog, y combinaciones de los mismos.

20 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar linfoma múltiple que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de bortezomib (Velcade®), y dexametasona (Decadron®), un inhibidor de la señalización de hedgehog, un inhibidor de BTK, un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK en combinación con lenalidomida (Revlimid®).

25 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y un inhibidor de BTK, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad intestinal inflamatoria, artritis, lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis, purpura trombocitopénica idiopática (ITP), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artrosis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, neuroborreliosis de Lyme, síndrome de Guillain-Barre, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome opsoclono-mioclono, espondilosis anquilosante, síndrome del anticuerpo antifosfolípido, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, gastritis autoinmunitaria, anemia perniciosa, enfermedad celiaca, síndrome de Goodpasture, purpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria templada, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, glomerulonefropatía membranosa, endometriosis, cistitis intersticial, pénfigo vulgar, penfigoide buloso, neuromiotonia, esclerodermia, vulvodinia, una enfermedad hiperproliferativa, rechazo de órganos o tejidos trasplantados, síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA también conocido como VIH), diabetes de tipo 1, enfermedad del injerto contra el huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergias (por ejemplo, alergias a pólenes de plantas, látex, fármacos, alimentos, venenos de insectos, pelo animal, caspa animal, ácaros del polvo o cáliz de cucaracha), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica, y dermatitis atópica, asma, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo a injerto crónico, colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, purpura de Henoch-Schonlein, hepatitis, hidradenitis supurante, nefropatía de inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsillitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis, trastorno proliferativo de células B, por ejemplo, linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma de zona marginal esplénica, mieloma múltiple (también conocido como mieloma de células plasmáticas), linfoma no hodgkiniano, linfoma de Hodgkin, plasmacitoma, linfoma de células B de zona marginal extranodal, linfoma de células B de zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes mediastinal (tímico), linfoma de células B grandes intravascular, linfoma de efusión primario, linfoma/leucemia de Burkitt, o granulomatosis linfomatoide, cáncer de mama, cáncer de próstata, o cáncer de células cebadas (por ejemplo, mastocitoma, leucemia de células cebadas, sarcoma de células cebadas, mastocitosis sistémica), cáncer de huesos, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, enfermedades del hueso y las articulaciones incluyendo, sin limitación, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, osteoporosis, cáncer de huesos, metástasis ósea, un trastorno tromboembólico, (por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión tras angioplastia, restenosis tras angioplastia, reoclusión tras derivación aortocoronaria, restenosis tras derivación aortocoronaria, ictus, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo

arterial periférico, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda), enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemaduras de la piel, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colicistitis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocido como síndrome poliglandular autoinmunitario), alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunitarios, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, artrosis, purpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad degenerativa de las articulaciones, vitiligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Behcet, esclerodermia, micosis fungoides, respuestas inflamatorias agudas (tal como síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión de isquemia/reperfusión), y enfermedad de Graves.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y un inhibidor de PI3K, en donde la enfermedad se selecciona de un cáncer, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno angiogénico, un enfermedad vírica, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno inflamatorio, una enfermedad relacionada con hormonas, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno óseo destructivo, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una afección asociada con muerte celular, agregación de plaquetas inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfocítica crónica (LLC), enfermedad hepática, afecciones inmunitarias patológicas que implican activación de células T, un trastorno cardiovascular, y un trastorno del SNC.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello comprende un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y un inhibidor de PI3K, en donde la enfermedad se selecciona de tumor benigno o maligno, carcinoma o tumor sólido del cerebro, riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales (RCC)), hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, endometrio, cuello uterino, testículos, aparato genitourinario, esófago, laringe, piel, hueso o tiroides, sarcoma, glioblastomas, neuroblastomas, mieloma múltiple o cáncer gastrointestinal, especialmente carcinoma de colon o adenoma colorrectal o un tumor del cuello y la cabeza, una hiperproliferación epidérmica, psoriasis, hiperplasia de próstata, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón no microcítico, linfomas, (incluyendo, por ejemplo, linfoma no hodgkiniano (NHL) y linfoma de Hodgkin (también llamado Hodgkin o enfermedad de Hodgkin)), un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, o una leucemia, enfermedades incluyen síndrome de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos y síndrome de Bannayan-Zonana, o enfermedades en las que la ruta de PI3K/PKB está anormalmente activada, asma de cualquier tipo o génesis incluyendo tanto asma intrínseca (no alérgica) como asma extrínseca (alérgica), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquítica, asma inducida por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana, lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria del adulto/aguda (SDRA), enfermedad pulmonar, de las vías respiratorias o el pulmón obstructiva crónica (COPD, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada con la misma, enfisema, así como exacerbación de hiperreactividad de las vías respiratorias consecuencia de otra terapia con fármacos, en particular otra terapia de fármaco inhalado, bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, pero no limitado a, bronquitis aguda, aráquida, catarral, fibrinosa, crónica o fitinoide, neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional de los pulmones, frecuentemente acompañada por obstrucción de las vías respiratorias, sea crónica o aguda, y ocasionada por inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, síndrome de Loffler, eosinofílico, neumonía, infestación parasítica (en particular metazoos) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo el síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan las vías respiratorias ocasionados por reacción a fármacos, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiformes, esclerodermia, vitiligo, angiitis de hipersensibilidad, urticaria, penfigoide bulloso, lupus eritematoso, pénfigo, epidermólisis bullosa adquirida, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica, y enfermedad inflamatoria en la están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tiene un componente o etología autoinmunitaria, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia de glóbulos rojos pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, celiaquía idiopática, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmunitaria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis de hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica y glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio minal, restenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, ictus isquémico e insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson,

esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, e isquemia cerebral, y enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, neurotoxicidad de glutamato e hipoxia.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método de tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI', y un inhibidor de Bcl-2, en donde la enfermedad es un trastorno inflamatorio, un trastorno autoinmunitario, un trastorno proliferativo, un trastorno endocrino, un trastorno neurológico, o un trastorno asociado con trasplante. En algunas formas de realización, el trastorno es un trastorno proliferativo, lupus o nefritis lúpica. En algunas formas de realización, el trastorno proliferativo es leucemia linfocítica crónica, linfoma de células B grandes difuso, enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, síndrome mielodisplásico, linfoma, una neoplasia hematológica, o un tumor sólido.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona los compuestos o composiciones reivindicados para uso en tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello un compuesto que se une al dominio pseudoquinasa (JH2) de TYK2 y un compuesto que se une al dominio quinasa (JH1) de TYK2. En algunas formas de realización, la enfermedad es un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio, un trastorno proliferativo, un trastorno endocrino, un trastorno neurológico, o un trastorno asociado con trasplante. En algunas formas de realización, el compuesto que se une a JH2 es un compuesto de fórmula I, VIII, o XVI'. Otros compuestos que se unen al dominio JH2 adecuados incluyen los descritos en los documentos WO2014074660A1, WO2014074661A1, WO2015089143A1. Los compuestos que se unen al dominio JH1 adecuados incluyen los descritos en el documento WO2015131080A1.

Los compuestos y composiciones según la presente invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio, un trastorno proliferativo, un trastorno endocrino, un trastorno neurológico, o un trastorno asociado con trasplante. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, la edad, y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención preferiblemente se formulan en forma posológica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosis. La expresión "forma posológica unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el paciente que se va a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención lo decidirá el médico en el ámbito de juicio médico razonable. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, ruta de administración, y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y los más preferiblemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), yugal, como un spray oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se trata. En ciertas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen, pero no están limitadas a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tal como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, y ésteres de ácido graso de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tal como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución e Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, aceites no volátiles, estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este fin cualquier aceite no volátil blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tal como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o por la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de un compuesto administrado por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleaginoso. Las formas de depósito inyectables se hacen formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tal como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la proporción de compuesto respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del compuesto se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhidridos). Las formulaciones inyectables en depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o soportes no irritantes adecuados tal como manteca de cacao, polietilenglicol, o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el principio activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el principio activo se mezcla con al menos un excipiente o soporte inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes disgregantes tal como agar-agar, carbonato de calcio, fécula de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes de retraso de solución tal como parafina, f) aceleradores de absorción tal como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humidificadores tal como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tal como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tal como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras usando tales excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y carcasas tal como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el/los principio(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones que embeben que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras usando tales excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes indicados anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y carcasas tal como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales diferentes de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de compresión y otras ayudas de compresión tal como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponantes. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el/los principio(s) activo(s) solo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Los ejemplos de composiciones que embeben que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, espráis, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un soporte farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se pueda requerir. También se contempla que la formulación oftálmica, gotas óticas, y gotas oculares están dentro del ámbito de esta invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas farmacéuticas se pueden hacer disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede

controlar proporcionando una membrana que controla la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

5 Según una forma de realización, la invención se refiere a un método de inhibir actividad proteína quinasa en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

10 Según otra forma de realización, la invención se refiere a un método de inhibir la actividad de TYK2, o un mutante de la misma en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a un método de inhibir irreversiblemente la actividad de TYK2, o un mutante de la misma en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de esta invención, o una composición que comprende dicho compuesto.

15 En otra forma de realización, la invención proporciona los compuestos reivindicados de composiciones en un método de inhibir selectivamente TYK2 sobre una o más de JAK1, JAK2, y JAK3. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es más de 2 veces selectivo sobre JAK1/2/3. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es más de 5 veces selectivo sobre JAK1/2/3. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es más de 10 veces selectivo sobre JAK1/2/3. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es más de 50 veces selectivo sobre JAK1/2/3. En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención es más de 100 veces selectivo sobre JAK1/2/3.

20 El término “muestra biológica”, como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

30 La inhibición de la actividad de TYK2 (o un mutante de la misma) en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que conoce un experto en la materia. Los ejemplos de tales fines incluyen, pero no están limitados a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas, y ensayos biológicos.

Otra forma de realización de la presente divulgación se refiere a un método de inhibir actividad de proteína quinasa en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente divulgación, o una composición que comprende dicho compuesto.

35 Según la reivindicación 9, la invención se refiere a compuestos y composiciones como se reivindican para uso en un método de inhibir la actividad de TYK2, o un mutante de la misma, en un paciente que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. Según ciertas formas de realización, la invención se refiere al uso de dichos compuestos o composiciones en inhibir de forma reversible o irreversible una o más de la actividad de TYK2, o un mutante de la misma, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición que comprende dicho compuesto. En otras formas de realización, la presente invención proporciona compuestos y composiciones como se reivindican para uso en un método de tratar un trastorno mediado por TYK2, o un mutante de la misma, en un paciente en necesidad de ello, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales trastornos se describen en detalle en el presente documento.

50 Dependiendo de la afección, o enfermedad, particular que se va a tratar, también pueden estar presentes agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar esa afección, en las composiciones de esta invención. Como se usa en el presente documento, agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar esa afección, o enfermedad, se conocen como “apropiados para la enfermedad, o afección, que se trata”.

55 Un compuesto de la presente invención también se puede usar para ventaja en combinación con otros compuestos terapéuticos. En algunas formas de realización, los otros compuestos terapéuticos con compuesto antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que se dirigen/disminuyen una actividad proteína o lípido quinasa y más compuestos antiangiogénicos; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; bisfosfonatos; modificadores de respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasas; inhibidores del proteasoma; compuestos usados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas; compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tal como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso

- quinesina, tal como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tal como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina. El término “inhibidor de aromatasas” como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógenos, por ejemplo, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no está limitado a, esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. Exemestano se comercializa bajo el nombre comercial Aromasin™. Formestano se comercializa bajo el nombre comercial Lentaron™. Fadrozol se comercializa bajo el nombre comercial Afema™. Anastrozol se comercializa bajo el nombre comercial Arimidex™. Letrozol se comercializa bajo los nombres comerciales Femara™ o Femar™. Aminoglutetimida se comercializa bajo el nombre comercial Orimeten™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasas es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de hormonas, tal como tumores de mama.
- El término “antiestrógeno” como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos a nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no está limitado a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. Tamoxifeno se comercializa bajo el nombre comercial Novaldex™. Clorhidrato de raloxifeno se comercializa bajo el nombre comercial Evista™. Fulvestrant se puede administrar bajo el nombre comercial Faslodex™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un antiestrógeno es particularmente útil para el tratamiento de tumores positivos para receptores de estrógeno, tal como tumores de mama.
- El término “anti-andrógeno” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de hormonas andrógenas e incluyen, pero no está limitado a, bicalutamida (Casodex™).
- El término “agonista de gonadotropina” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. Se puede administrar goserelina bajo el nombre comercial Zoladex™.
- El término “inhibidor de topoisomerasa I” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, topotecano, gimatecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos 9-nitrocampotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148. Se puede administrar irinotecano, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo el nombre comercial Camptosar™. Topotecano se comercializa bajo el nombre comercial Hycamptin™.
- El término “inhibidor de topoisomerasa II” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, las antraciclinas tal como doxorubicina (incluyendo la formulación liposómica, tal como Caelyx™), daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorrubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. Etopósido se comercializa bajo el nombre comercial Etopophos™. Tenipósido se comercializa bajo el nombre comercial VM 26-Bristol. Doxorubicina se comercializa bajo el nombre comercial Acriblastin™ o Adriamycin™. Epirubicina se comercializa bajo el nombre comercial Farmorubicin™. Idarrubicina se comercializa bajo el nombre comercial Zavedos™. Mitoxantrona se comercializa bajo el nombre comercial Novantron.
- El término “agente activo de microtúbulos” se refiere a compuestos que estabilizan microtúbulos, que desestabilizan microtúbulos e inhibidores de la polimerización de microtúbulos incluyendo, pero no limitados a, taxanos, tal como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, tal como vinblastina o sulfato de vinblastina, vincristina o sulfato de vincristina, y vinorelbina; discodermólidos; colchicina y epotilonas y derivados de los mismos. Paclitaxel se comercializa bajo el nombre comercial Taxol™. Docetaxel se comercializa bajo el nombre comercial Taxotere™. Sulfato de vinblastina se comercializa bajo el nombre comercial Vinblastin R.P™. Sulfato de vincristina se comercializa bajo el nombre comercial Farmistin™.
- El término “agente alquilante” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). Ciclofosfamida se comercializa bajo el nombre comercial Cyclostin™. Ifosfamida se comercializa bajo el nombre comercial Holoxan™.
- El término “inhibidores de histona desacetilasa” o “inhibidores de HDAC” se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen actividad antiproliferativa. Esto incluye, pero no está limitado a, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA).
- El término “antimetabolito antineoplásico” incluye, pero no está limitado a, 5-fluorouracilo, o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos que desmetilan ADN, tal como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato, y edatrexato y antagonistas de ácido fólico tal como pemetrexed. Capecitabina se comercializa bajo el nombre comercial Xeloda™. Gemcitabina se comercializa bajo el nombre comercial Gemzar™.
- El término “compuesto de platino” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino. Carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo el nombre comercial Carboplat™. Oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma que se comercializa, por ejemplo, bajo el nombre comercial Eloxatin™.

El término “compuestos que se dirigen/disminuyen una actividad proteínica o lípido quinasa; o una actividad proteínica o lípido fosfatasa; o compuestos anti-angiogénicos adicionales” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, inhibidores de proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de lípido quinasa, tal como a) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, tal como un derivado N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento de tipo insulínico I (IGF-IR), tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad del receptor de IGF-I, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento; d) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa Trk, o inhibidores de efrina B4; e) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa Axl; f) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina quinasa Ret; g) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina quinasa Kit/SCFR, tal como imatinib; h) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores tirosina quinasa C-kit, que son parte de la familia de PDGFR, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor de c-Kit, tal como imatinib; i) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, quinasa BCR-Abl) y mutantes, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica tal como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); j) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de miembros de la familia de la proteína quinasa C (PKC) y Raf de serina/treonina quinasas, miembros de la familia MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, BTK y TEC, y/o miembros de familia de quinasas dependientes de ciclina (CDK) incluyendo derivados de estaurosporina, tal como midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina, ilmofofina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina; FTIs; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de PI3K) o AT7519 (inhibidor de CDK); k) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína tirosina quinasa, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteína tirosina quinasa incluyen mesilato de imatinib (Gleevec™) o tirfostina tal como Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44 enantiómero (+); Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 y adafostina (éster adamantilo del ácido 4-[[2,5-dihidroxifenil]metil]amino}-benzoico; NSC 680410, adafostina); l) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR₁ ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros) y sus mutantes, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia de receptores tirosina quinasa de EGF, tal como receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4 o se unen a EGF o ligandos relacionados con EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; trastuzumab (Herceptin™), cetuximab (Erbix™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y derivados de 7H-pirrol-2,3-dipirimidina; m) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tal como compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de c-Met, especialmente compuestos que inhiben la actividad quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o se unen a HGF, n) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad quinasa de uno o más miembros de la familia JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 y/o pan-JAK), incluyendo, pero no limitado a PRT-062070, SB-1578, baricitinib, pacritinib, momelotinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348, tofacitinib, y ruxolitinib; o) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad quinasa de PI3 quinasa (PI3K) incluyendo, pero no limitado a ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765, e idelalisib; y; y q) compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben los efectos de señalización de las rutas de la proteína hedgehog (Hh) o el receptor smoothened (SMO), incluyendo, pero no limitado a ciclopamina, vismodegib, itraconazol, erismodegib, e IPI-926 (saridegib).

El término “inhibidor de PI3K” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a compuestos que tienen actividad inhibidora contra una o más enzimas en la familia de fosfatidilinositol-3-quinasa, incluyendo, pero no limitado a PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101, y p87. Los ejemplos de inhibidores de PI3K útiles en esta invención incluyen, pero no están limitados a ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, buparlisib, pictrelisib, PF-4691502, BYL-719, dactolisib, XL-147, XL-765, e idelalisib.

El término “inhibidor de BTK” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa de Bruton (BTK) incluyendo, pero no limitados a AVL-292 e ibrutinib.

El término “inhibidor de SYK” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa de bazo (SYK) incluyendo, pero no limitados a, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607, y fostamatinib.

5 El término “inhibidor de Bcl-2” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a compuestos que tienen actividad inhibidora contra proteína de linfoma de células B 2 (Bcl-2) incluyendo, pero no limitado a, ABT-199, ABT-731, ABT-737, apogospol, inhibidores pan-Bcl-2 de Ascenta, curcumina (y análogos de la misma), inhibidores
10 duales Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (y análogos del mismo; véase el documento WO2008118802), navitoclax (y análogos del mismo, véase el documento US7390799), NH-1 (Shenyng Pharmaceutical University), obatoclax (y análogos del mismo, véase el documento WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), compuestos de la serie TW (Univ. de Michigan), y venetoclax. En algunas formas de realización el inhibidor de Bcl-2 es un terapéutico de molécula pequeña. En algunas formas de realización el inhibidor de Bcl-2 es un peptidomimético.

15 Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de BTK, y afecciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2008039218 y WO2011090760.

Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de SYK, y afecciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2003063794, WO2005007623, y
20 WO2006078846.

Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de PI3K, y afecciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806,
25 WO2005113554, y WO2007044729.

Ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de JAK, y afecciones tratables por tales compuestos en combinación con compuestos de esta invención se pueden encontrar en los documentos WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246, y WO2007070514.
30

Compuestos anti-angiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de proteína o lípido quinasa, por ejemplo, talidomida (Thalomid™) y TNP-470.

35 Los ejemplos de inhibidores del proteasoma útiles para uso en combinación con compuestos de la invención incluyen, pero no están limitados a bortezomib, disulfiram, epigallocatequina-3-galato (EGCG), salinosporamida A, carfilzomib, ONX-0912, CEP-18770, y MLN9708.

Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, tal como ácido ocadaico o un derivado del mismo.
40

Los compuestos que inducen procesos de diferenciación celular incluyen, pero no están limitados a, ácido retinoico, α -, γ - o δ -tocoferol, o α -, γ - o δ -tocotrienol.

45 El término inhibidor de ciclooxigenasa como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético 5-alquil sustituido y derivados, tal como celecoxib (Celebrex™), rofecoxib (Vioxx™), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, tal como ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil acético, lumiracoxib.

50 El término “bisfosfonatos” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a ácido etridrónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico y zoledrónico. El ácido etridrónico está comercializado bajo el nombre comercial Didronel™. El ácido clodrónico está comercializado bajo el nombre comercial Bonefos™. El ácido tiludrónico está comercializado bajo el nombre comercial Skelid™. El ácido pamidrónico está comercializado bajo el nombre comercial Aredia™. El ácido alendrónico está comercializado bajo el nombre comercial Fosamax™. El ácido ibandrónico está comercializado bajo el nombre comercial Bondranat™. El ácido risedrónico está comercializado bajo el nombre comercial Actonel™. El ácido zoledrónico está comercializado bajo el nombre comercial Zometa™. El término “inhibidores de mTOR” se refiere a compuestos que inhiben la diana de mamífero de rapamicina (mTOR) y que poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.
55

60 El término “inhibidor de heparanasa” como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la degradación de sulfato de heparina. El término incluye, pero no está limitado a, PI-88. El término “modificador de respuesta biológica” como se usa en el presente documento se refiere a una linfoquina o interferones.
65

El término “inhibidor de isoformas oncogénicas de Ras”, tal como H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad oncogénica de Ras; por ejemplo, un “inhibidor de farnesil transferasa” tal como L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra™). El término “inhibidor de telomerasa” como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa son especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, tal como telomestatina.

El término “inhibidor de metionina aminopeptidasa” como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de metionina aminopeptidasa incluyen, pero no están limitados a, bengamida o un derivado de la misma.

El término “inhibidor del proteasoma” como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, pero no están limitados a, Bortezomib (Velcade™) y MLN 341.

El término “inhibidor de metaloproteinasa de matriz” o (“inhibidor de MMP”) como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, inhibidor peptidomimético hidroxamato batimastat y su análogo oralmente disponible marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

El término “compuestos usados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, inhibidores de tirosinas quinasas de tipo FMS, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores tirosinas quinasas de tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-β-D-arabinofuransilicitosina (ara-c) y bisulfano; e inhibidores de ALK, que son compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la quinasa de linfoma anaplásico, e inhibidores de Bcl-2.

Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de receptores tirosinas quinasas de tipo FMS (Flt-3R) son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben miembros de la familia del receptor quinasa Flt-3, tal como PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

El término “inhibidores de HSP90” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; degradando, dirigiéndose, disminuyendo o inhibiendo las proteínas clientes de HSP90 a través de la ruta de ubiquitina del proteasoma. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90 tal como, 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de HDAC.

El término “anticuerpos antiproliferativos” como se usa en el presente documento incluye, pero no está limitado a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Mediante anticuerpos se quiere decir anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multispecíficos formados de al menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que muestren la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (LMA), se pueden usar compuestos de la presente invención en combinación con terapias de leucemia estándar, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de LMA. En particular, se pueden administrar compuestos de la presente invención en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles en el tratamiento de LMA, tal como daunorrubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarrubicina, carboplatino y PKC412. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuestos y composiciones como se reivindican para uso en un método de tratar LMA asociada con una mutación ITD y/o D835Y, que comprende administrar un compuesto de la presente invención junto con uno o más inhibidores de FLT3. En algunas formas de realización, los inhibidores de FLT3 se seleccionan de quizartinib (AC220), un derivado de estaurosporina (por ejemplo, midostaurina o lestaurtinib), sorafenib, tandutinib, LY-2401401, LS-104, EB-10, famitinib, NOV-110302, NMS-P948, AST-487, G-749, SB-1317, S-209, SC-110219, AKN-028, fedratinib, tozasertib, y sunitinib. En algunas formas de realización, los inhibidores de FLT3 se seleccionan de quizartinib, midostaurina, lestaurtinib, sorafenib, y sunitinib.

Otros compuestos antileucémicos incluyen, por ejemplo, Ara-C, un análogo de pirimidina que es el derivado 2'-alfa-hidroxi ribosa (arabinósido) de desoxicitidina. También se incluye el análogo de purina hipoxantina, 6-mercaptapurina (6-MP) y fludabarina fosfato. Los compuestos que se dirigen, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) tal como butirato de sodio y ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA) inhiben la actividad de las enzimas conocidas como histona desacetilasas. Los inhibidores específicos de HDAC incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), Tricostatina A y compuestos divulgados en el documento US 6.552.065 incluyendo, pero no limitado a N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxietil){2-(1H-indol-3-il)etil]-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, especialmente la sal lactato. Antagonistas del receptor de somatostatina como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen, tratan o inhiben el receptor de somatostatina, tal como octreótido, y SOM230. Los enfoques que dañan las células tumorales se refieren a enfoques tales como radiación ionizante. El término "radiación ionizante" al que se hace referencia anteriormente y después en el presente documento significa radiación ionizante que se produce como rayos electromagnéticos (tal como rayos X y rayos gamma) o partículas (tal como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no está limitada a, terapia de radiación y se conoce en la técnica. Véase, Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4ª Edición, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

También se incluyen aglutinantes de EDG e inhibidores de ribonucleótido reductasa. El término "aglutinantes de EDG" como se usa en el presente documento se refiere a una clase de inmunosupresores que modula la recirculación de linfocitos, tal como FTY720. El término "inhibidores de ribonucleótido reductasa" se refiere a análogos de nucleósidos de pirimidina o purina incluyendo, pero no limitados a, fludarabina y/o citosina arabinósido (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluorouracilo, cladribina, 6-mercaptopurina (especialmente en combinación con ara-C contra LLA), y/o pentostatina. Los inhibidores de ribonucleótido reductasa son especialmente hidroxiurea o derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona.

También se incluyen en particular esos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF tal como 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, succinato de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina; Angiostatin™; Endostatin™; amidas del ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos anti-receptor de VEGF, tal como rhuMAb y RHUFAb, aptámero de VEGF tal como Macugon; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 VEGFR-2, Angiozyme (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

Terapia fotodinámica como se usa en el presente documento se refiere a terapia que usa ciertas sustancias químicas conocidas como compuestos fotosensibilizadores para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluye el tratamiento con compuestos tal como Visudyne™ y porfímero sódico.

Esteroides angiostáticos como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que bloquean o inhiben la angiogénesis, tal como, por ejemplo, anecortavo, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

Implantes que contienen corticosteroides se refiere a compuestos, tal como fluocinolona y dexametasona.

Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, pero no están limitados a, alcaloides vegetales, compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de respuesta biológica, preferiblemente linfoquinas o interferones; oligonucleótidos antisentido o derivados de oligonucleótidos; ARNhc o ARNip; o compuestos miscelánea o compuestos con otros mecanismos de acción desconocidos.

Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos coterapéuticos para uso en combinación con otros fármacos tal como fármacos antiinflamatorios, broncodilatadores o antihistamínicos, en particular en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias obstructivas o inflamatorias tal como las mencionadas anteriormente en el presente documento, por ejemplo, potenciadores de actividad terapéutica de tales fármacos o como un medio de reducir la dosis requerida o los potenciales efectos secundarios de tales fármacos. Un compuesto de la invención se puede mezclar con el otro fármaco en una composición farmacéutica fija o se puede administrar por separado, antes, simultáneamente con o después del otro fármaco. Según esto, la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se ha descrito anteriormente en el presente documento con un fármaco antiinflamatorio, broncodilatador, antihistamínico o antitusivo, dicho compuesto de la invención y dicho fármaco están en la misma o diferente composición farmacéutica.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticoesteroides tal como budesonida, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona; agonistas del receptor de glucocorticoide no esteroideos; antagonistas de LTB4 tal como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; antagonistas de LTD4 tal como montelukast y zafirlukast; inhibidores de PDE4 tal como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofyline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/IJM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); agonistas de A2a; antagonistas de A2b; y agonistas de beta-2 adrenoceptor tal como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol, y especialmente, formoterol y ales farmacéuticamente aceptables del mismo. Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen compuestos anticolinérgicos o antimuscarínicos, en particular bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, sales de tiotropio y CHF 4226 (Chiesi), y glicopirrolato.

Los fármacos antihistamínicos adecuados incluyen clorhidrato de ceititina, paracetamol, fumarato de clemastina, prometacina, loratidina, desloratidina, difenilhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y terfenadina.

5 Otras combinaciones útiles de compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios son esas con antagonistas de receptores de quimioquinas, por ejemplo, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 y CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, en particular antagonistas de CCR-5 tal como los antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D, y antagonistas de Takeda tal como as cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzo-ciclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahydro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770).

10 La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, patentes internacionales (por ejemplo, IMS World Publications).

15 Un compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación. En ciertas formas de realización, un compuesto proporcionado se usa como un radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que muestran mala sensibilidad a radioterapia.

20 Un compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticos, posible terapia de combinación que toma la forma de combinaciones fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más otros compuestos terapéuticos que se dan gradualmente o se dan independientemente entre sí, o la administración combinada de combinaciones fijas de uno o más otros compuestos terapéuticos. Un compuesto de la presente invención se puede administrar además de o adicionalmente especialmente para terapia tumoral en combinación con quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, fototerapia, intervención quirúrgica, o una combinación de estas. La terapia a largo plazo es igualmente posible como lo es la terapia adyuvante en el contexto de otras estrategias de tratamiento, como se describe anteriormente. Otros posibles tratamientos son terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión tumoral, o incluso terapia quimiopreventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

25 Esos agentes adicionales se pueden administrar por separado de una composición que contiene un compuesto inventivo, como parte de una pauta de dosis múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una única forma farmacéutica, mezclados con un compuesto de esta invención en una única composición. Si se administra como parte de una pauta de dosis múltiple, los dos agentes activos se pueden suministrar simultáneamente, secuencialmente o en un periodo de tiempo uno del otro normalmente a las cinco horas uno del otro.

30 Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refiere a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos según esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico simultáneamente o secuencialmente en forma farmacéuticas unitarias separadas o juntos en una única forma farmacéutica. Según esto, la presente invención, proporciona una única forma farmacéutica unitaria que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional, y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 La cantidad de tanto un compuesto inventivo como un agente terapéutico adicional (en esas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se ha descrito anteriormente) que se puede combinar con los materiales soporte para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención se deben formular de modo que se pueda administrar una dosis de entre 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto inventivo.

40 En esas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención puede actuar sinérgicamente. Por tanto, la cantidad del agente terapéutico adicional en tales composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que solo utiliza ese agente terapéutico. En tales composiciones se puede administrar una dosis de entre 0,01-1.000 µg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

45 La cantidad del agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad del agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente divulgadas variará desde aproximadamente el 50% al 100% de la cantidad normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente terapéuticamente activo.

50 Los compuestos de esta invención, o composiciones farmacéuticas de los mismos, también se pueden incorporar a composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la restenosis (re-estrechamiento de la pared del vaso tras una lesión). Sin embargo, pacientes que usan endoprótesis

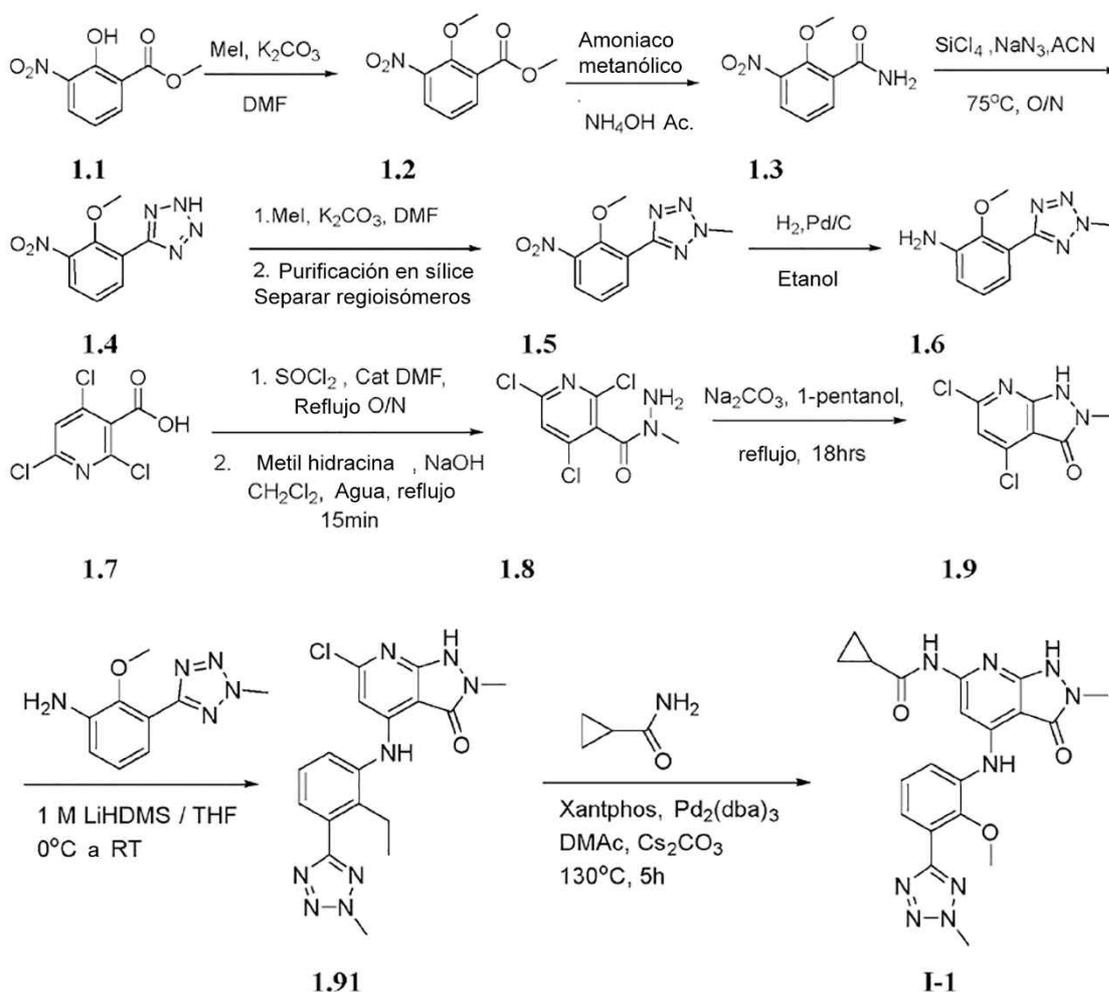
vasculares u otros dispositivos implantables tienen riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos indeseados se pueden prevenir o mitigar por pre-recubrimiento del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasa. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de esta invención son otra forma de realización de la presente invención.

5

Ejemplificación

Como se representa en los ejemplos siguientes, en ciertas formas de realización ejemplares, los compuestos se preparan según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos que conoce el experto en la materia, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento. Los ejemplos que muestran compuestos que no están dentro del ámbito de las reivindicaciones son ejemplos de referencia.

15 Ejemplo 1. Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-1



20

Síntesis del compuesto 1.2. A una solución de **1.1** (50 g, 253,6 mmol, 1,0 eq) en DMF (500 ml) se añadió K_2CO_3 (70 g, 507,6 mmol, 2,0 eq) a 0°C y se agitó durante 15 min. A la suspensión se añadió MeI (72 g, 507,6 mmol, 2,0 eq) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo-agua. El producto precipitado se filtró, secó para proporcionar **1.2** (50,0 g, 93,0%). MS(ES): m/z 212,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Síntesis del compuesto 1.3. A **1.2** (50,0 g, 236,7 mmol, 1,0 eq) se añadió $\text{NH}_4\text{OH ac.}$ (300 ml) seguido por NH_3 metanólico (1600 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua fría en hielo. El precipitado se secó para proporcionar **1.3** (45,0 g, 96,0%) MS(ES): m/z 197,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

Síntesis del compuesto 1.4. A una suspensión de NaN_3 (21,8 g, 336 mmol, 3,0 eq) en acetonitrilo (220 ml) se añadió SiCl_4 (28,6 g, 168 mmol, 1,5 eq). A la suspensión agitada se añadió el compuesto **1.3** (22,0 g, 112 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. El sólido precipitado se filtró para dar **1.4** (18,0 g, 72,5%) MS(ES): m/z 222,2 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 1.5. A una solución agitada de **1.4** (15,0 g, 67,8 mmol, 1,0 eq) en DMF (150 ml) se añadió K_2CO_3 (23,4 g, 169,7 mmol, 2,5 eq) a 0°C. A esto se añadió MeI (19,1 g, 135,7 mmol, 2,0 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla se transfirió a agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida a presión para obtener material crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el regioisómero deseado **1.5** (10,0 g, 62,7%) MS(ES): m/z 236,2 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 1.6. A una solución de **1.5** (10,0 g, 42,5 mmol, 1,0 eq) en MeOH (100 ml), se añadió Pd/C al 10% (2,0 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.6** (5,3 g, 60,7%) MS(ES): m/z 206,3 [M+H]⁺.

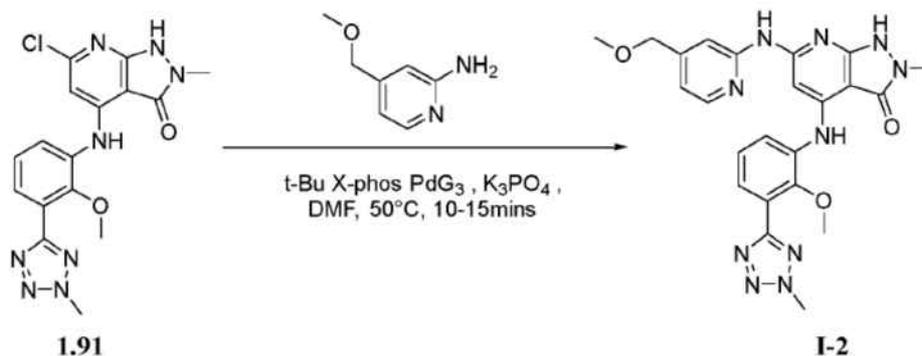
Síntesis del compuesto 1.8. A **1.7** (1,0 g, 4,42 mmol, 1,0 eq) se añadió SOCl_2 (5,0 ml) seguido por DMF (catalítico) y se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de acilo. Se disolvió metil hidracina (0,20 g, 42,5 mmol, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 (20,0 ml) seguido por adición de solución de NaOH (0,72 g, 177 mmol, 4,0 eq) en agua (5,0 ml). A la solución se añadió la solución previamente hecha de cloruro de acilo en CH_2Cl_2 (20,0 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida a presión para obtener crudo que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **1.8** (1,1 g, 97,0%) MS(ES): m/z 255,5 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 1.9. A una suspensión de **1.8** (1,0 g, 3,93 mmol, 1,0 eq) en 1-pentanol (15,0 ml) se añadió Na_2CO_3 (0,49 g, 3,93 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH = 6,0 usando HCl 1 N. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar **1.9** (0,15 g, 17,5%) MS(ES): m/z 219,2 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 1.91. A una solución de **1.9** (0,1 g, 0,45 mmol, 1,0 eq) y **1.6** (0,188 g, 0,917 mmol, 2,0 eq) en THF (2,0 ml) se añadió solución 1,0 M de LHMDS (1,6 ml, 1,57 mmol, 3,5 eq) en tetrahidrofurano a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl 1,0 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida a presión para obtener **1.91** puro (0,1 g, 56,37%) MS(ES): m/z 387,9 [M+H]⁺.

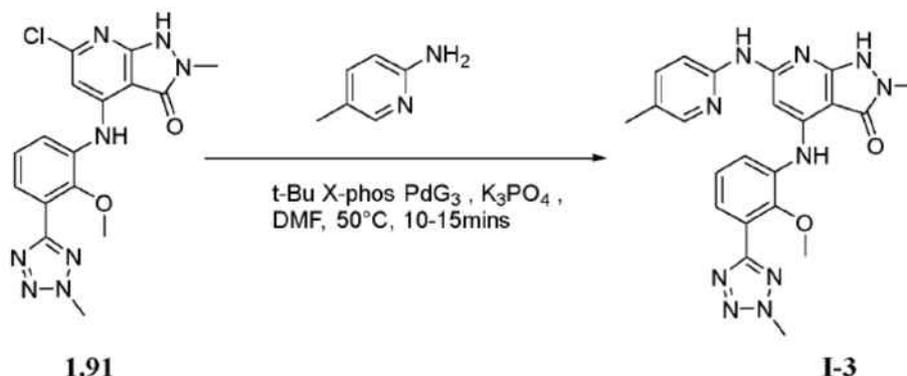
Síntesis del compuesto I-1. A **1.91** (0,020 g, 0,051 mmol, 1,0 eq) en DMA (0,5 ml) se añadió ciclopropanocarboxamida (0,05 g, 0,062 mmol, 1,2 eq), Cs_2CO_3 (0,033 g, 0,102 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,005 g, 0,005 mmol, 0,1 eq) y Xantphos (0,006 g, 0,01 mmol, 0,2 eq). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La reacción se calentó después a 130°C durante 5 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (1 ml) y se pasó a través de una columna de tapón de sílice usando metanol al 10% en CH_2Cl_2 como eluyente. Las fracciones obtenidas se combinaron y concentraron a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para obtener **I-1** (0,005 g, 22,2%) MS(ES): m/z 436,6 [M+H]⁺; ¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, 1H), 7,67-7,66 (d, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,13-1,12 (m, 2H), 0,91-0,90 (m, 2H).

Ejemplo 2. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-6-((4-(metoximetil)piridin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-2



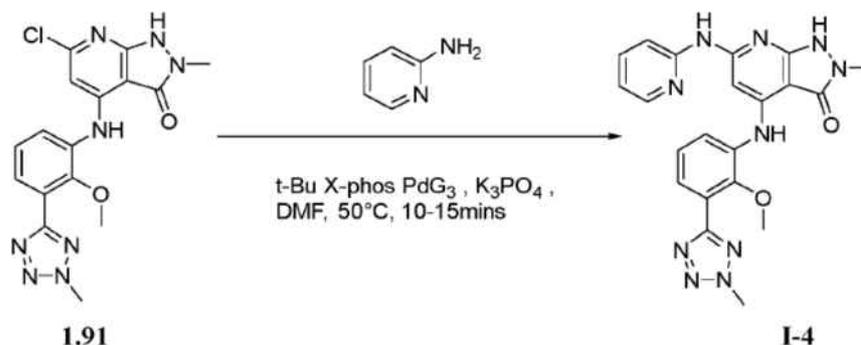
Al compuesto **1.91** (0,040 g, 0,103 mmol, 1,0 eq) en DMF (1,0 ml) se añadió 4-(metoximetil)piridin-2-amina (0,021 g, 0,155 mmol, 1,5 eq) y K_3PO_4 (0,043 g, 0,206 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadió metanosulfonato de [(2-di-tert-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,008 g, 0,01 mmol, 0,1 eq). La suspensión se desgasificó durante cinco minutos adicionales. La reacción se agitó a 50°C durante 15 min. Después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (1,0 ml) y se pasó a través de una columna de tapón de sílice usando metanol al 8% en CH_2Cl_2 como eluyente. Las fracciones obtenidas se combinaron y concentraron a presión reducida para obtener material crudo que se purificó por HPLC de fase inversa para obtener **I-2** (0,008 g, 15,84%) MS(ES): m/z 489,75 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9,27 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, 1H), 7,70-7,68 (d, 1H), 7,41-7,39 (d, 1H), 7,11-7,08 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,89-6,88 (d, 1H), 4,43 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,43 (s, 3H).

Ejemplo 3. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-3



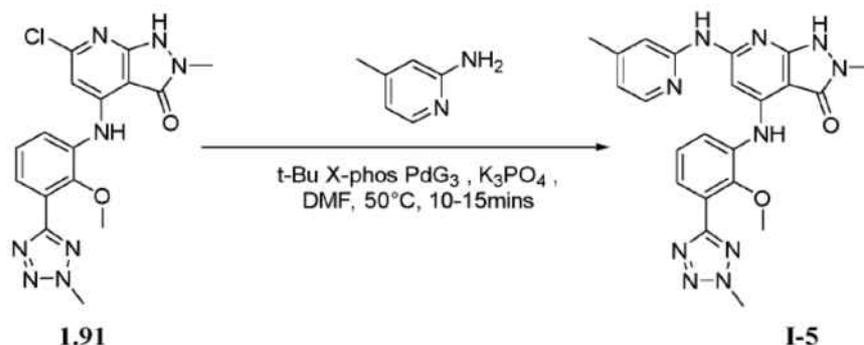
El compuesto **I-3** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 5-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. MS(ES): m/z 459,64 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): 10,68 (s,2H), 9,76 (s,1H), 8,93 (s,1H), 8,11 (s,1H), 7,79-7,77 (d,1H), 7,65-7,57 (m,2H), 7,42-7,38 (m,1H), 7,2 (s,1H), 4,47 (s,3H), 3,79 (s,3H), 3,29 (s,3H), 2,24 (s,3H).

Ejemplo 4. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-6-(piridin-2-ilamino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-4



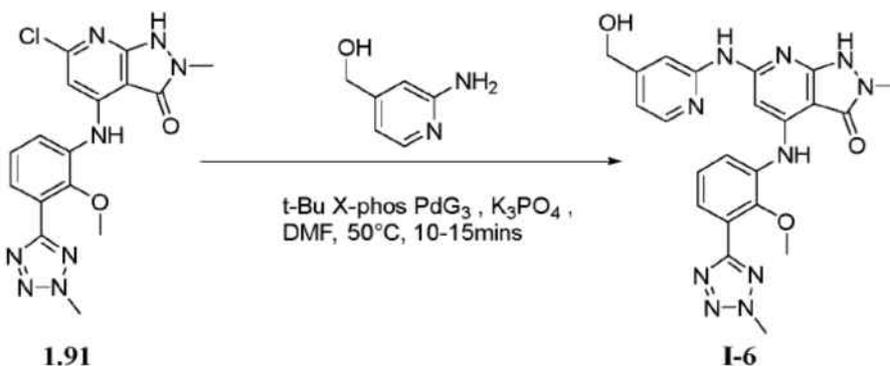
El compuesto **I-4** se preparó a partir del compuesto **1.91** y piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. MS(ES): m/z 445,68 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,97 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,27-8,26 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80-7,78 (d, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,65-7,63 (d, 1H), 7,42-7,38 (t, 1H), 6,97-6,94 (t, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

5 **Ejemplo 5. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol)-5-il)fenil)amino)-2-metil-6-((4-metilpiridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-5**



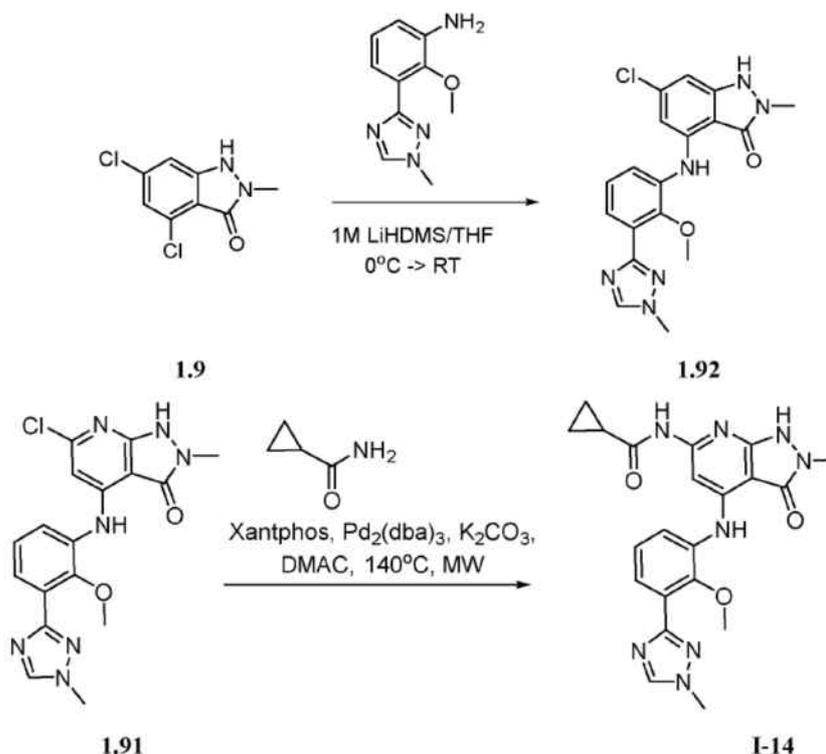
10 El compuesto **I-5** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 4-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. MS(ES): m/z 459,7 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,98 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14-8,13 (d, 1H), 7,79-7,77 (d, 1H), 7,65-7,63 (d, 1H), 7,42-7,38 (t, 1H), 6,82-6,81 (d, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

15 **Ejemplo 6. Síntesis de 6-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol)-5-il)fenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-6**



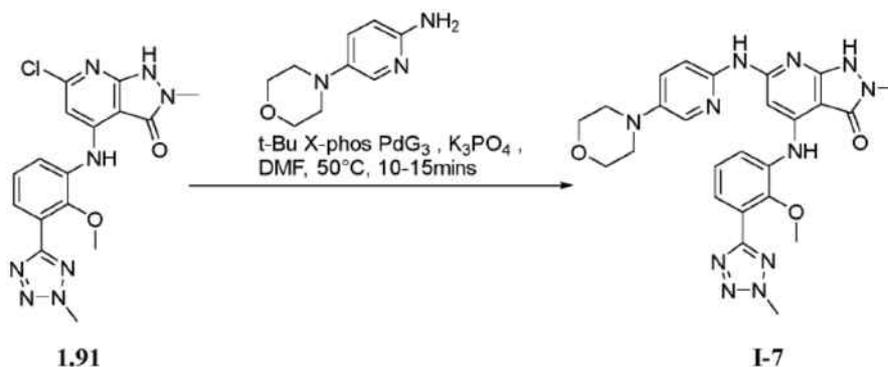
20 El compuesto **I-6** se preparó a partir del compuesto **1.91** y (2-aminopiridin-4-il)metanol usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2. MS(ES): m/z 475,58 [M+H]⁺; ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,01 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,20-8,19 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, 1H), 7,66-7,64 (d, 1H), 7,42-7,38 (t, 1H), 6,92-6,90 (d, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

25 **Ejemplo 7. Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol)-5-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-14**



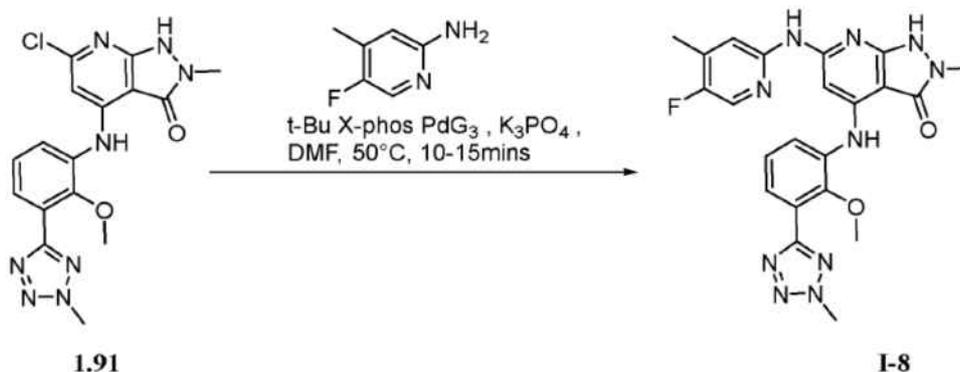
El compuesto **1.92** se preparó según el procedimiento usado para **1.91**. El compuesto **I-14** se preparó a partir del compuesto **1.91** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 22,2%).
 5 MS(ES): m/z 436,6 [M+H]⁺; pureza por LCMS: 96%, pureza por HPLC: 91%, ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,92 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, J=8Hz, 1H), 7,67-7,66 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 4,45 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,13-1,12 (m, 2H), 0,91-0,90 (m, 2H).

Ejemplo 13. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-6-((5-morfolinopiridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-7



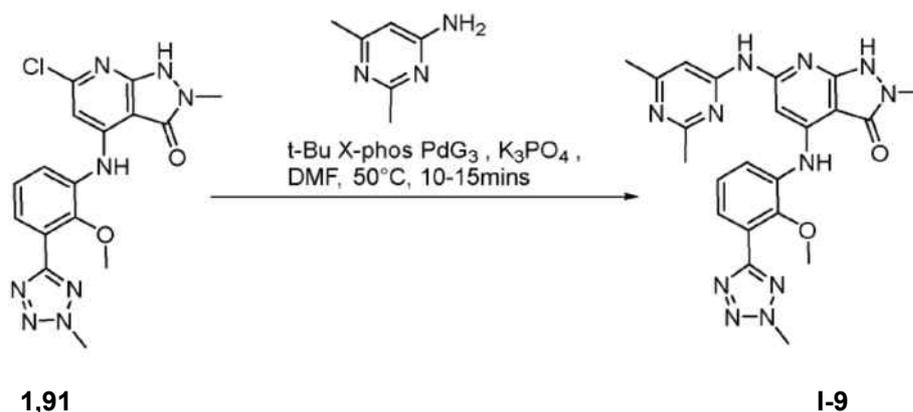
El compuesto **I-7** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 5-morfolinopiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 8,76%). MS(ES): m/z 530,81 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,59%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,79-9,75 (bs, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, J=8Hz, 1H), 7,64-7,63 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 3H), 4,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77-3,74 (t, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,10-3,08 (t, 4H).

Ejemplo 14. Síntesis de 6-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)amino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-8



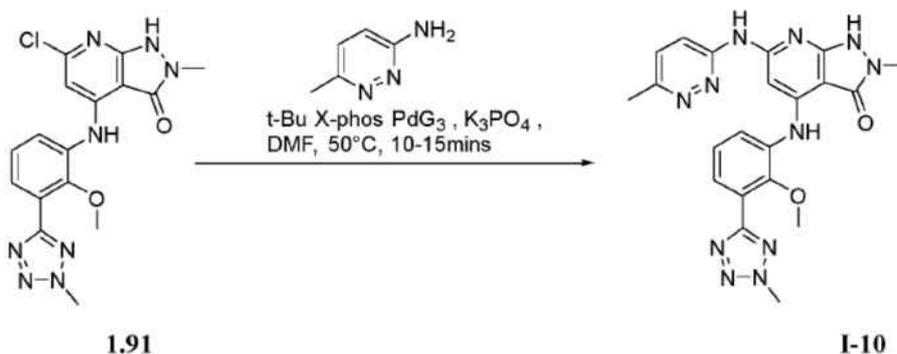
El compuesto **I-8** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 16,24%). MS(ES): m/z 477,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza por LCMS: 99,71%, pureza por HPLC: 99,14%, ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,87 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7,64-7,62 (d, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 7,42-7,38 (t, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 15. Síntesis de 6-((2,6-dimetilpiridin-4-il)amino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-9



El compuesto **I-9** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 2,6-dimetilpiridin-4-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 11,98%). MS(ES): m/z 474,58 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza por LCMS: 99,76%, pureza por HPLC: 96,42%, ^1H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,34-8,29 (bs, 2H), 7,86-7,84 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H), 7,73-7,71 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7,41-7,37 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,48 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

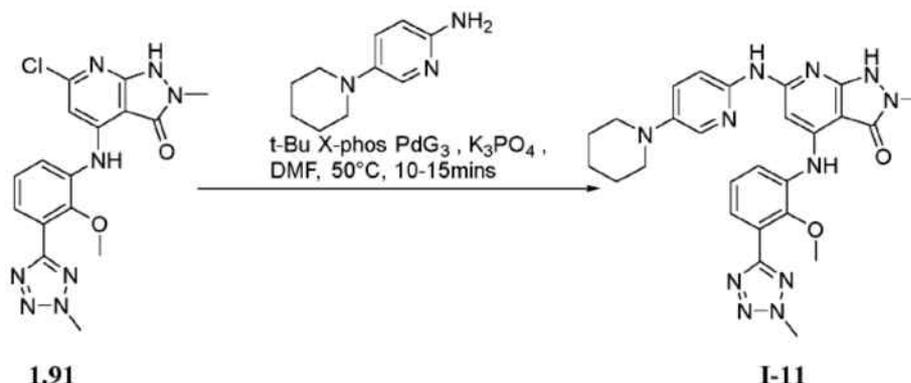
Ejemplo 16. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-6-((6-metilpiridacin-3-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-10



El compuesto **I-10** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 6-metilpiridacin-3-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 14,03%). MS(ES): m/z 460,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza por LCMS: 98,69%, pureza por HPLC: 98,00%, ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,23 (bs, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,29-8,27 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79-

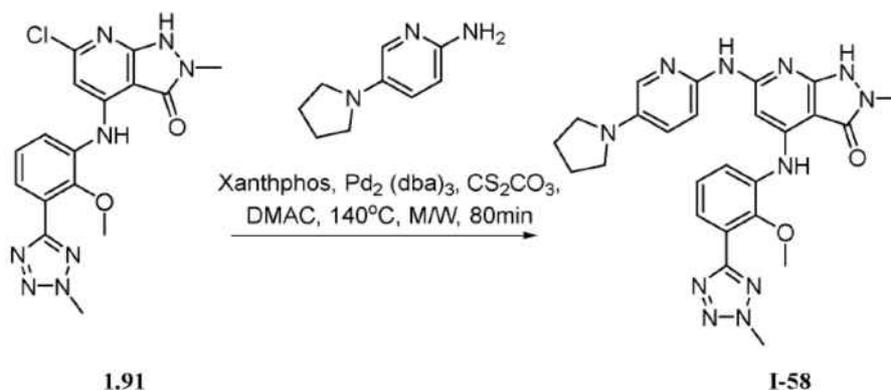
7,77 (d, J=8Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,50-7,48 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,40-7,36 (t, J=8Hz, 1H), 6,99 (bs, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

5 **Ejemplo 17. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-11**



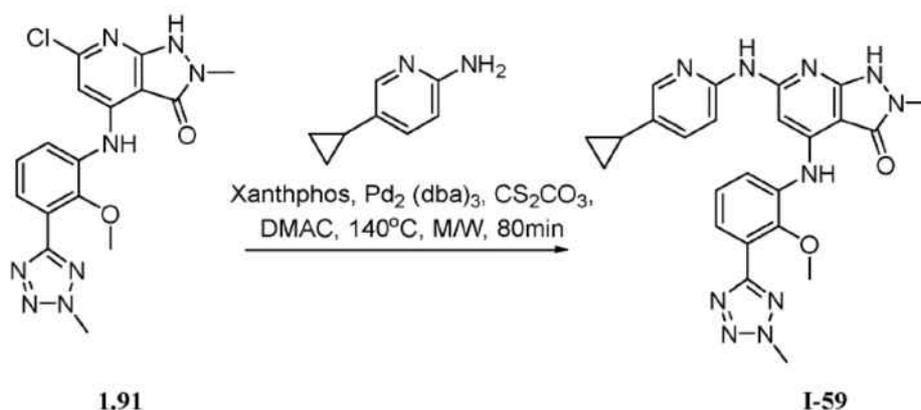
10 El compuesto **I-11** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 5-(piperidin-1-il)piridin-2-amino usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 9,78%). MS(ES): m/z 528,68 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,10%, pureza por HPLC: 98,65%, ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 9,76 (bs, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,40 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,17-3,03 (m, 4H), 2,63 (s, 1H), 1,72 (s, 4H), 1,60-1,59 (d, 2H).

15 **Ejemplo 18. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-6-((5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-58**



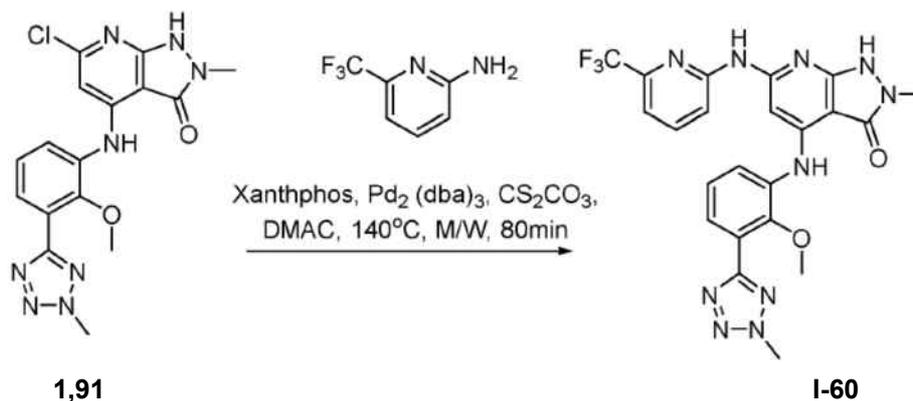
20 El compuesto **I-58** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-amino usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 11,08%). MS(ES): m/z 514,46 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,44%, pureza por HPLC: 97,39%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,96 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,72-7,621 (m, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,24-6,98 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,50 (s, 3H), 3,68 (s, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,98 (s, 4H).

25 **Ejemplo 19. Síntesis de 6-((5-ciclopropilpiridin-2-il)amino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-59**



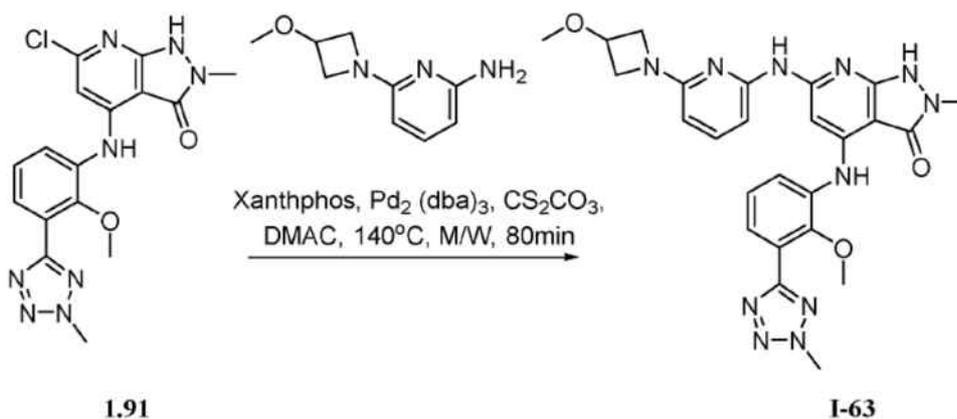
El compuesto **I-59** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 5-ciclopropilpiridin-2-amino usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 23,28%). MS(ES): m/z 485,53 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,26%, pureza por HPLC: 97,44%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,72 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,81-7,79 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,63-7,61 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,48 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,89 (s, 1H), 0,94-0,93 (d, J=6,8Hz, 2H), 0,69-0,68 (d, J=6,8Hz, 2H).

Ejemplo 20. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-60



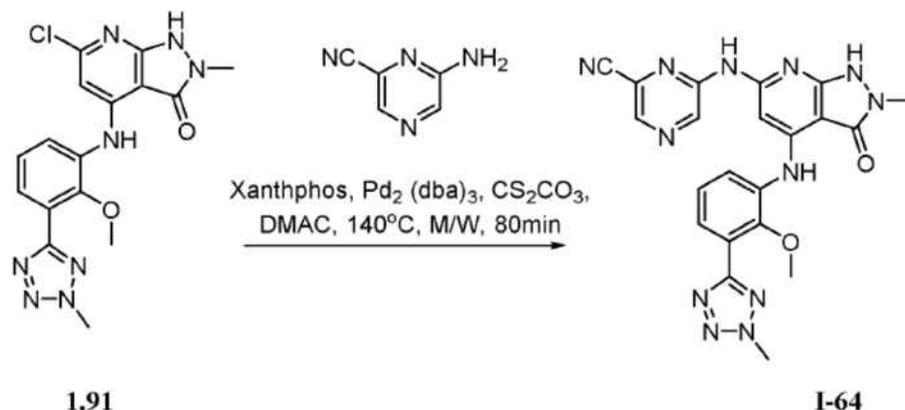
El compuesto **I-60** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 6-(trifluorometil)piridin-2-amino usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 39,25%). MS(ES): m/z 513,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,01%, pureza por HPLC: 98,84%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,85 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,98-7,94 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,82-7,79 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 4,48 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo 21. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-6-((6-(3-metoxiacetidin-1-il)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-63



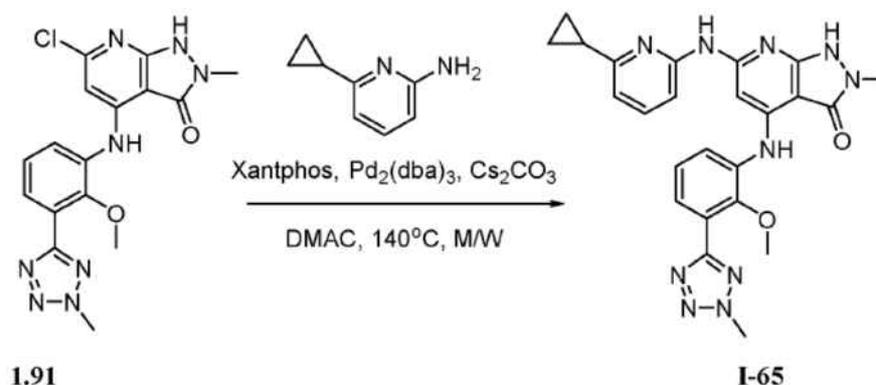
El compuesto **I-63** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 6-(3-metoxiacetidin-1-il)piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 19,48%). MS(ES): m/z 530,40 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,25%, ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 9,49 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,38-7,34 (t, J=8,0Hz, 2H), 7,05-7,01 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,26-6,24 (d, J=7,2Hz, 1H), 5,88-5,86 (d, J=8,0Hz, 1H), 5,73 (bs, 1H), 4,40 (s, 3H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 2H), 3,96-3,93 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Ejemplo 22. Síntesis de 6-((4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)piracina-2-carbonitrilo, I-64



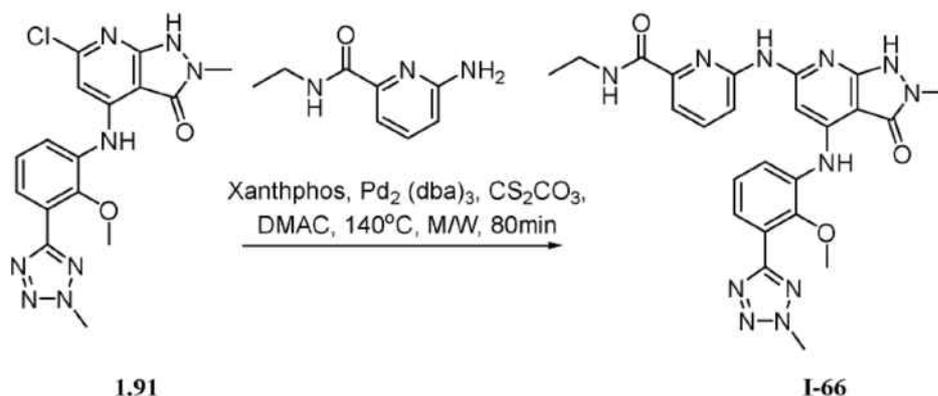
El compuesto **I-64** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 6-aminopiracina-2-carbonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 20,55%). MS(ES): m/z 471,48 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,79%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,96 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,68-7,66 (dd, J=1,2Hz, 8,0Hz, 1H), 7,44-7,42 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, J=8,0Hz, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (s, 3H).

Ejemplo 23. Síntesis de 6-((ciclopropilpiridin-2-il-amino)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona I-65



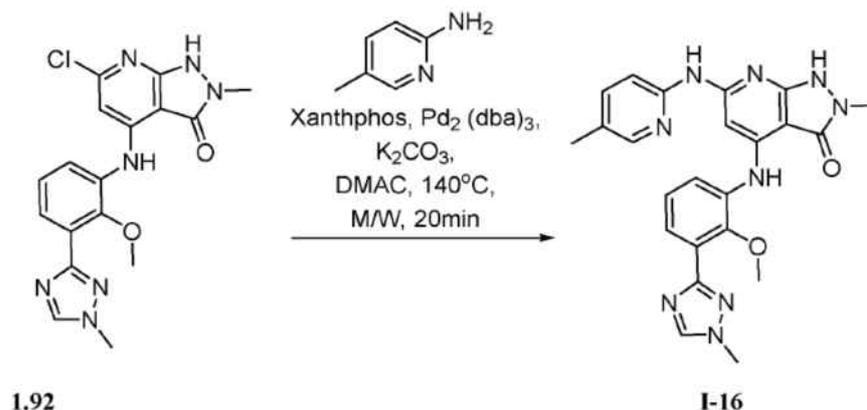
El compuesto **I-65** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 6-ciclopropilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 7,98%). MS(ES): m/z 485,53 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,64%, pureza por HPLC: 96,85%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,42 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81-7,79 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,66-7,64 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,09-7,07 (d, J=7,2Hz, 1H), 6,98-6,96 (d, J=7,2Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,44 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,28 (s, 1H), 1,26 (s, 2H), 1,09 (s, 2H).

Ejemplo 24. Síntesis de N-etil-6-((4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)picolinamida, I-66



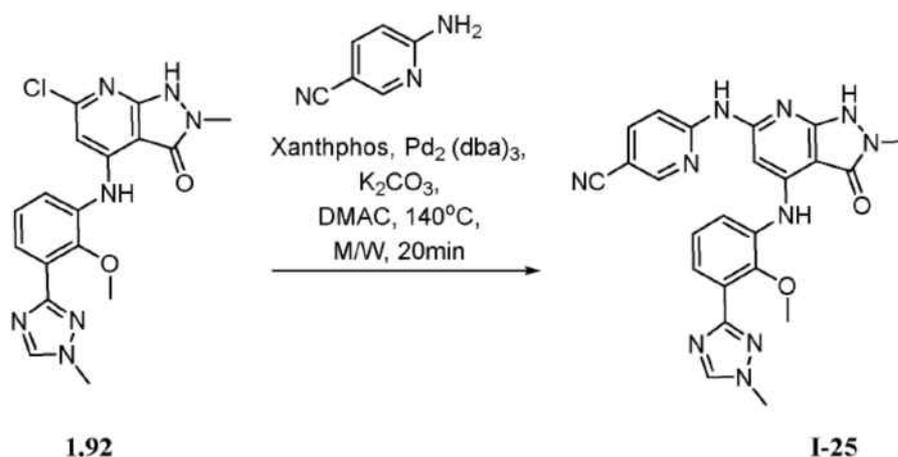
5 El compuesto **I-66** se preparó a partir del compuesto **1.91** y 6-amino-N-etilpicolinamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 12,50%). MS(ES): m/z 516,41 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,85%, pureza por HPLC: 95,48%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,18 (s, 1H), 7,91-7,86 (t, 1H), 7,82-7,80 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,68-7,67 (d, 1H), 7,39-7,35 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,48 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,52-3,46 (q, J=7,2Hz, 2H), 1,28-1,25 (t, J=7,2Hz, 3H).

10 **Ejemplo 26. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3(2H)-ona, I-16**



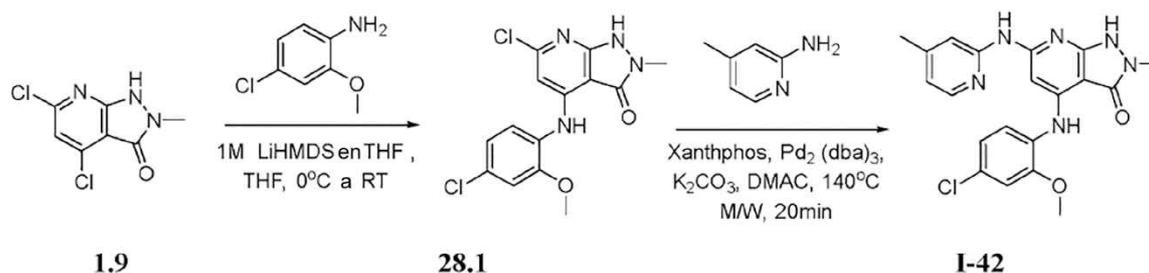
15 El compuesto **I-16** se preparó a partir del compuesto **1.92** y 5-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 16,68%). MS(ES): m/z 458,2 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,65%, pureza por HPLC: 99,81%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,67 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, J=8Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,32-7,18 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

20 **Ejemplo 27. Síntesis de 6-((4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)nicotinonitrilo, I-25**



El compuesto **I-25** se preparó a partir del compuesto **1.92** y 6-aminonicotinonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 12,08%). MS(ES): m/z 469,7 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,49%, pureza por HPLC: 99,22%,
 5 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,39 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25-8,23 (m, 1H), 8,14-8,11 (m, 1H), 7,68-7,66 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,60-7,58 (d, J=8Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

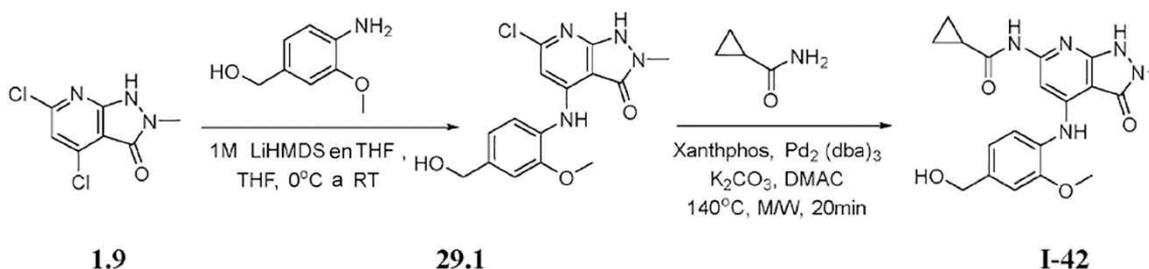
Ejemplo 28. Síntesis de 4-((4-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((4-metilpiridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-42



Síntesis del compuesto **28.1**. Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **28.1** (rendimiento: 24%). MS(ES): m/z 340,2 [M+H]⁺,

El compuesto **I-42** se preparó a partir del compuesto **28.1** y 4-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 12,53%). MS(ES): m/z 411,52 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,32%,
 20 ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,18-8,17 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,47-7,45 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08-7,06 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, J=4,8Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 29. Síntesis de N-(4-((4-(hidroximetil)-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-42

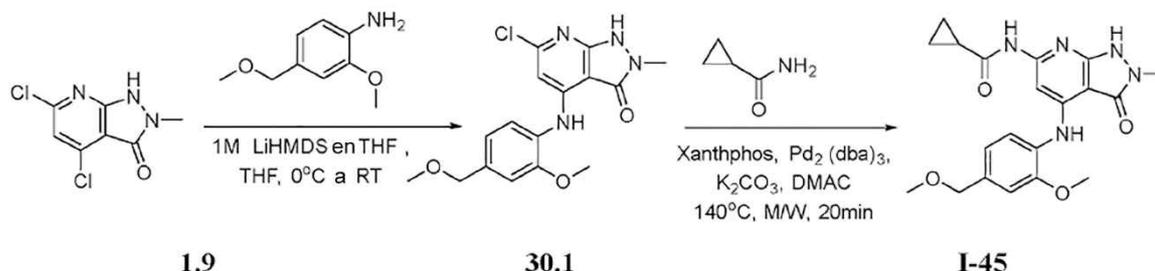


Síntesis del compuesto **29.1**. Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **29.1** (rendimiento: 57,32%). MS(ES): m/z 355,8 [M+H]⁺,

El compuesto **I-42** se preparó a partir del compuesto **29.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 17,46%). MS(ES): m/z 384,51 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,04%, pureza por HPLC: 93,08%,
 30 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,67-10,64 (d, J=1,2Hz, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38-7,36 (d, J=8,0Hz,

1H), 7,09 (s, 1H), 6,96-6,94 (d, J=8,0Hz, 1H), 5,24 (t, J=8,0Hz, 1H), 4,51-4,49 (d, J=8,0Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 0,79 (s, 4H).

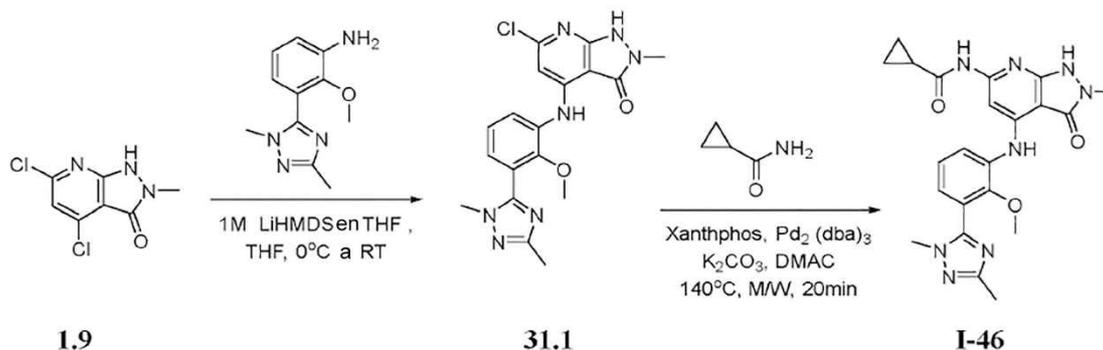
5 **Ejemplo 30. Síntesis de N-(4-((2-metoxi-4-(metoximetil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-45**



10 Síntesis del compuesto **30.1**. Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **30.1** (rendimiento: 57,51%). MS(ES): m/z 349,8 [M+H]⁺.

15 El compuesto **I-45** se preparó a partir del compuesto **30.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 23,4%). MS(ES): m/z 398,38 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,46%, pureza por HPLC: 95,23%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,70-10,67 (d, J=12,4Hz, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,41- 7,39 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96-6,94 (d, J=8,4Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 0,79-0,78 (d, J=3,6Hz, 4H).

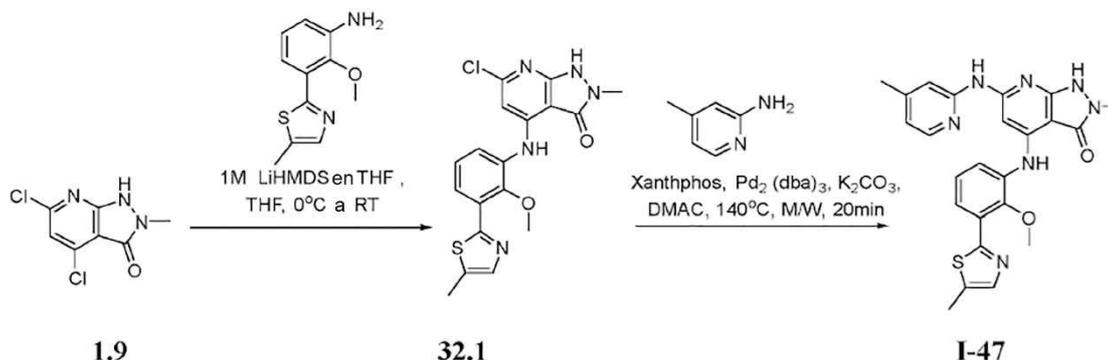
20 **Ejemplo 31. Síntesis de N-(4-((3-(1,3-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-46**



25 Síntesis del compuesto **31.1**. Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **31.1** (rendimiento: 49,09%). MS(ES): m/z 400,7 [M+H]⁺,

30 El compuesto **I-46** se preparó a partir del compuesto **31.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 5,45%). MS(ES): m/z 449,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,95%, pureza por HPLC: 97,22%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 7,79-7,77 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,02-0,90 (m, 4H).

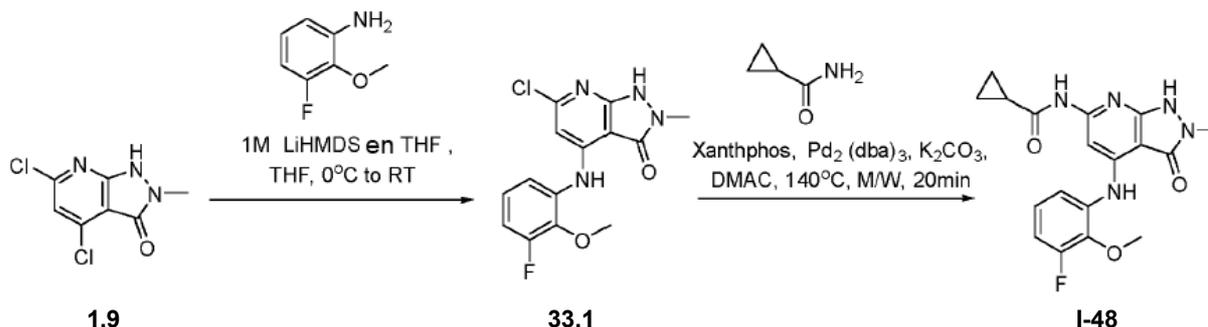
Ejemplo 32. Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(5-metiltiazol-2-il)fenil)amino)-2-metil-6-((4-metilpiridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-47



Síntesis del compuesto **32.1**. Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **32.1** (rendimiento: 21,10% MS(ES): m/z 402,7 [M+H]⁺).

El compuesto **I-47** se preparó a partir del compuesto **32.1** y 4-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 27,88%). MS(ES): m/z 474,48 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,47%, pureza por HPLC: 95,33%, ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 8,71 (s, 1H), 8,10-8,09 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35-7,33 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,96-6,92 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,75 (s, 2H), 3,39 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

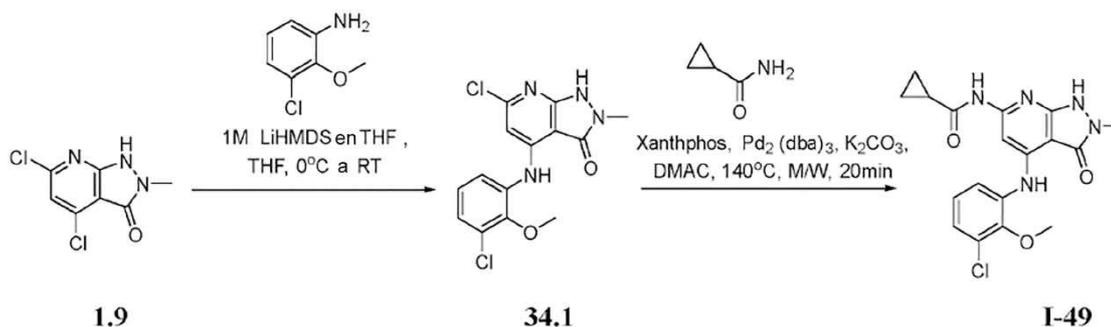
Ejemplo 33. Síntesis de N-(4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-48



Síntesis del compuesto **33.1**. Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **33.1** (rendimiento: 54,05%). MS(ES): m/z 323,7 [M+H]⁺.

El compuesto **I-48** se preparó a partir del compuesto **33.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 18,47%). MS(ES): m/z 372,33 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,91%, pureza por HPLC: 95,67%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,79 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32-7,30 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,06-7,03 (d, J=10,0Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,03-2,01 (t, J=5,6Hz, 1H), 0,81-0,81 (d, J=5,6Hz, 4H).

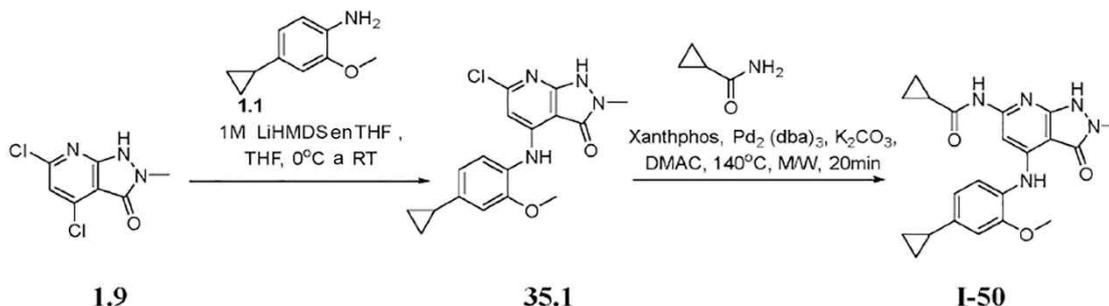
Ejemplo 34. Síntesis de N-(4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-49



Seguendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **34.1** (rendimiento: 47,14%). MS(ES): m/z 340,2 [M+H]⁺.

5 El compuesto **I-49** se preparó a partir del compuesto **34.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 39,36%). MS(ES): m/z 388,13 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,46%, pureza por HPLC: 98,46%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,78 (s, 2H), 8,84 (s, 1H), 7,74 (bs, 1H), 7,46- 7,43 (t, J=4,8Hz, 1H), 7,22- 7,20 (d, J=4,8Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 0,77 (s, 4H).

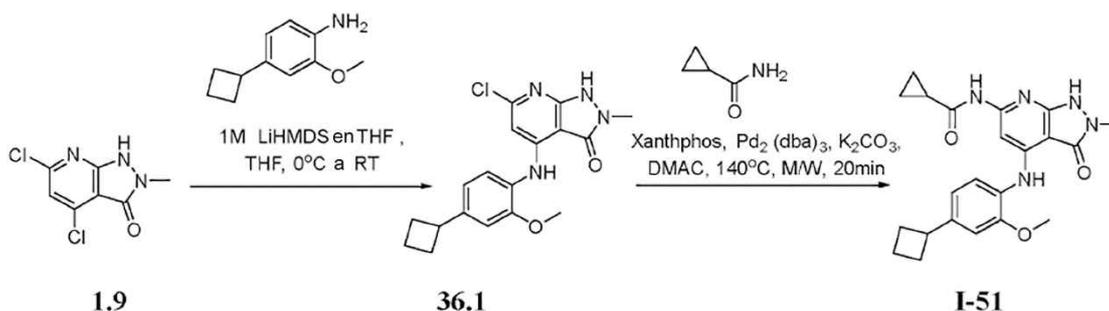
10 **Ejemplo 35: Síntesis de N-(4-((4-ciclopropil-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-50**



15 Seguendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **35.1** (rendimiento: 54,80%). MS(ES): m/z 345,7 [M+H]⁺.

20 El compuesto **I-50** se preparó a partir del compuesto **35.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 16,18%). MS(ES): m/z 394,61 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 94,66%, pureza por HPLC: 99,76%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,67-10,62 (d, J=17,6Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,58 (bs, 1H), 7,29-7,268 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,83-6,83 (d, J=1,6Hz, 1H), 6,72-6,69 (dd, J=1,6Hz, 8,0Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,01-1,90 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 2H), 0,79-0,77 (d, J=5,2Hz, 4H), 0,74-0,72 (dd, J=3,2Hz, 4,8Hz, 2H).

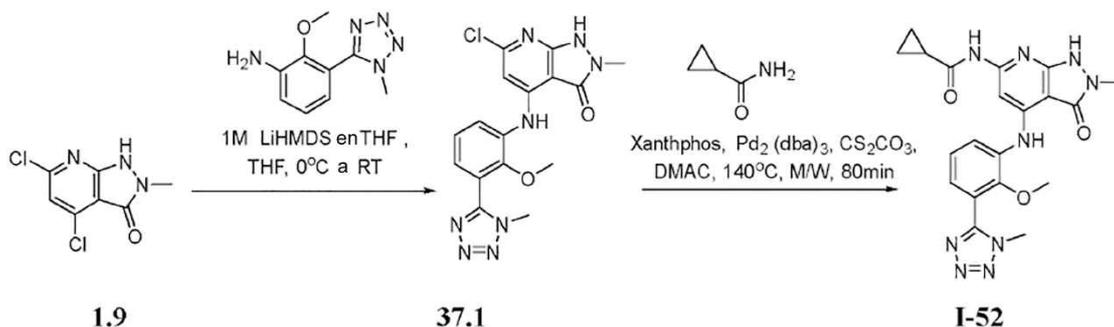
25 **Ejemplo 36: Síntesis de N-(4-((4-ciclobutil-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-51**



30 Seguendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **36.1** (rendimiento: 50,64%). MS(ES): m/z 359,8 [M+H]⁺.

35 El compuesto **I-51** se preparó a partir del compuesto **36.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 42,27%). MS(ES): m/z 408,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,20%, pureza por HPLC: 96,45%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,67-10,63 (d, J=17,2Hz, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,35-7,33 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88-6,87 (d, J=8,0Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,54-3,48 (q, J=8,8Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,33- 2,25 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 1H), 0,79-0,78 (d, J=5,2Hz, 4H).

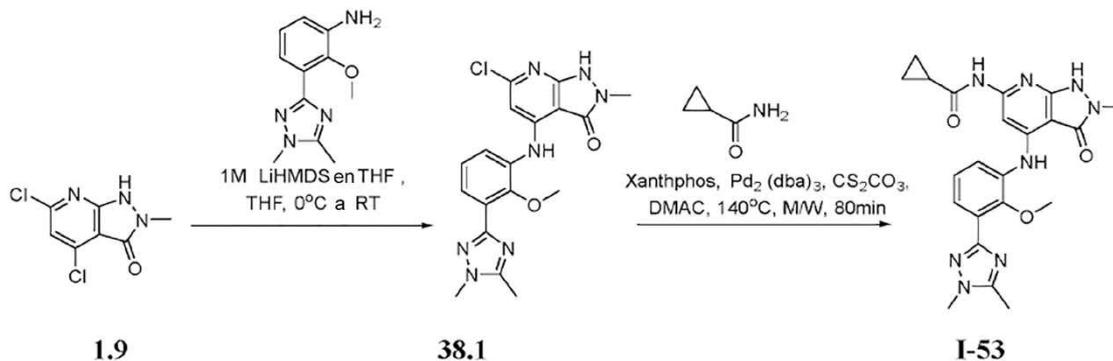
40 **Ejemplo 37: Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-52**



5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **37.1** (rendimiento: 68,77%). MS(ES): m/z 387,7 [M+H]⁺.

10 El compuesto **I-52** se preparó a partir del compuesto **37.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 22,21%). MS(ES): m/z 436,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,49%, pureza por HPLC: 94,04%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,78 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,4467,40 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,36-7,34 (d, J=6,4Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,03-2,00 (t, J=6,0Hz, 1H), 0,810,79 (d, J=6,0Hz, 4H).

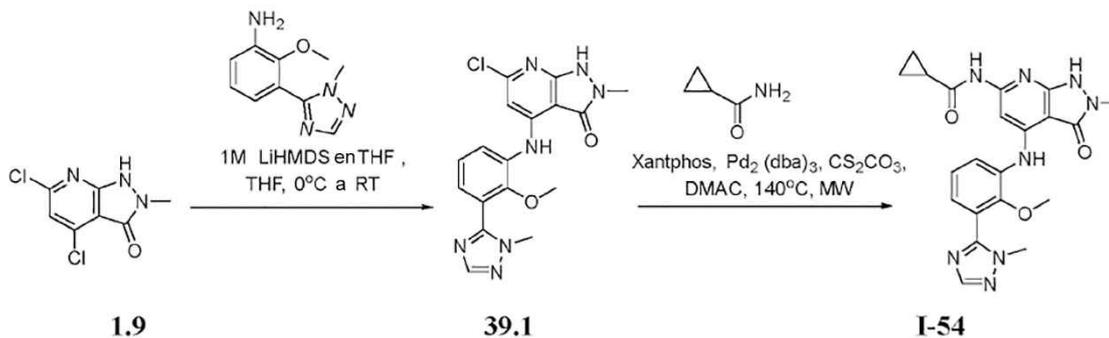
Ejemplo 38: Síntesis de N-(4-((3-(1,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-53



15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **38.1** (rendimiento: 68,16%). MS(ES): m/z 400,8 [M+H]⁺.

20 El compuesto **I-53** se preparó a partir del compuesto **38.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 30,67%). MS(ES): m/z 449,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,48%, pureza por HPLC: 95,33%, ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 9,59 (bs, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,59-7,57 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,49-7,47 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,11 (s, 2H), 0,90 (s, 2H).

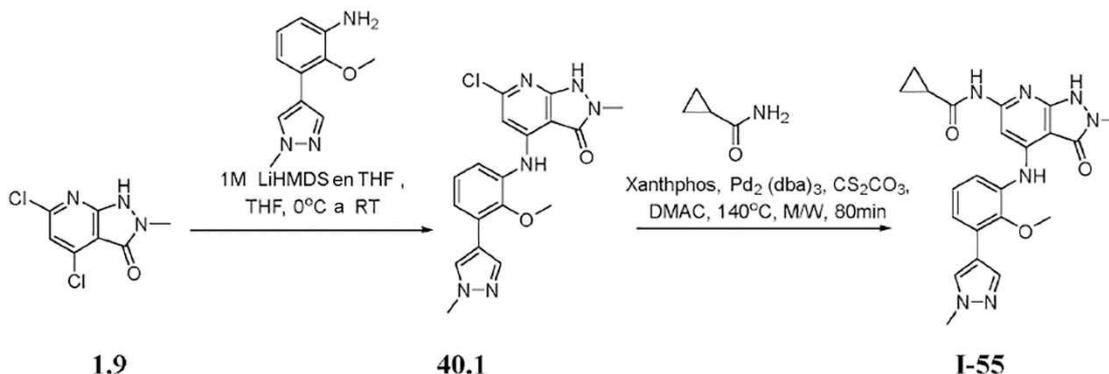
25 **Ejemplo 39: Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-54**



Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **39.1** (rendimiento: 62,17%). MS(ES): m/z 386,6 [M+H]⁺.

5 El compuesto **I-54** se preparó a partir del compuesto **39.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 17,76%). MS(ES): m/z 435,32 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,53%, pureza por HPLC: 99,60%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,78 (bs, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68-7,66 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,25-7,23 (d, J=8,0Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 0,81-0,79 (d, J=5,2Hz, 4H).

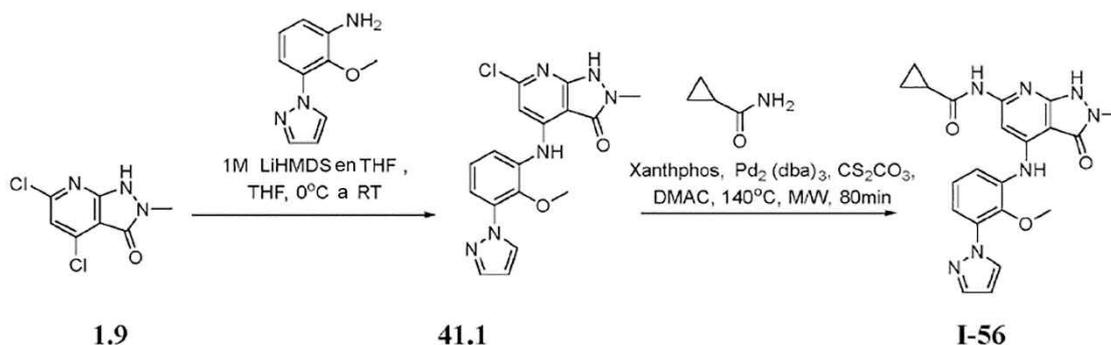
10 **Ejemplo 40: Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-55**



15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **40.1** (rendimiento: 48,16%). MS(ES): m/z 385,7 [M+H]⁺.

20 El compuesto **I-55** se preparó a partir del compuesto **40.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 20,89%). MS(ES): m/z 434,48 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 100,00%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,76 (bs, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,38-7,33 (t, J=10,0Hz, 2H), 7,21-7,19 (d, J=8,0Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 0,80 (s, 4H).

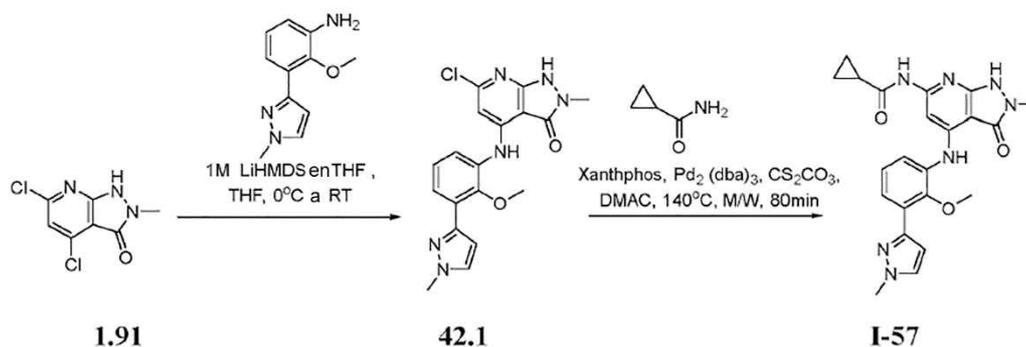
25 **Ejemplo 41: Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(1H-pirazol-1-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-56**



30 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **41.1** (rendimiento: 58,80%). MS(ES): m/z 371,8 [M+H]⁺.

35 El compuesto **I-56** se preparó a partir del compuesto **41.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 22,10%). MS(ES): m/z 420,48 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,87%, pureza por HPLC: 99,66%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,80 (bs, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,23-8,22 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,52-7,50 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 0,81 (s, 4H).

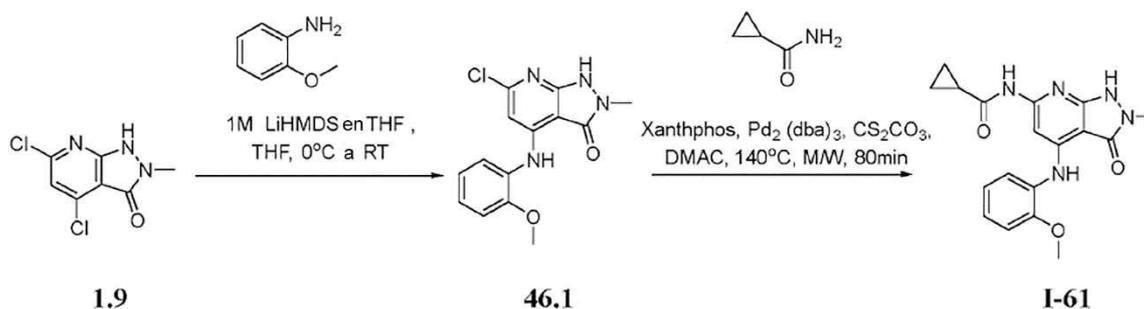
Ejemplo 42: Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-57



5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **42.1** (rendimiento: 37,77%). MS(ES): m/z 385,5 [M+H]⁺.

El compuesto **I-57** se preparó a partir del compuesto **42.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 31,07%). MS(ES): m/z 434,63 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 96,16%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,76 (bs, 2H), 8,83 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,62-7,60 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,44-7,42 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,74-6,73 (d, J=2,4Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 0,81 (s, 4H).

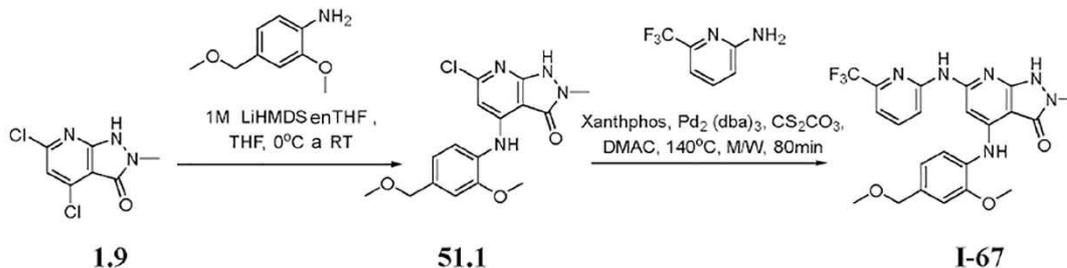
Ejemplo 46: Síntesis de N-(4-((2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-61



15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **46.1** (rendimiento: 75,13%). MS(ES): m/z 305,7 [M+H]⁺.

El compuesto **I-61** se preparó a partir del compuesto **46.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 19,83%). MS(ES): m/z 354,38 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,86%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,69-10,67 (d, J=10,8Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45-7,43 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,13-7,12 (d, J=4,0Hz, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 0,78 (s, 4H).

25 **Ejemplo 51: Síntesis de 4-((2-metoxi-4-(metoximetil)fenil)amino)-2-metil-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-67**

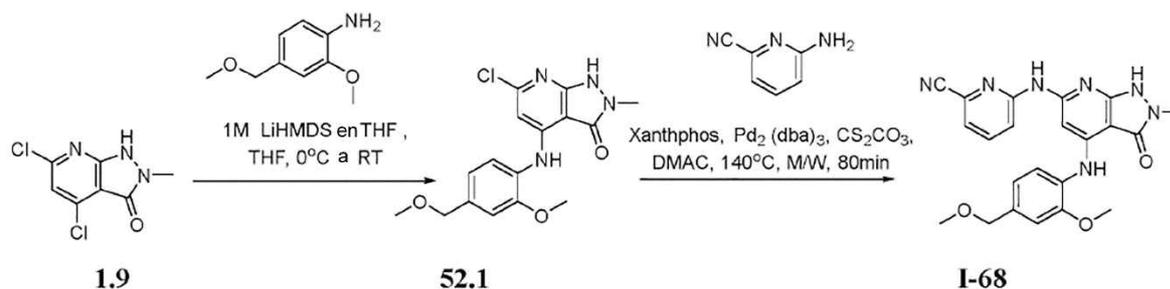


30 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **51.1** (rendimiento: 78,14%). MS(ES): m/z 349,7 [M+H]⁺.

El compuesto **I-67** se preparó a partir del compuesto **51.1** y 6-(trifluorometil)piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 14,70%). MS(ES): m/z 475,35 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por

HPLC: 95,73%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,72 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,13-8,10 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,96-7,92 (t, J=8,4Hz, 1H), 7,54-7,52 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,38-7,36 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95-6,93 (d, J=7,6Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

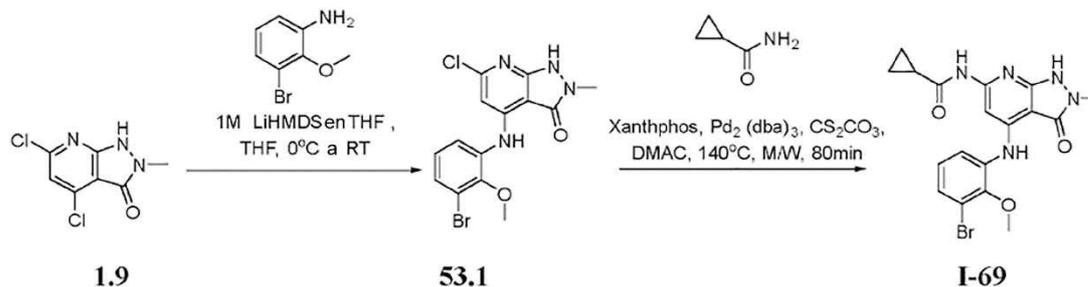
5 **Ejemplo 52: Síntesis de 6-((4-((2-metoxi-4-(metoximetil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)picolinonitrilo, I-68**



10 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **52.1** (rendimiento: 78,14%). MS(ES): m/z 349,7 [M+H]⁺.

El compuesto **I-68** se preparó a partir del compuesto **52.1** y 6-aminopicolinonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 32,34%). MS(ES): m/z 432,34 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,69%, pureza por HPLC: 96,47%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,72 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,56-7,53 (d, J=10,0Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,08-7,05 (d, J=10,4Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

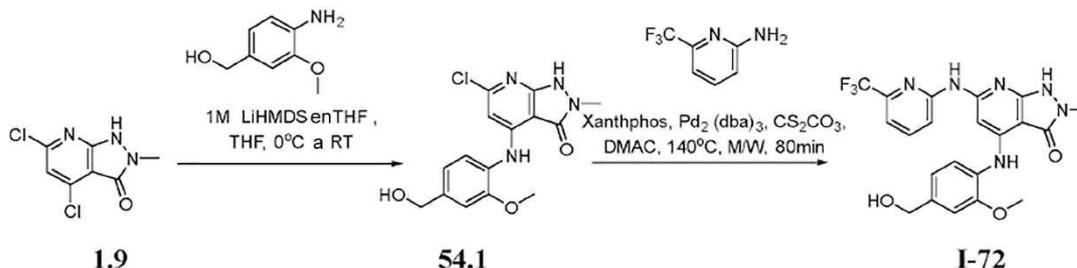
15 **Ejemplo 53: Síntesis de N-(4-((3-br6**



20 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **53.1** (rendimiento: 56,84%). MS(ES): m/z 384,6 [M+H]⁺.

25 El compuesto **I-69** se preparó a partir del compuesto **53.1** y cicloproanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 15,53%). MS(ES): m/z 434,27 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,62%, pureza por HPLC: 98,29%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,79-10,78 (d, J=7,6Hz, 2H), 8,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46-7,44 (t, J=9,6Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 0,79 (s, 4H).

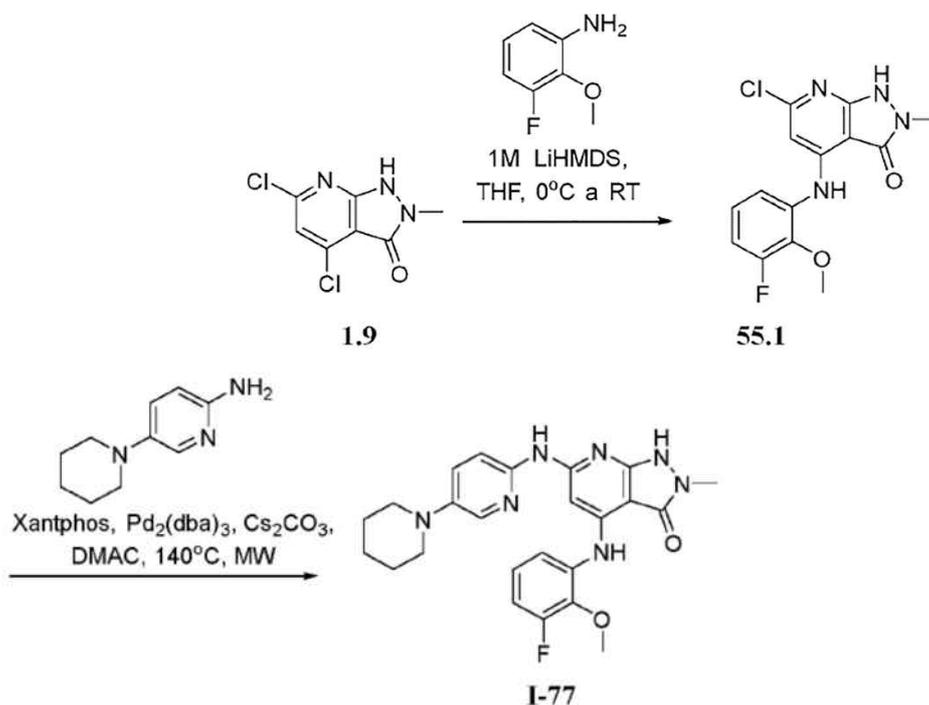
30 **Ejemplo 54: Síntesis de 4-((4-(hidroximetil)-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-72**



35 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **54.1** (rendimiento: 65,13%). MS(ES): m/z 335,8 [M+H]⁺.

El compuesto **1-72** se preparó a partir del compuesto **54.1** y 6-(trifluorometil)piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 14,54%). MS(ES): m/z 461,38 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,86%, pureza por HPLC: 95,52%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,71 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,96-7,92 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,52-7,49 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,38-7,36 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,95-6,94 (d, J=7,6Hz, 1H), 5,24-5,22 (t, J=5,6Hz, 1H), 4,51-4,50 (d, J=5,6Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

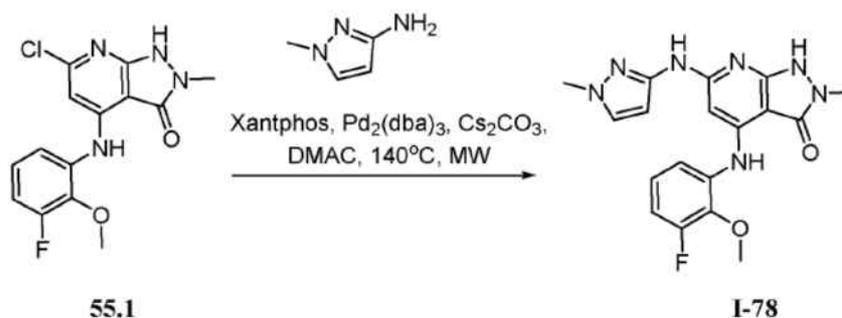
Ejemplo 55: Síntesis de 4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-77



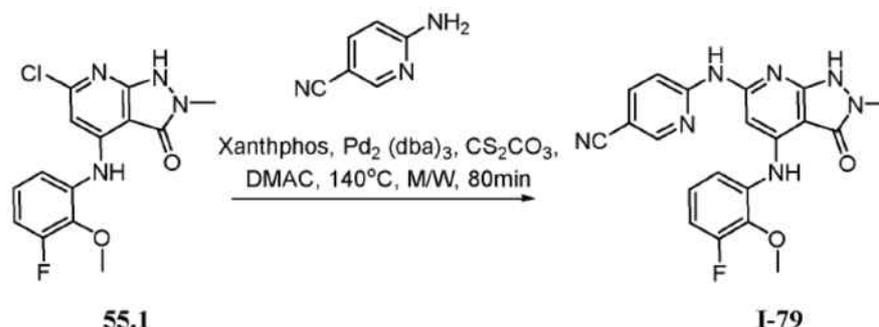
Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **55.1** (rendimiento: 81,07%). MS(ES): m/z 323,7 [M+H]⁺.

El compuesto **I-77** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 5-(piperidin-1-il)piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 20,89%). MS(ES): m/z 464,53 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,80%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,67 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,22-7,17 (q, J=8,4Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,08 (s, 4H), 1,64 (s, 4H), 1,23 (s, 2H).

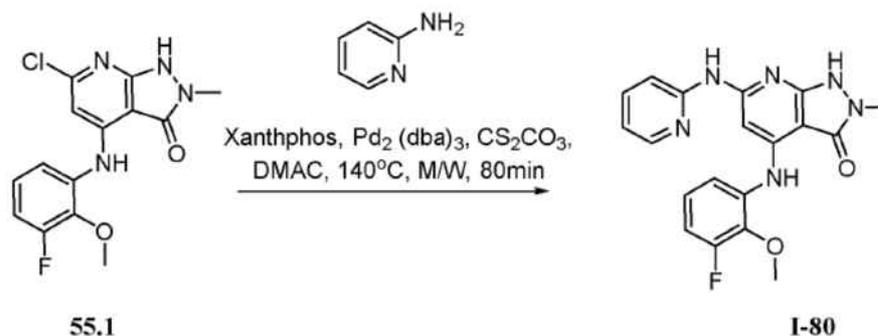
Ejemplo 56: Síntesis de 4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-78



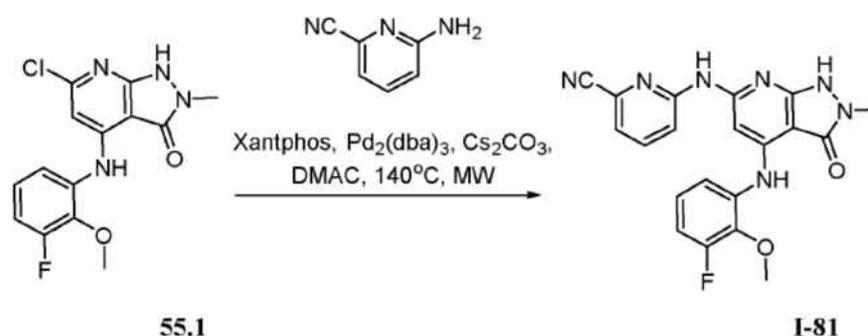
El compuesto **I-78** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 1-metil-1H-pirazol-3-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 37,88%). MS(ES): m/z 384,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,80%, pureza por HPLC: 93,71%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,52 (bs, 1H), 9,52 (bs, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42-7,39 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,21-7,15 (q, J=8,4Hz, 1H), 7,01-6,97 (d, J=9,6Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,25 (s, 3H).

Ejemplo 57: Síntesis de 6-((4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)nicotinonitrilo, I-79

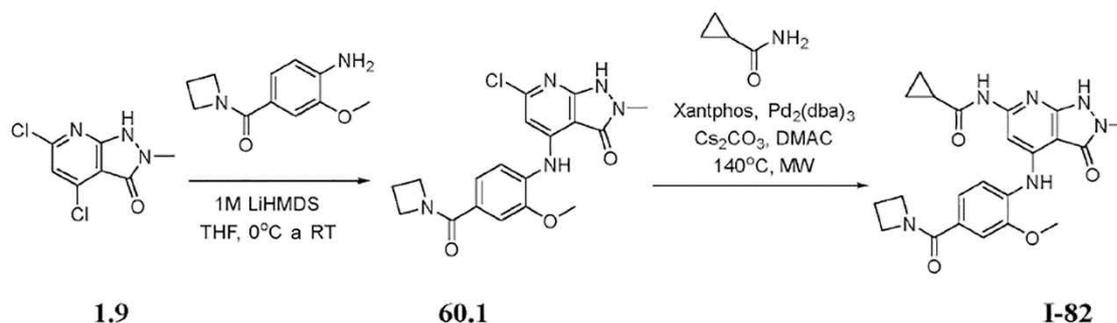
5 El compuesto **I-79** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 6-aminonicotinonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 39,80%). MS(ES): m/z 406,29 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,61%, pureza por HPLC: 99,01%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,99 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, J=8,8Hz, 1H), 8,15-8,13 (dd, J=1,6Hz, 8,8Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,25-7,19 (q, J=8,4Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06-7,01 (d, J=8,8Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

Ejemplo 58: Síntesis de 4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-(piridin-2-ilamino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-80

15 El compuesto **I-80** se preparó a partir del compuesto **55.1** y piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 21,21%). MS(ES): m/z 381,28 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,64%, pureza por HPLC: 97,36%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,78 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,06-6,83 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

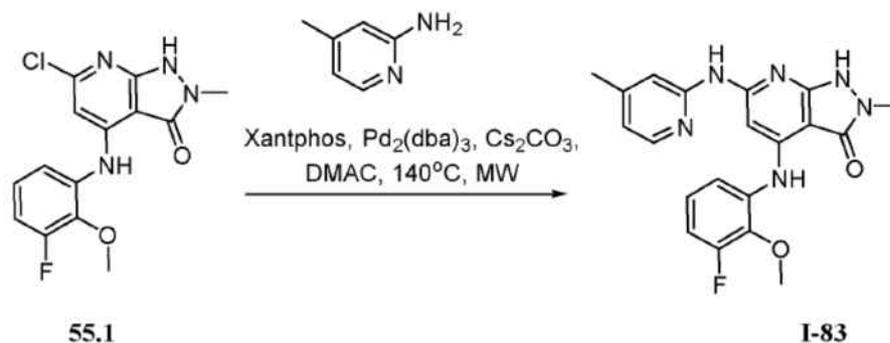
Ejemplo 59: Síntesis de 6-((4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)picolinonitrilo, I-81

25 El compuesto **I-81** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 6-aminopicolinonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 43,78%). MS(ES): m/z 406,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 100,00%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,84 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,93-7,89 (t, J=8,4Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,26-7,20 (q, J=8,0Hz, 1H), 7,06-7,01 (t, J=9,2Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

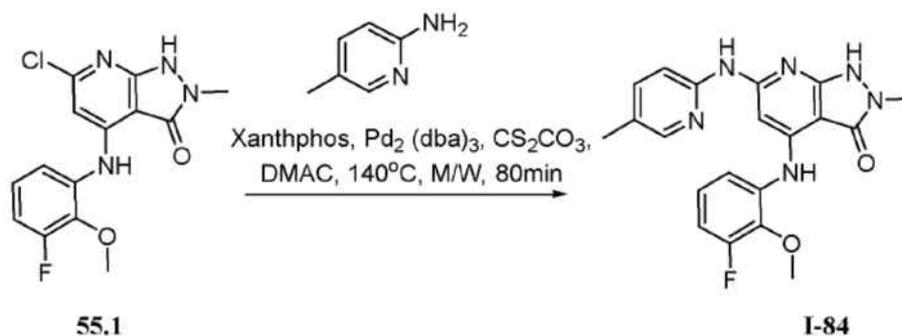
Ejemplo 60: Síntesis de N-(4-((4-(acetidin-1-carbonil)-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-82

5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **60.1** (rendimiento: 24,74%). MS(ES): m/z 388,8 [M+H]⁺.

10 El compuesto **I-82** se preparó a partir del compuesto **60.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 21%). MS(ES): m/z 437,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,68%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 7,61-7,59 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,34-7,32 (d, J=8,4Hz, 1H), 4,51-4,47 (t, J=6,4Hz, 2H), 4,25-4,21 (t, J=6,4Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,45-2,38 (qui, J=6,4Hz, 2H), 1,84 (s, 1H), 1,04-0,96 (m, 4H).

Ejemplo 61: Síntesis de 4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((4-metilpiridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-83

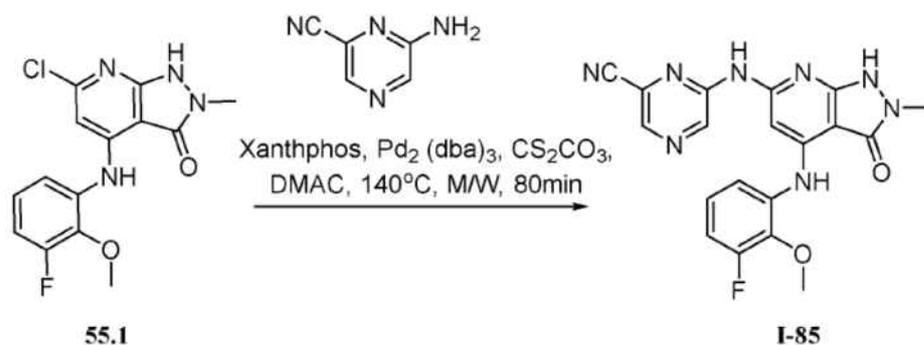
20 El compuesto **I-83** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 4-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 30,68%). MS(ES): m/z 395,28 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,12%, pureza por HPLC: 97,83%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,72 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,43-7,42 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 62: Síntesis de 4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-84

30 El compuesto **I-84** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 5-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 20,46%). MS(ES): m/z 395,32 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,72%, pureza por HPLC:

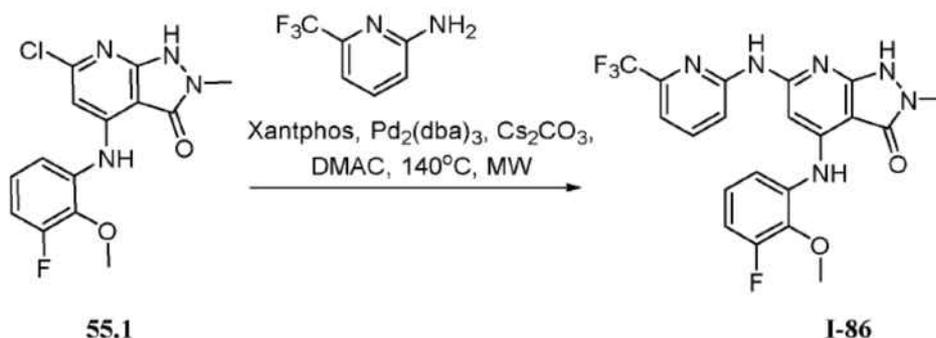
97,18%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,15 (s, 1H), 7,65-7,62 (dd, J=2,0Hz, 8,4Hz, 1H), 7,33-7,31 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,08-7,03 (t, J=8,8Hz, 1H), 6,89-6,87 (d, J=7,6Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

5 **Ejemplo 63: Síntesis de 6-((4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)piracina-2-carbonitrilo, I-85**



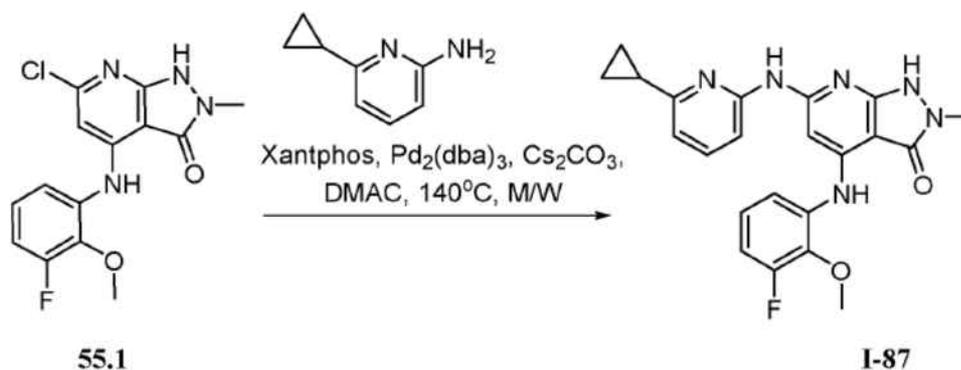
10 El compuesto **I-85** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 6-aminopiracina-2-carbonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 17,87%). MS(ES): m/z 407,27 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,70%, pureza por HPLC: 99,67%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,96 (bs, 1H), 10,67 (bs, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,47-7,45 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24-7,18 (q, J=8,0Hz, 1H), 7,08-7,03 (t, J=6,0Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

15 **Ejemplo 64: Síntesis de 4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-86**



20 El compuesto **I-86** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 6-(trifluorometil)piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 14,99%). MS(ES): m/z 449,32 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,81%, pureza por HPLC: 99,80%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,80 (bs, 1H), 10,24 (bs, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,08-8,06 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,95-7,91 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,14-7,09 (q, J=8,0Hz, 1H), 7,03-6,98 (t, J=8,0Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

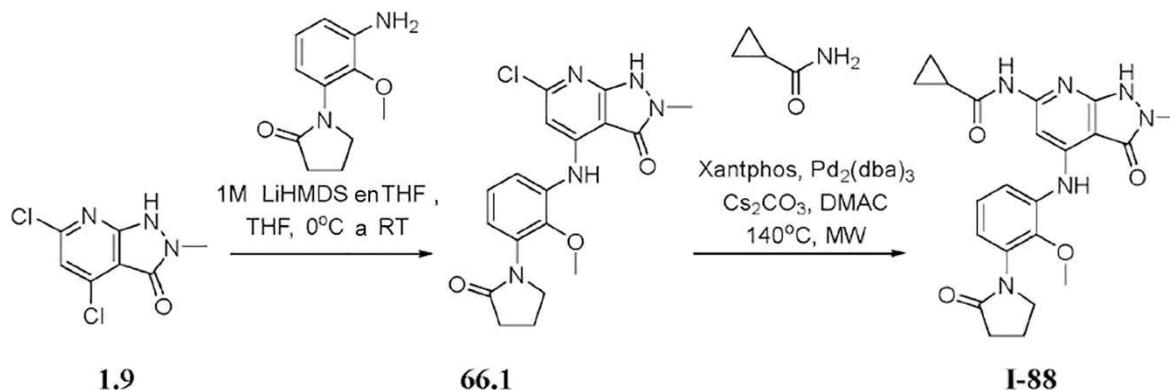
25 **Ejemplo 65: Síntesis de 6-((6-ciclopropilpiridin-2-il)amino)-4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-87**



30

El compuesto **I-87** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 6-ciclopropilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 19,19%). MS(ES): m/z 421,32 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,94%, pureza por HPLC: 94,15%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,95-7,91 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,29-7,27 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,18-7,16 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,08-7,06 (d, J=7,2Hz, 1H), 6,99-6,97 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H).

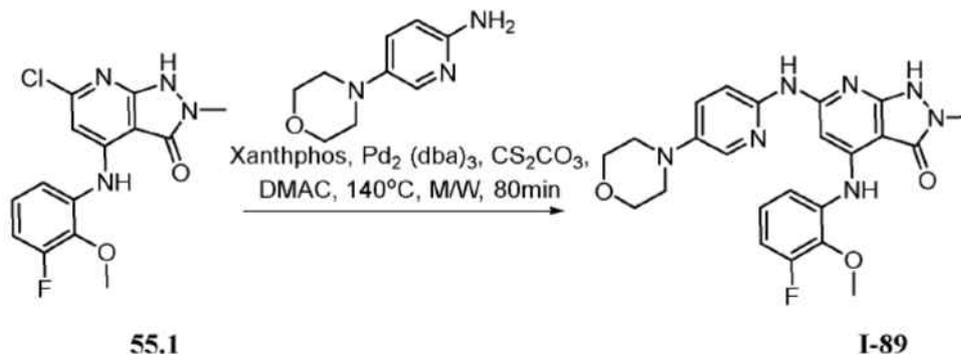
Ejemplo 66: Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-88



Si siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **66.1** (rendimiento: 56,22%). MS(ES): m/z 388,7 [M+H]⁺.

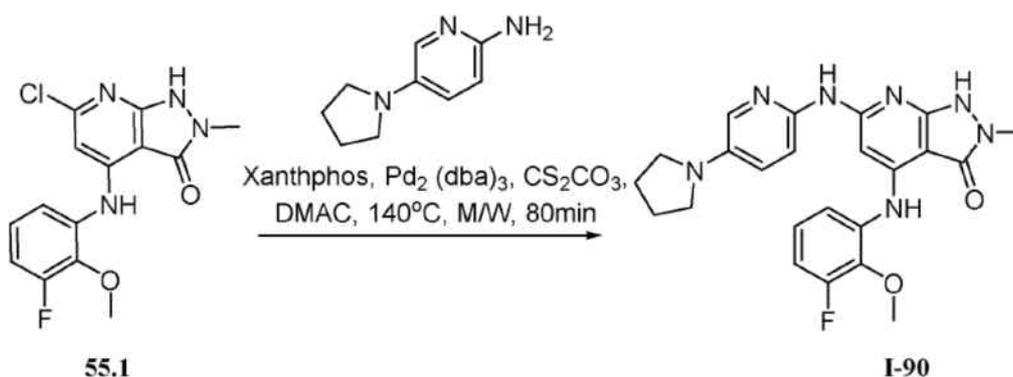
El compuesto **I-88** se preparó a partir del compuesto **66.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 17,06%). MS(ES): m/z 437,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,29%, pureza por HPLC: 95,84%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,77 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44-7,42 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,23-7,19 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,06-7,04 (d, J=7,6Hz, 1H), 3,74-3,71 (t, J=6,8Hz, 2H), 3,669 (s, 3H), 3,311 (s, 3H), 2,46-2,42 (d, J=8,0Hz, 2H), 2,17-2,10 (qui, J=6,8Hz, 2H), 2,017 (s, 1H), 0,78 (s, 4H).

Ejemplo 67: Síntesis de 4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((5-morfolinopiridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-89



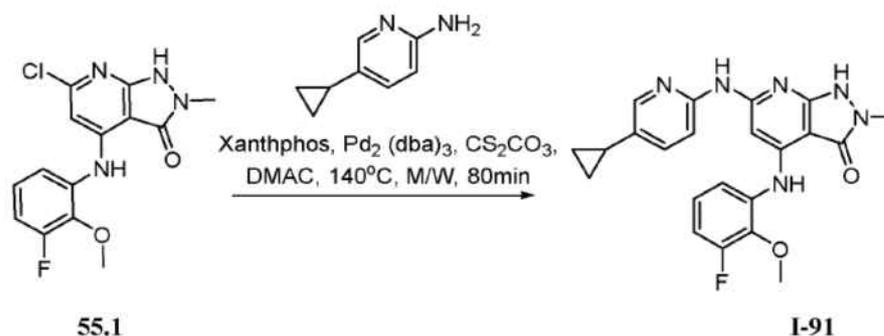
El compuesto **I-89** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 5-morfolinopiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 13,87%). MS(ES): m/z 466,52 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,70%, pureza por HPLC: 95,05%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,33 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,05-8,02 (dd, J=2,4Hz, 9,2Hz, 1H), 7,83-7,82 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,32-7,11 (m, 5H), 6,09 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,12 (s, 4H).

Ejemplo 68: Síntesis de 4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((5-pirrolidin-1-il)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-90



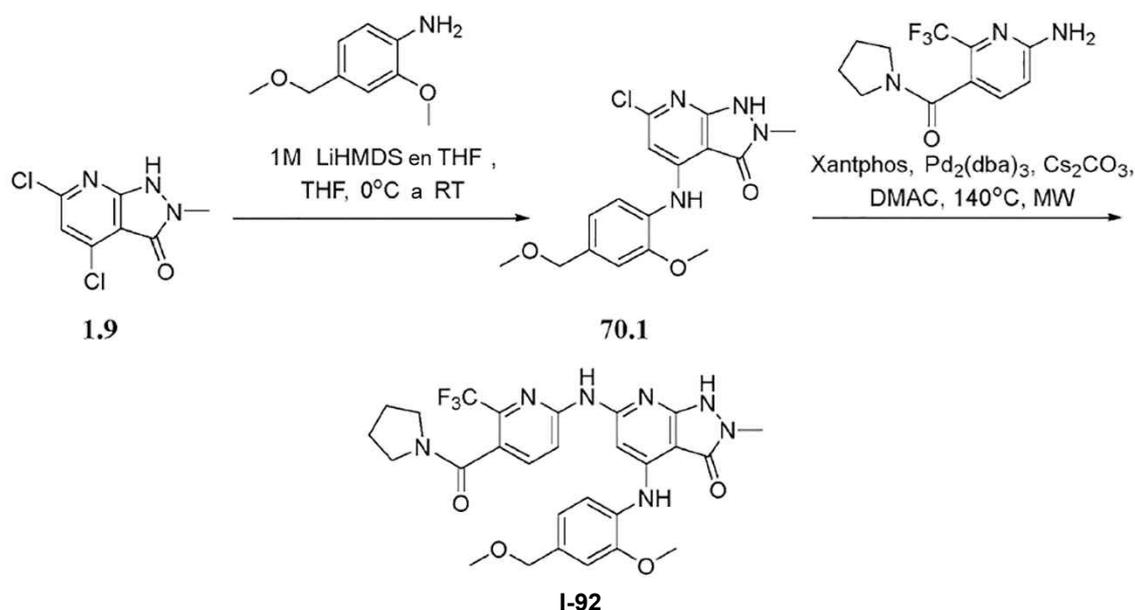
5 El compuesto **I-90** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 5-(pirrolidina-1-il)piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 17,95%). MS(ES): m/z 450,42 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,66%, pureza por HPLC: 96,95%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 7,61-7,58 (dd, J=2,4Hz, 9,6Hz, 1H), 7,47-7,47 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,30-7,28 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,22-7,19 (d, J=9,6Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,05-7,00 (d, J=9,6Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (s, 4H), 1,95 (s, 4H).

10 **Ejemplo 69: Síntesis de 6-((5-ciclopropilpiridin-2-il)amino)-4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-91**



15 El compuesto **I-91** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 5-ciclopropilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 15,99%). MS(ES): m/z 421,29 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,97%, pureza por HPLC: 95,65%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,50 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85-7,83 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,31-7,29 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,23-7,12 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,02 (s, 2H), 0,72 (s, 2H).

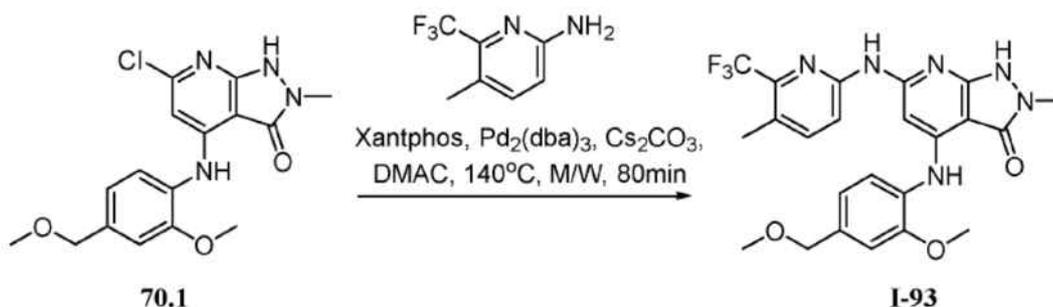
20 **Ejemplo 70: Síntesis de 4-((2-metoxi-4-(metoximetil)fenil)amino)-2-metil-6-((5-pirrolidina-1-carbonil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-92**



5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **70.1** (rendimiento: 78,14%). MS(ES): m/z 349,7 [M+H]⁺.

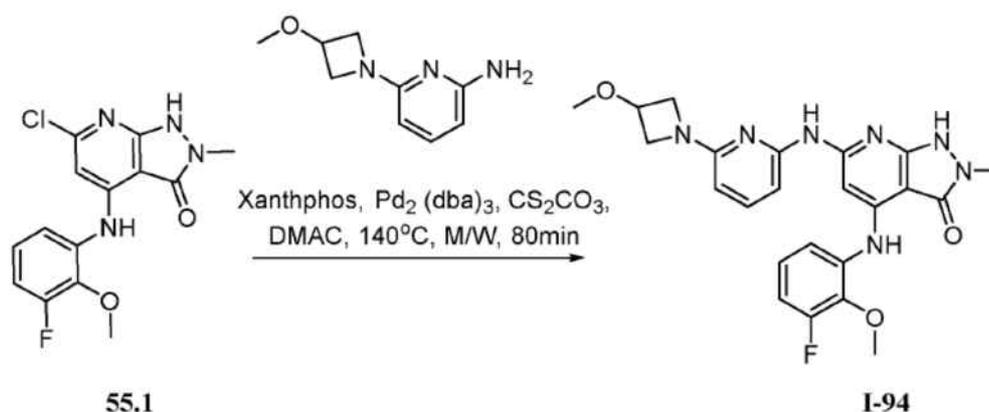
10 El compuesto **I-92** se preparó a partir del compuesto **70.1** y (6-amino-2-(trifluorometil)piridin-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 17,09%). MS(ES): m/z 572,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 94,64%, pureza por HPLC: 95,10%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,78 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,22-8,20 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,89-7,87 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,53-7,51 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,95-6,93 (d, J=8,0Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,47-3,43 (t, J=6,0Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,13-3,10 (t, J=6,0Hz, 2H), 1,89-1,81 (m, 4H).

15 **Ejemplo 71: Síntesis de 4-((2-metoxi-4-(metoximetil)fenil)amino)-2-metil-6-((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-93**



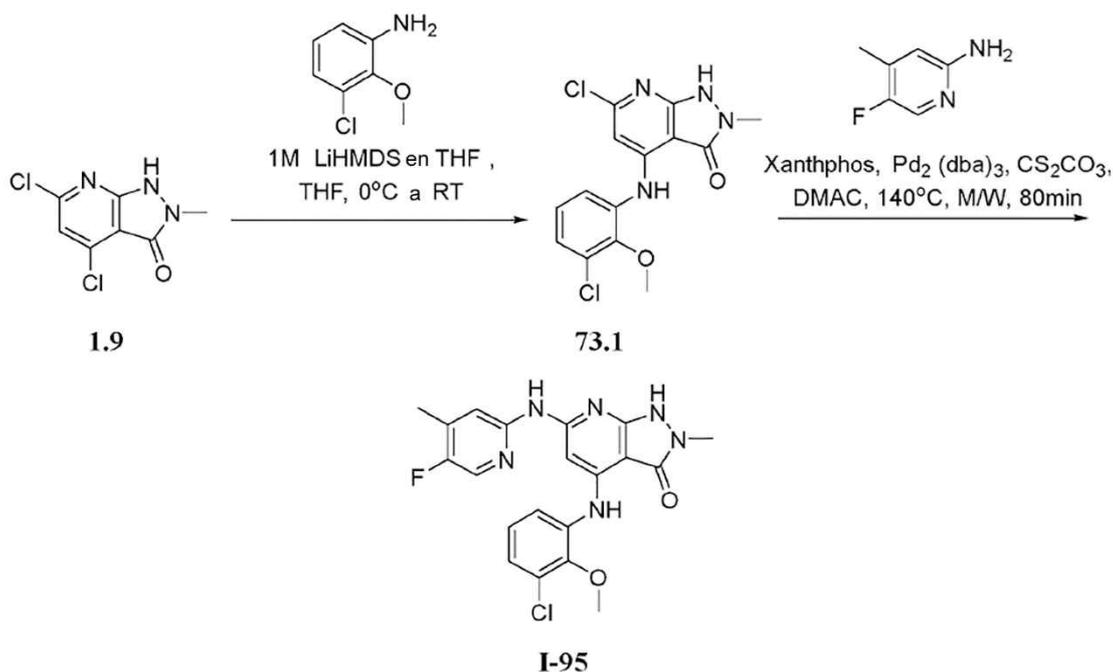
20 El compuesto **I-93** se preparó a partir del compuesto **70.1** y 5-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 26,18%). MS(ES): m/z 489,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 94,92%, pureza por HPLC: 99,24%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,68 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,79-7,77 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,52-7,50 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,95-6,93 (d, J=7,6Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

25 **Ejemplo 72: Síntesis de 4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-6-((6-(3-metoxiacetidin-1-il)piridin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-94**



El compuesto **1-94** se preparó a partir del compuesto **55.1** y 6-(3-metoxiacetidin-1-il)piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 11,56%). MS(ES): m/z 466,30 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,23%, pureza por HPLC: 99,29%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,66 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,17-7,00 (m, 2H), 5,94-5,92 (d, J=7,2Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).

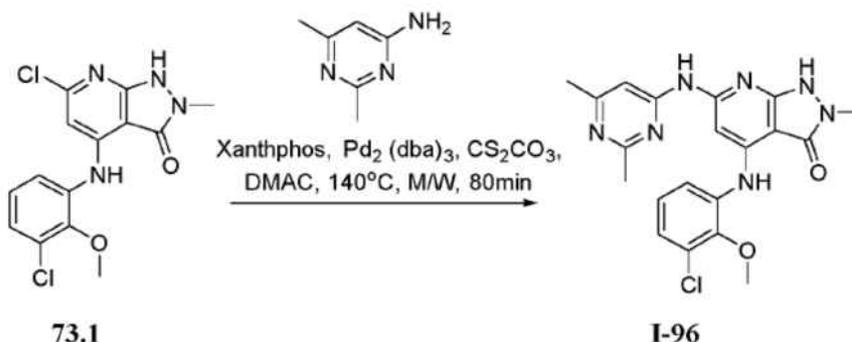
Ejemplo 73: 4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-6-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-95



Si siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **73.1** (rendimiento: 70,71%). MS(ES): m/z 340,2 [M+H]⁺.

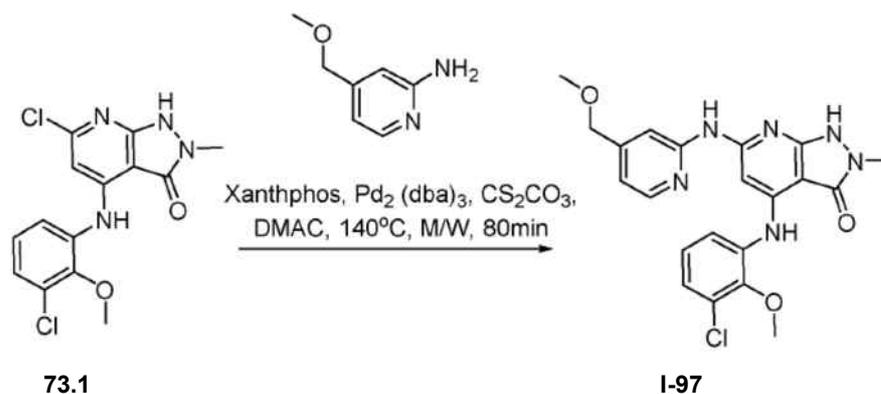
El compuesto **I-95** se preparó a partir del compuesto **73.1** y 5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 15,82%). MS(ES): m/z 429,27 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,01%, pureza por HPLC: 95,80%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,84 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56-7,54 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 74: Síntesis de 4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-6-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-96



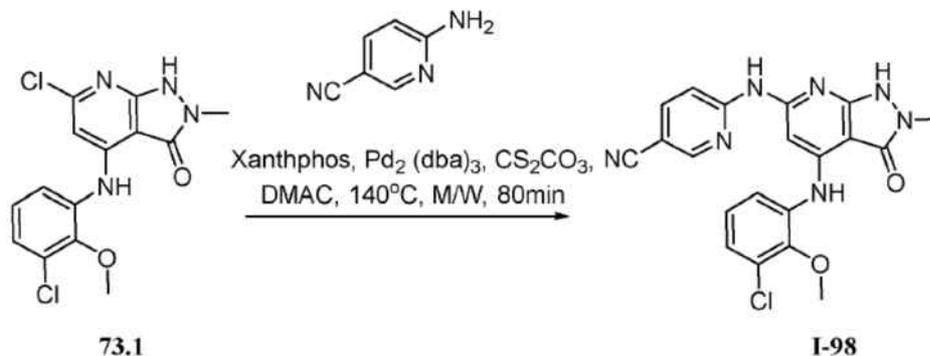
El compuesto **I-96** se preparó a partir del compuesto **73.1** y 2,6-dimetilpirimidin-4-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 14,34%). MS(ES): m/z 426,40 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,62%, pureza por HPLC: 96,51%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,13 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,63-7,60 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24-7,23 (d, J=4,8Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 75: Síntesis de 4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-6-((4-(metoximetil)piridin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-97



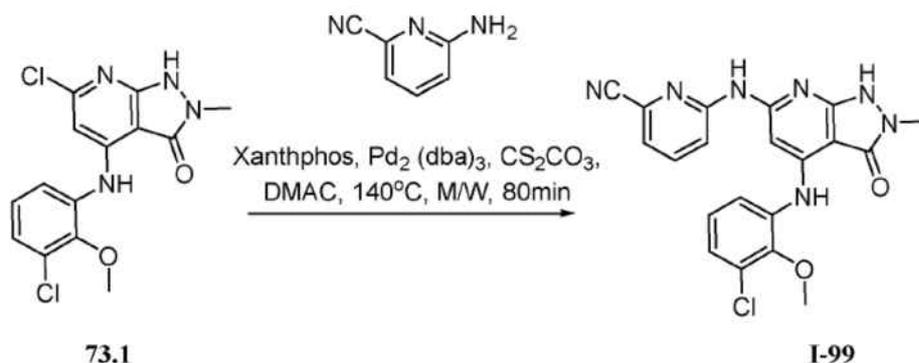
El compuesto **I-97** se preparó a partir del compuesto **73.1** y 4-(metoximetil)piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 12,82%). MS(ES): m/z 441,29 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,70%, pureza por HPLC: 98,80%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,78 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,25-7,23 (d, J=7,6Hz, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

Ejemplo 76: Síntesis de 6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)nicotinonitrilo, I-98



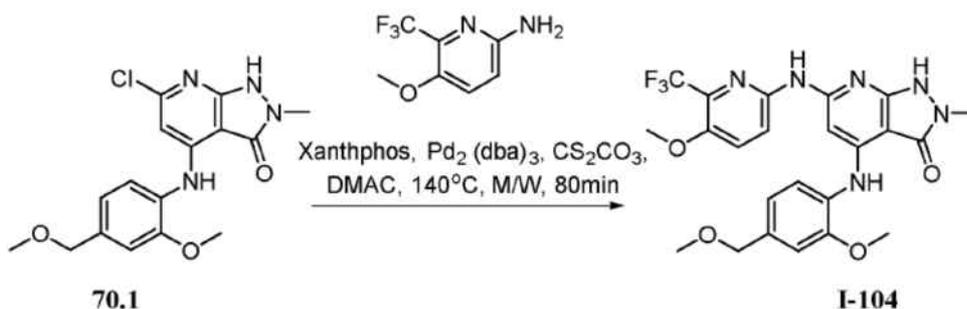
El compuesto **I-98** se preparó a partir del compuesto **73.1** y 6-aminonicotinonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 13,40%). MS(ES): m/z 422,32 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,00%, pureza por HPLC: 97,94%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,01 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,23-8,16 (m, 2H), 7,59-7,57 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Ejemplo 77: Síntesis de 6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)picolinonitrilo, I-99



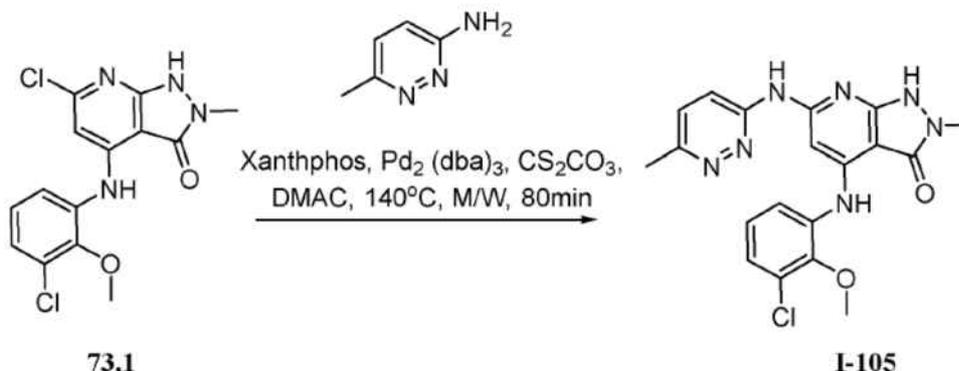
5 El compuesto **I-99** se preparó a partir del compuesto **73.1** y 6-aminopicolonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 13,14%). MS(ES): m/z 422,35 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,93%, pureza por HPLC: 95,55%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,87 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

10 **Ejemplo 78: Síntesis de 4-((2-metoxi-4-(metoximetil)fenil)amino)-6-((5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-104**

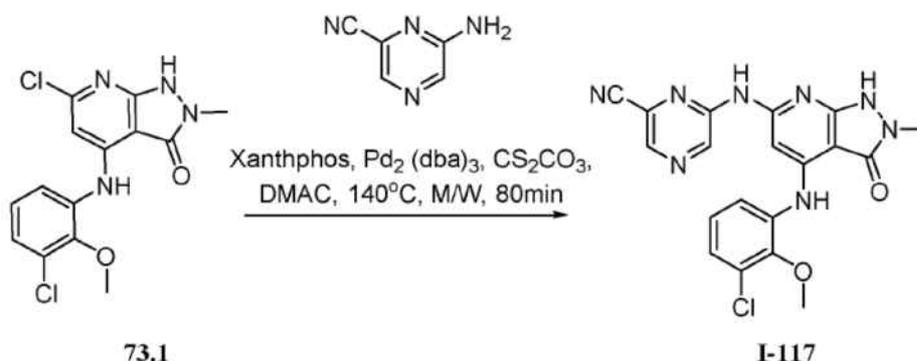


15 El compuesto **I-104** se preparó a partir del compuesto **70.1** y 5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 11,52%). MS(ES): m/z 505,36 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,99%, pureza por HPLC: 96,46%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 7,82-7,80 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,98-6,96 (d, J=8,0Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

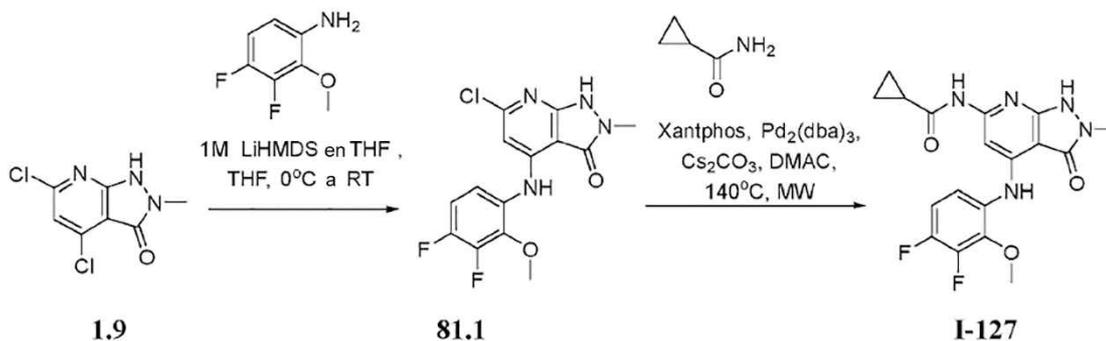
20 **Ejemplo 79: Síntesis de 4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((6-metilpiridacin-3-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-105**



25 El compuesto **I-105** se preparó a partir del compuesto **73.1** y 6-metilpiridacin-3-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 5,49%). MS(ES): m/z 412,29 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,66%, pureza por HPLC: 95,98%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,21 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48-7,46 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,21-7,20 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,11-7,09 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,69-6,67 (d, J=9,2Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Ejemplo 80: Síntesis de 6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)piracina-2-carbonitrilo, I-117

5 El compuesto **I-117** se preparó a partir del compuesto **73.1** y 6-metilpiridacin-3-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 21,39%). MS(ES): m/z 423,27 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,80%, pureza por HPLC: 95,08%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,96 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27-7,23 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

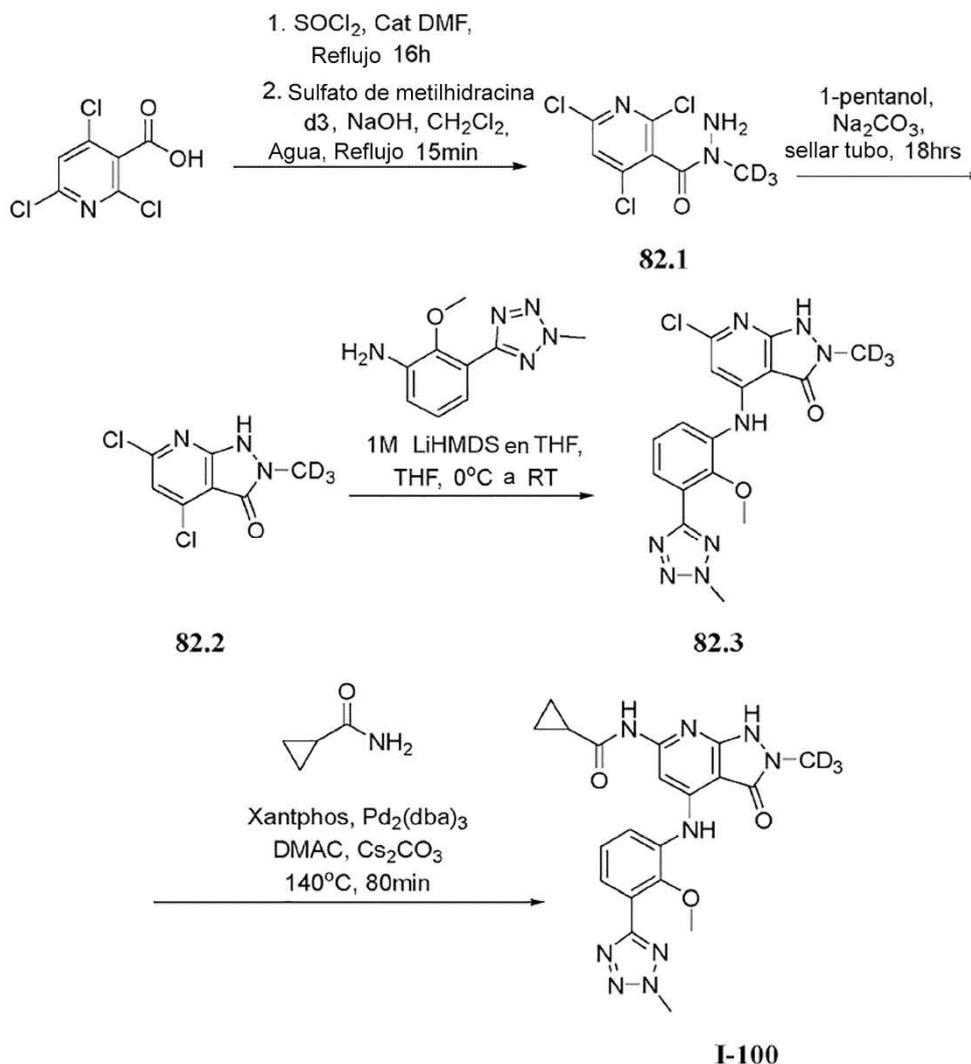
Ejemplo 81: Síntesis de N-(4-((3,4-difluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-127

15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar **1.91**, se obtuvo **81.1** (rendimiento: 63,99%). MS(ES): m/z 341,7 [M+H]⁺.

20 El compuesto **I-127** se preparó a partir del compuesto **81.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 17,5%). MS(ES): m/z 390,27 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,27%, pureza por HPLC: 99,63%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,72 (s, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 1H), 0,77-0,75 (d, J=6,4Hz, 4H).

Ejemplo 82: Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-(metil-d₃)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-100

25

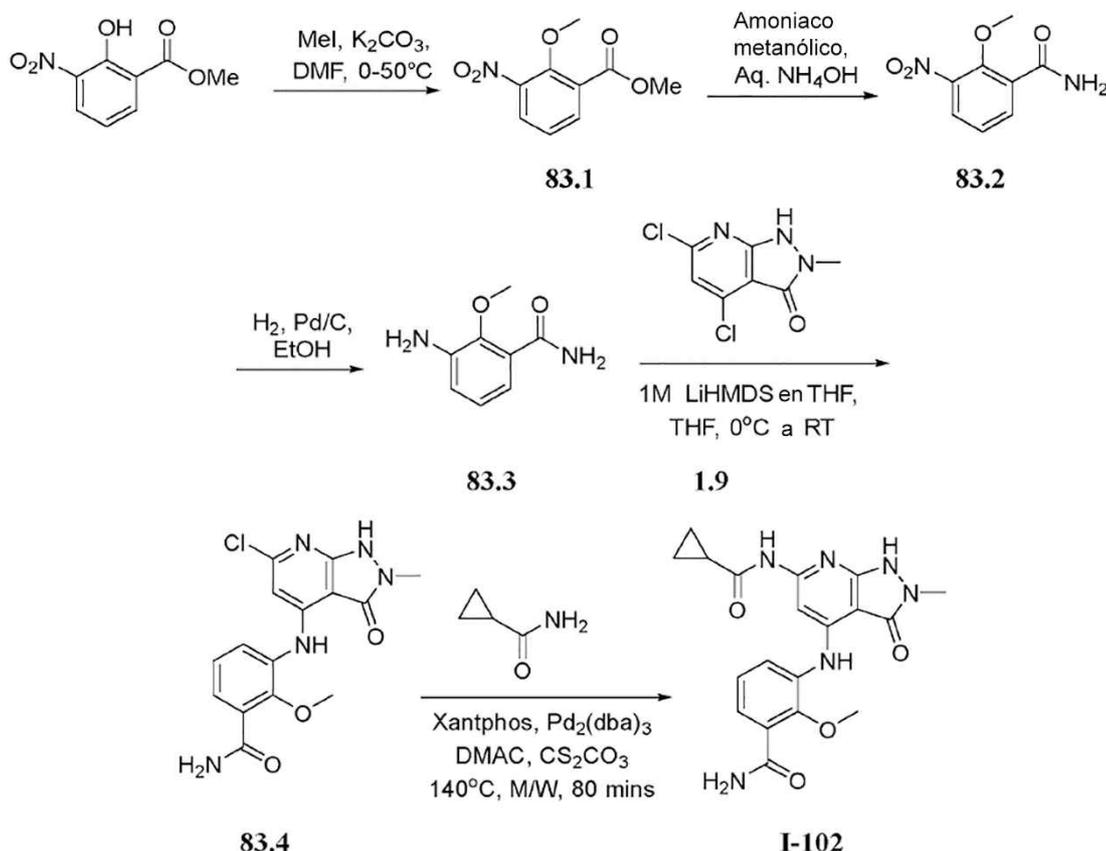


Síntesis del compuesto 82.1. A ácido 2,4,6-tricloronicotínico (0,25 g, 1,10 mmol, 1,0 eq) se añadió cloruro de tionilo (1,2 ml) seguido por N,N-dimetilformamida (catalítica) y se sometió a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro ácido. Se disolvió sulfato de metilhidracina d3 (0,16 g, 1,10 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (5 ml) seguido por adición de solución de hidróxido de sodio (0,18 g, 4,40 mmol, 4,0 eq) en agua (1,2 ml). A esto se añadió la solución del cloruro ácido previamente hecha en diclorometano (5 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se combinó, lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida a presión para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el producto se eluyó en acetato de etilo al 30% en hexano para conseguir 1.1 puro (0,2 g, 70,35%). MS(ES): m/z 258,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 82.2. A una suspensión de 83.1 (0,2 g, 0,776 mmol, 1,0 eq) en 1-pentanol (5 ml) se añadió carbonato de sodio (0,083 g, 0,776 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 18 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH = 6 usando ácido clorhídrico 1 N. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un material crudo. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando ácido fórmico al 0,1% en agua/acetonitrilo en método de gradiente para obtener 1.2 puro (0,085 g, 30,78%). MS(ES): m/z 222,06 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 82.3. Siguiendo el procedimiento para preparar 1.91, se obtuvo 82.3 (rendimiento: 30,78%). MS(ES): m/z 390,82 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El **compuesto I-100** se preparó a partir del compuesto 82.3 y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (0,025 g, rendimiento: 23,40%). MS(ES): m/z 439,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza por LCMS: 99,10%, pureza por HPLC: 97,85%, ^1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz): 10,79 (s, 2H), 8,89 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68-7,64 (t, J=8,0Hz, 2H), 7,40-7,36 (t, J=8,0Hz, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 0,81 (s, 4H).

Ejemplo 83: Síntesis de 3-((6-ciclopropanocarboxamida)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-2-metoxibenzamida, I-102

5

Síntesis del compuesto 83.1. A una solución de 2-hidroxi-3-nitrobenzoato de metilo (5,0 g, 25,36 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadió carbonato de potasio (7,0 g, 50,76 mmol, 2,0 eq) a 0°C y se agitó durante 15 min. A esto se añadió yoduro de metilo (7,2 g, 50,76 mmol, 2,0 eq) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo-agua y el producto precipitado se filtró, se secó bien para obtener **83.1** (5,0 g, 93%). MS(ES): m/z 212,2 [M+H]⁺.

10

Síntesis del compuesto 83.2. A **83.1** (5 g, 23,76 mmol, 1,0 eq) se añadió amoniac acuoso (30 ml) seguido por amoniac metanólico (160 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con agua fría en hielo. El sólido se secó bien para obtener **83.2** (4,5 g, 96%). MS(ES): m/z 197,2 [M+H]⁺.

15

Síntesis del compuesto 83.3. A una solución de **83.2** (4,5 g, 22,94 mmol, 1,0 eq) en metanol (45 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (1,0 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **83.3** (3,0 g, 78,69%). MS(ES): m/z 167,18 [M+H]⁺.

20

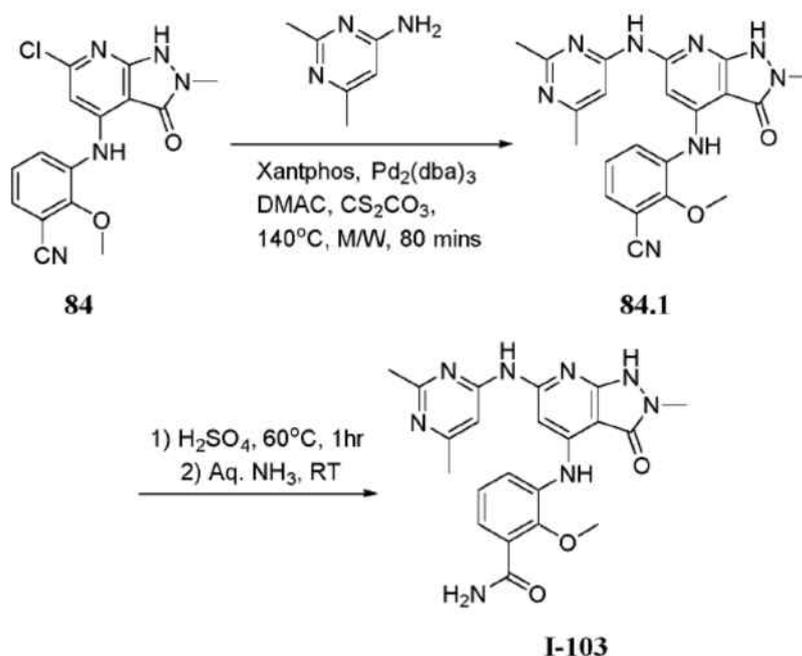
Síntesis del compuesto 83.4. Siguiendo el procedimiento para preparar **1.91**, se obtuvo **83.4** (rendimiento: 62,70%). MS(ES): m/z 348,76 [M+H]⁺.

25

El compuesto **I-102** se preparó a partir del compuesto **83.4** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 2,63%). MS(ES): m/z 397,41 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,76%, pureza por HPLC: 98,65%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,81 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69-7,68 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,65-7,63 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,95-6,91 (t, J=8,0Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,49-1,46 (m, 1H), 0,78-0,77 (m, 4H).

30

Ejemplo 84: Síntesis de 3-((6-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-2-metoxibenzamida, I-103



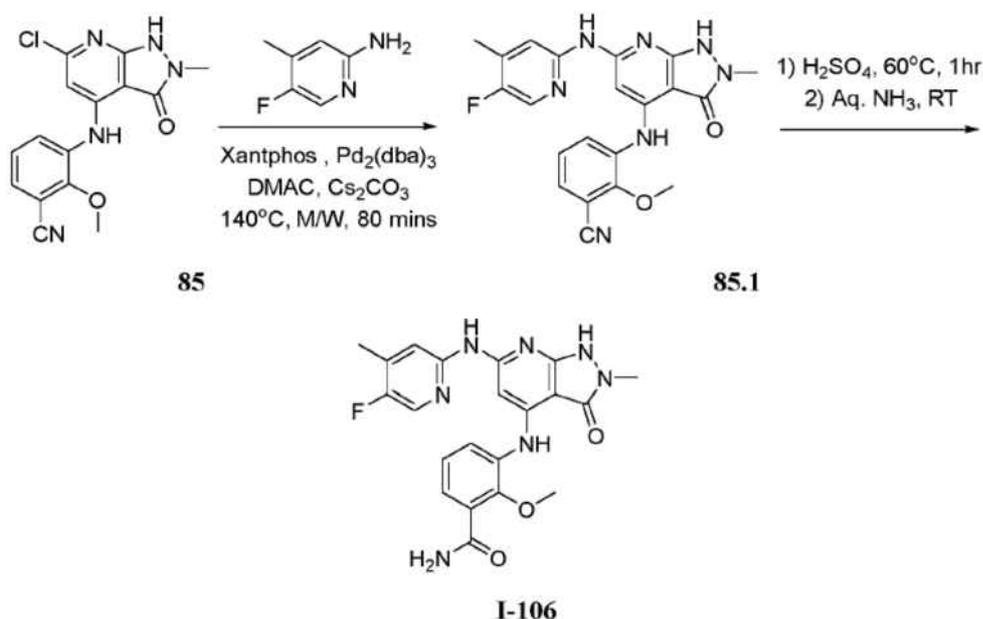
El compuesto **84.1** se preparó a partir del compuesto **84** y 2,6-dimetilpirimidin-4-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 19,00%). MS(ES): m/z 417,45 [M+H]⁺.

5

Síntesis del compuesto I-103. A **84.1** (0,120 g, 0,363 mmol, 1,0 eq) se añadió ácido sulfúrico (2 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de completar la reacción, se añadieron agua y amoníaco acuoso a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando ácido fórmico al 0,1% en agua/acetonitrilo en método de gradiente para obtener **I-84** puro (0,02 g, rendimiento: 15,98%). MS(ES): m/z 435,46 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 95,03%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 14,19 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,73-7,65 (d, J=7,6Hz, 2H), 7,48 (s, 2H), 6,97-6,93 (t, J=8,0Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

10

Ejemplo 85: Síntesis de 4-((2-metoxi-4-(metoximetil)fenil)amino)-6-((5-metoxi-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-106

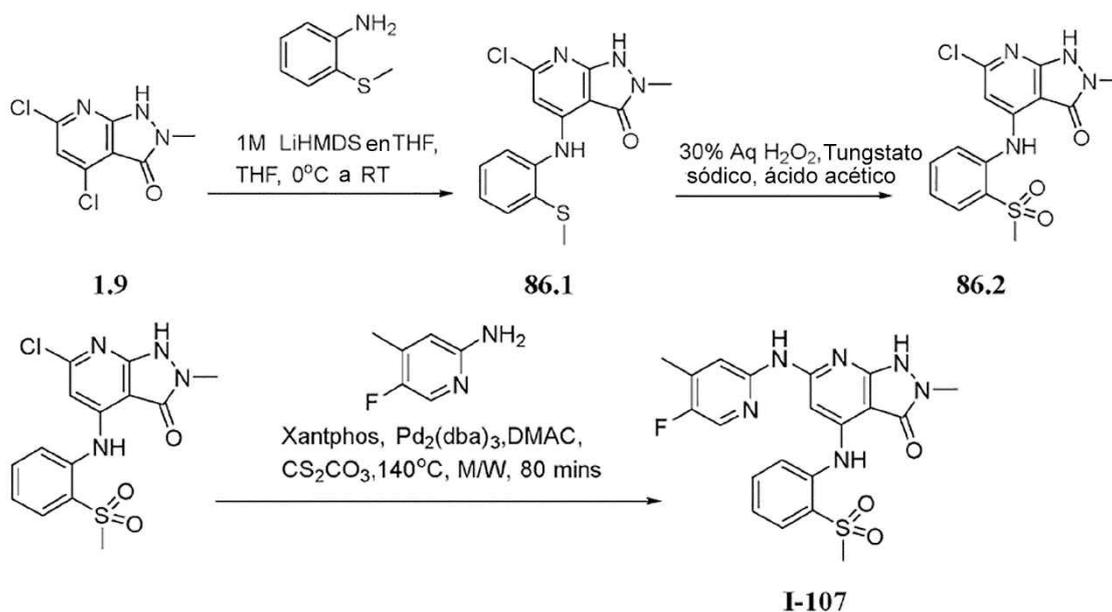


El compuesto **85.1** se preparó a partir del compuesto **85** y 5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 19,65%). MS(ES): m/z 420,42 [M+H]⁺.

20

Síntesis del compuesto I-106. A **85.1** (0,125 g, 0,298 mmol, 1 eq) se añadió ácido sulfúrico (2 ml) y se agitó a 60°C durante 1 h. Después de completar la reacción, se añadieron agua y amoníaco acuoso a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando ácido fórmico al 0,1% en agua/acetonitrilo en método de gradiente para obtener **I-106** puro (0,022 g, rendimiento: 16,88%). MS(ES): m/z 438,44 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,97%, pureza por HPLC: 96,36%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 14,21 (bs, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15-8,11 (m, 2H), 8,02-8,01 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,66-7,61 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,00-6,92 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 86: Síntesis de 6-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)amino)-2-metil-4-((2-(metilsulfonil)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-107

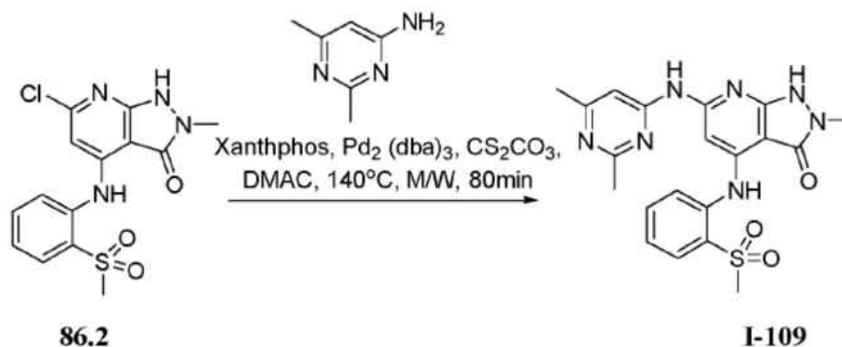


15 Siguiendo el procedimiento para preparar **1.91**, se obtuvo **86.1** (rendimiento: 76,89%). MS(ES): m/z 321,80 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 86.2. A una solución de **86.1** (1,81 g, 5,64 mmol, 1 eq) en ácido acético (2,5 ml) se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (3,83 g, 112,8 mmol, 20 eq) y tungstato de sodio dihidrato (1,85 g, 5,64 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo-agua y el producto precipitado se filtró, lavó con acetato de etilo al 50% en hexano y se secó bien para obtener **86.2** (1,25 g, 62,80%). MS(ES): m/z 353,79 [M+H]⁺.

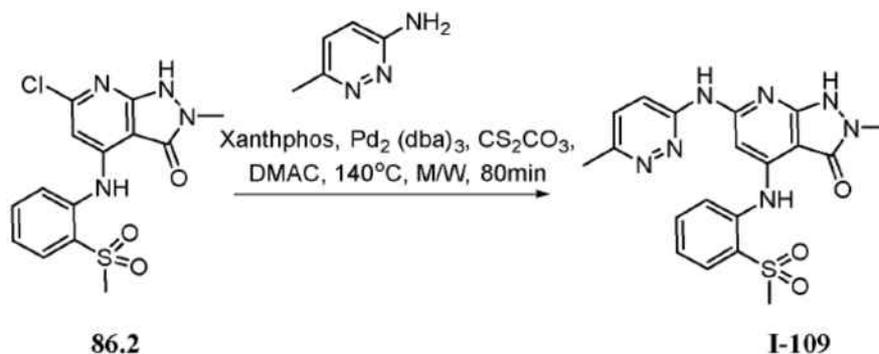
El compuesto **I-107** se preparó a partir del compuesto **86.2** y 5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (0,060 g, rendimiento: 31,89%). MS(ES): m/z 443,47 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,63%, pureza por HPLC: 99,37%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,72 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J=7,2Hz, 2H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,39-7,36 (t, J=7,2Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo I-87: Síntesis de 6-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino)-2-metil-4-((2-(metilsulfonil)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-109



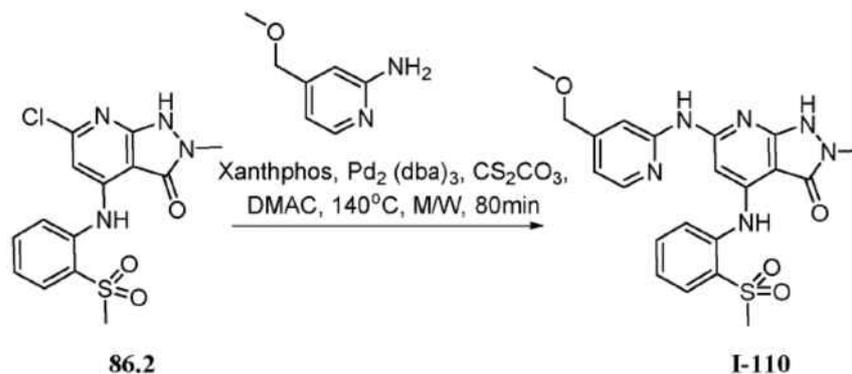
El compuesto **I-109** se preparó a partir del compuesto **86.2** y 2,6-dimetilpirimidin-4-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 27,52%). MS(ES): m/z 440,40 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,42%, pureza por HPLC: 95,04%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 0,84 (bs, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,94-7,92 (dd, J=1,2Hz, 8,0Hz, 1H), 7,87-7,85 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,81-7,77 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 88: Síntesis de 2-metil-6-((6-metilpiridacin-3-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-109



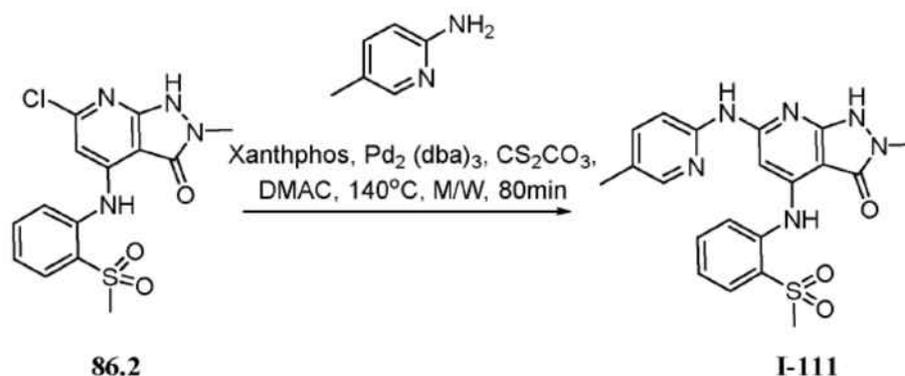
El compuesto **I-109** se preparó a partir del compuesto **86.2** y 6-metilpiridacin-3-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 32,58%). MS(ES): m/z 426,19 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,90%, pureza por HPLC: 96,09%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,59 (bs, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,171 (s, 3H), 3,059 (s, 3H), 2,314 (s, 3H).

Ejemplo 89: Síntesis de 6-((4-(metoximetil)piridin-2-il)amino)-2-metil-4-((2-(metilsulfonil)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-110



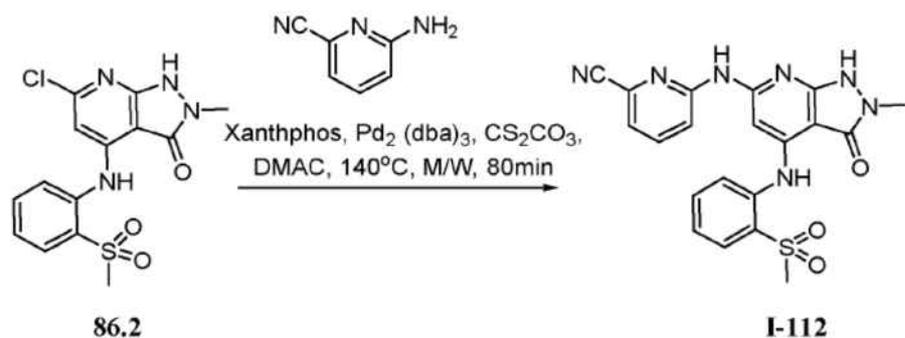
El compuesto **I-110** se preparó a partir del compuesto **86.2** y 4-(metoximetil)piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 14,42%). MS(ES): m/z 455,20 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 94,46%, pureza por HPLC: 95,28%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,62 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, J=6,4Hz, 1H), 8,00-7,98 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,51 (t, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,19 (s, 3H).

Ejemplo 90: Síntesis de 2-metil-6-((5-metilpiridin-2-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-111



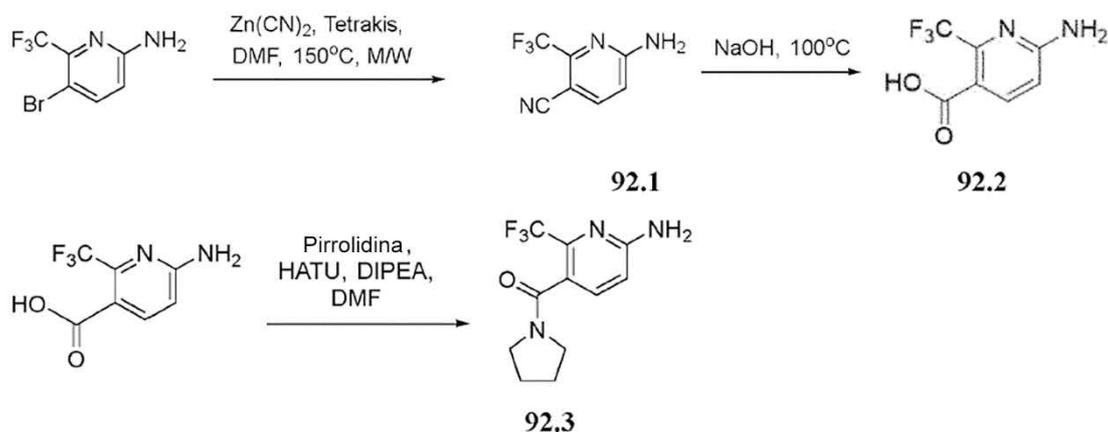
5 El compuesto **I-111** se preparó a partir del compuesto **86.2** y 5-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 20,78%). MS(ES): m/z 425,19 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,76%, pureza por HPLC: 96,61%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,14 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,63-7,61 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,49-7,46 (t, J=6,8Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

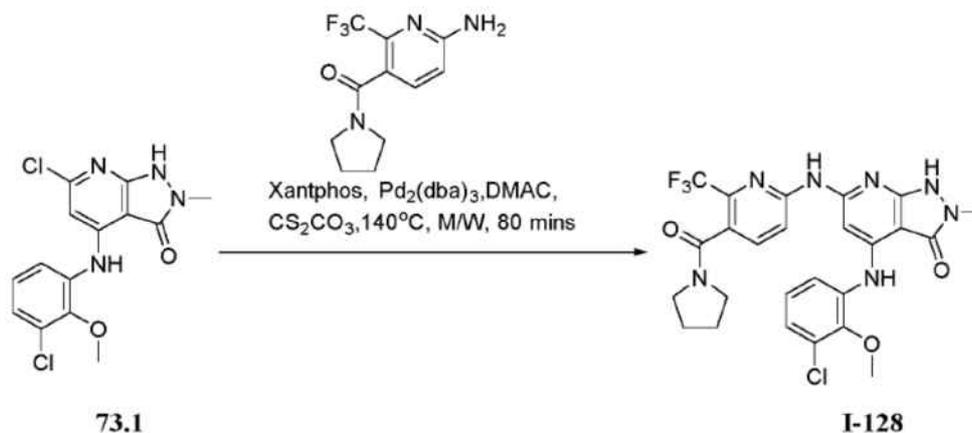
10 **Ejemplo 91: Síntesis de 6-((2-metil-4-((2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)picolinonitrilo, I-112**



15 El compuesto **I-112** se preparó a partir del compuesto **86.2** y 6-aminopicolinonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 23,15%). MS(ES): m/z 436,35 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 100,00%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,81 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,05-8,03 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,94-7,80 (m, 4H), 7,52-7,50 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,41-7,38 (t, J=7,2Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

20 **Ejemplo 92: Síntesis de 4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((5-(pirrolidina-1-carbonil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-128**





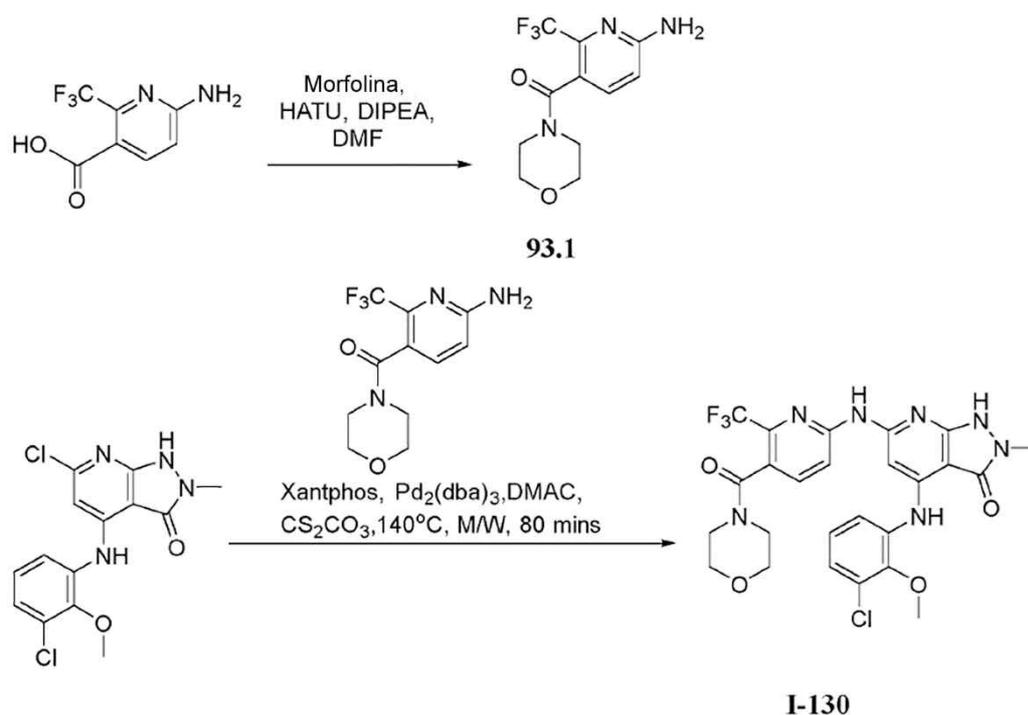
Síntesis del compuesto 92.1. A 5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (3,0 g, 12,45 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (1 ml) se añadió cianuro de cinc (1,456 g, 12,45 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se calentó después en microondas a 150°C durante 15 min. Después de completar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano para obtener **92.1** (rendimiento: 68,69%). MS(ES): m/z 188,13 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 92.2. Al compuesto **92.1** (1,6 g, 8,55 mmol, 1,0 eq) e hidróxido de sodio (1,0 g, 25,65 mmol, 3,0 eq) se añadió agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 5% en diclorometano para obtener **93.2** (rendimiento: 62,41%). MS(ES): m/z 207,12 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 92.3. A una solución enfriada de **92.2** (0,5 g, 2,43 mmol, 1,0 eq) y pirrolidina (0,19 g, 2,67 mmol, 1,1 eq) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 0°C se añadió 3-óxido hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pirimidinio (1,846 g, 4,86 mmol, 2,0 eq) seguido por N,N-diisopropiletilamina (0,94 g, 7,29 mmol, 3,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 3% en diclorometano para obtener **92.3** puro (0,39 g, 62,34%). MS(ES): m/z 260,23 [M+H]⁺

El compuesto **I-128** se preparó a partir del compuesto **73.1** y el compuesto **93.3** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 10,06%). MS(ES): m/z 563,35 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 90,57%, pureza por HPLC: 94,43%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,91 (bs, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,18-8,16 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,89-7,87 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,58-7,55 (dd, J=1,6Hz, 7,6Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 4H).

Ejemplo 93: Síntesis de 4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((5-(morfolina-4-carbonil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-130

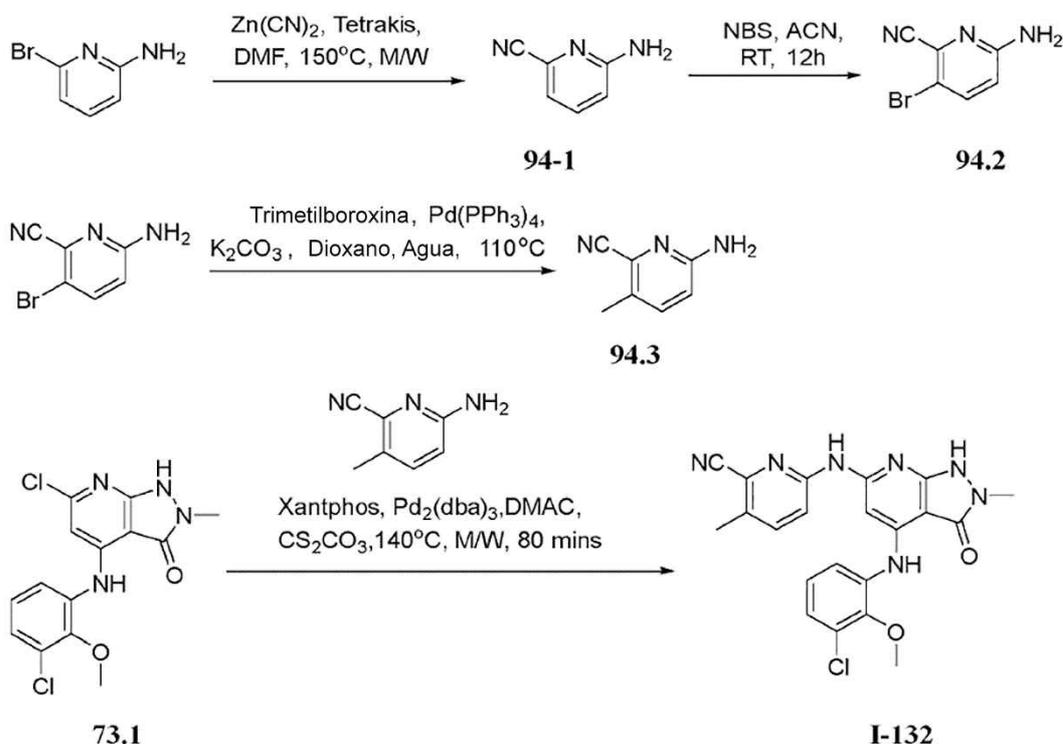


Síntesis del compuesto 93.1. A una solución enfriada de ácido 6-amino-2-(trifluorometil)nicotínico (0,5 g, 2,43 mmol, 1,0 eq) y morfolina (0,23 g, 2,67 mmol, 1,1 eq) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 0°C se añadió 3-óxido hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pirimidinio (1,846 g, 4,86 mmol, 2,0 eq) seguido por N,N-diisopropiletilamina (0,94 g, 7,29 mmol, 3,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 3% en diclorometano para obtener **93.1** (0,4 g, 59,91%). MS(ES): m/z 276,23 [M+H]⁺

El compuesto **I-130** se preparó a partir del compuesto **73.1** y el compuesto **93.1** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 30,52%). MS(ES): m/z 578,41 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,65%, pureza por HPLC: 97,61%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,89 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,17-8,15 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,87-7,84 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,57-7,56 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,66-3,42 (m, 6H), 3,29 (s, 3H), 3,19-3,15 (m, 2H).

Ejemplo 94: Síntesis de 6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)-3-metilpicolinonitrilo, I-132

20



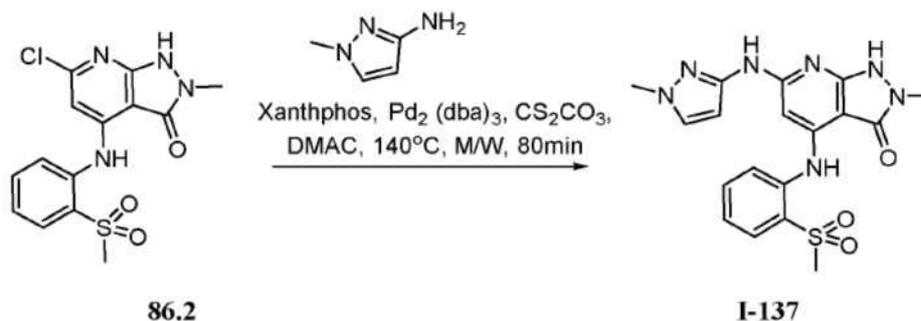
Síntesis del compuesto 94.1. A 6-bromopiridin-2-amina (2,0 g, 11,56 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (1 ml) se añadió cianuro de cinc (1,35 g, 11,56 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se calentó después en microondas a 150°C durante 15 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano para obtener **94.1** (1,0 g, rendimiento: 72,62%). MS(ES): m/z 120,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 94.2. Al compuesto **94.1** (1,0 g, 8,39 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo se añadió N-bromosuccinimida (2,24 g, 12,58 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 25% en hexano para obtener **94.2** (0,42 g, rendimiento: 25,27%). MS(ES): m/z 199,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Síntesis del compuesto 94.3. A una solución de **94.2** (0,42 g, 2,12 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de agua (5 ml) y 1,4-dioxano (15 ml) se añadió trimetilboroxina (0,4 g, 3,18 mmol, 1,5 eq), tetrakis (0,073 g, 0,064 mmol, 0,03 eq) y carbonato de potasio (0,878 g, 6,36 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción de desgasificó por argón durante 30 min. Además, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente en acetato de etilo al 20% en hexano para obtener **95.3** puro (0,1 g, 35,41%). MS(ES): m/z 134,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$

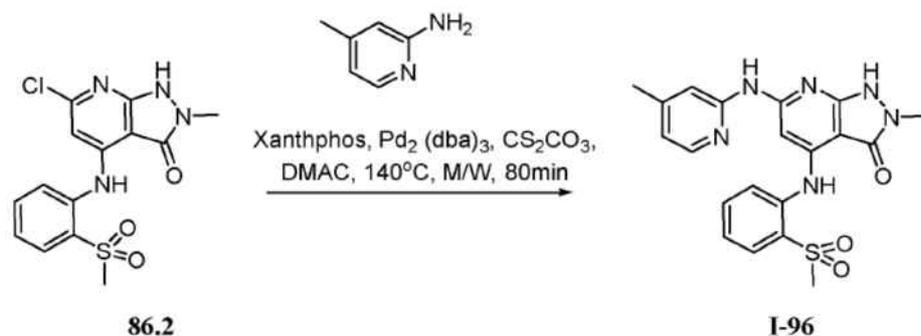
El compuesto **I-132** se preparó a partir del compuesto **73.1** y el compuesto **94.3** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 17,51%). MS(ES): m/z 436,40 $[\text{M}+\text{H}]^+$, pureza por LCMS: 95,36%, pureza por HPLC: 95,07%, ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,80 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,96-7,94 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,80-7,78 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,64-7,62 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27-7,18 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 95: Síntesis de 2-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-137



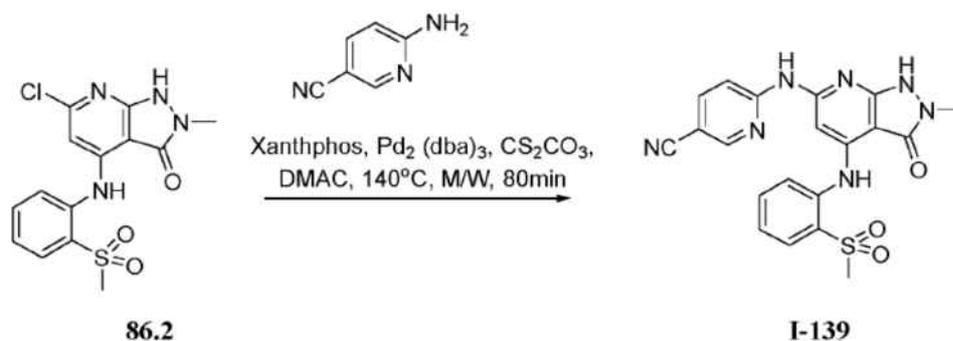
El compuesto **I-137** se preparó a partir del compuesto **86.2** y 1-metil-1H-pirazol-3-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 31,03%). MS(ES): m/z 414,19 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 95,12%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,49 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 6,76 (bs, 1H), 6,34 (bs, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,17 (s, 3H).

Ejemplo 96: Síntesis de 2-metil-6-((4-metilpiridin-2-il)amino)-4-((2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-138



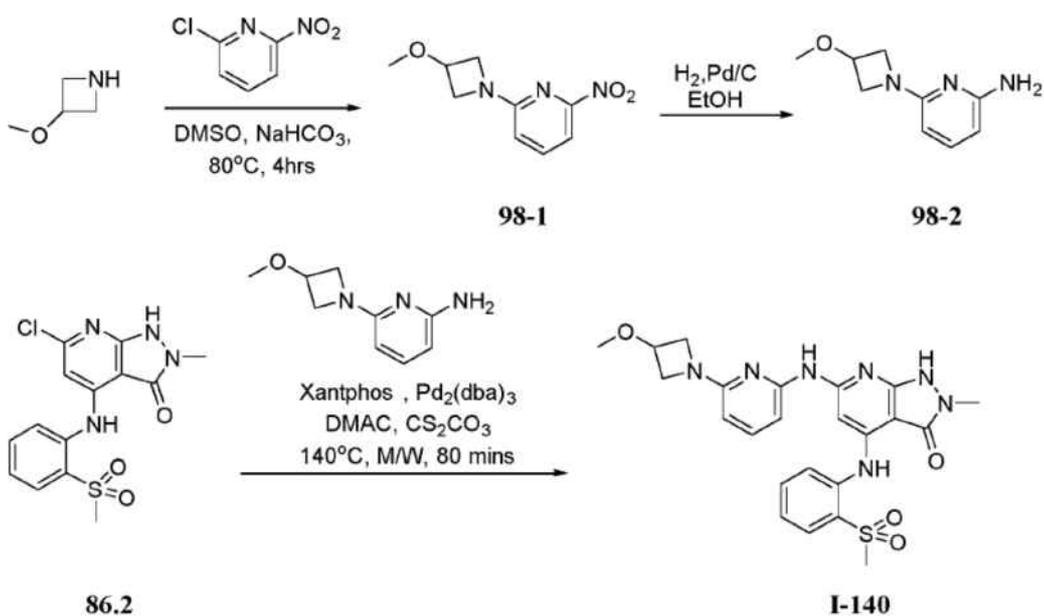
El compuesto **I-138** se preparó a partir del compuesto **86.2** y 4-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 22,67%). MS(ES): m/z 425,07 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 99,85%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,69 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,93-7,91 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,85-7,73 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 97: Síntesis de 6-((2-metil-4-((2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)nicotinonitrilo, I-139



El compuesto **I-139** se preparó a partir del compuesto **86.2** y 6-aminonicotinonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 16,20%). MS(ES): m/z 436,27 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 94,62%, pureza por HPLC: 94,64%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,99 (bs, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,97-7,95 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,19 (s, 3H).

Ejemplo 98: Síntesis de 6-((6-(3-metoxiacetidin-1-il)piridin-2-il)amino)-2-metil-4-((2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-140

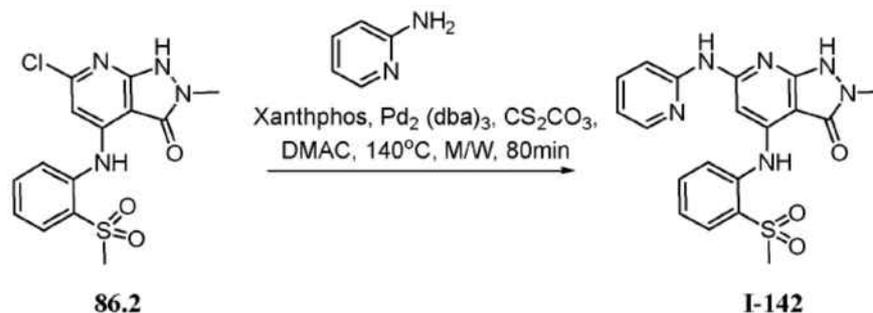


Síntesis del compuesto 98.1. A una solución de 2-cloro-6-nitropiridina (2,0 g, 22,96 mmol, 1,5 eq) y 3-metoxiacetidina (2,43 g, 15,30 mmol, 1,0 eq) en dimetilsulfóxido (20 ml) se añadió bicarbonato de sodio (2,57 g, 30,60 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para obtener **98.1** puro (2,0 g, 62,47%). MS(ES): m/z 210,21 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 98.2. A una solución de **98.1** (2,0 g, 9,56 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,4 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **98.2** (1,5 g, 87,55%). MS(ES): m/z 180,22 [M+H]⁺

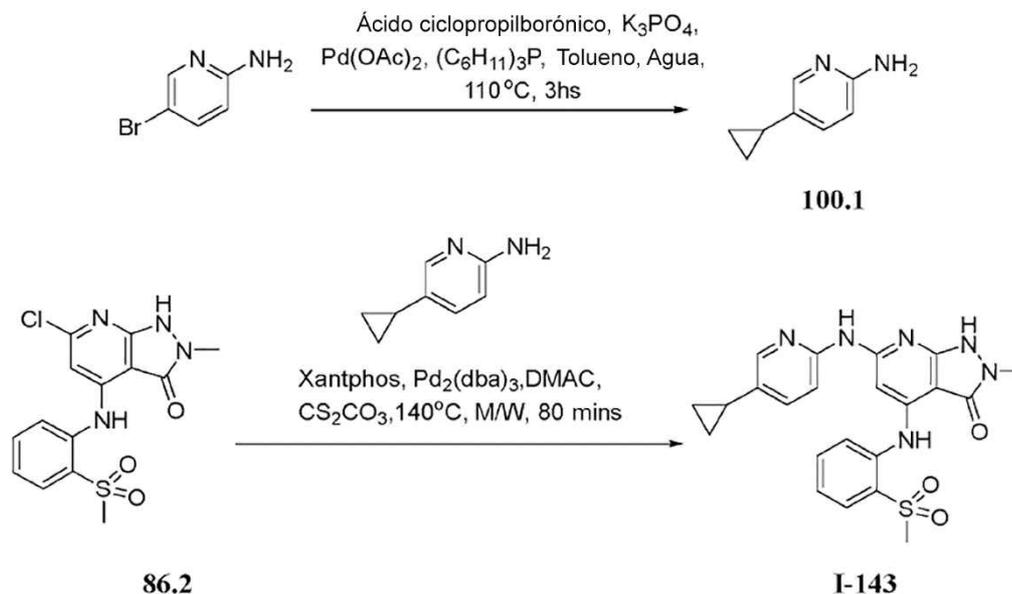
El compuesto **I-140** se preparó a partir del compuesto **86.2** y el compuesto **98.2** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 12,34%). MS(ES): m/z 496,38 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,42%, pureza por HPLC: 100,00%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,593 (s, 1H), 9,492 (s, 1H), 8,906 (s, 1H), 7,950-7,932 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,802 (s, 2H), 7,534-7,391 (m, 3H), 6,986 (s, 1H), 5,879-5,860 (d, J=7,6Hz, 1H), 4,179-4,060 (m, 1H), 3,951-3,722 (m, 2H), 3,590-3,484 (m, 2H), 3,265 (s, 3H), 3,201 (s, 3H), 3,182 (s, 3H).

Ejemplo 99: Síntesis de 2-metil-4-((2-(metilsulfonil)fenil)amino)-6-(piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-142



El compuesto **I-142** se preparó a partir del compuesto **86.2** y piridin-2-amina usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 27,77%). MS(ES): m/z 411,39 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 93,51%, pureza por HPLC: 96,50%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,73 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96-7,94 (d, J=7,6Hz, 2H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 3H).

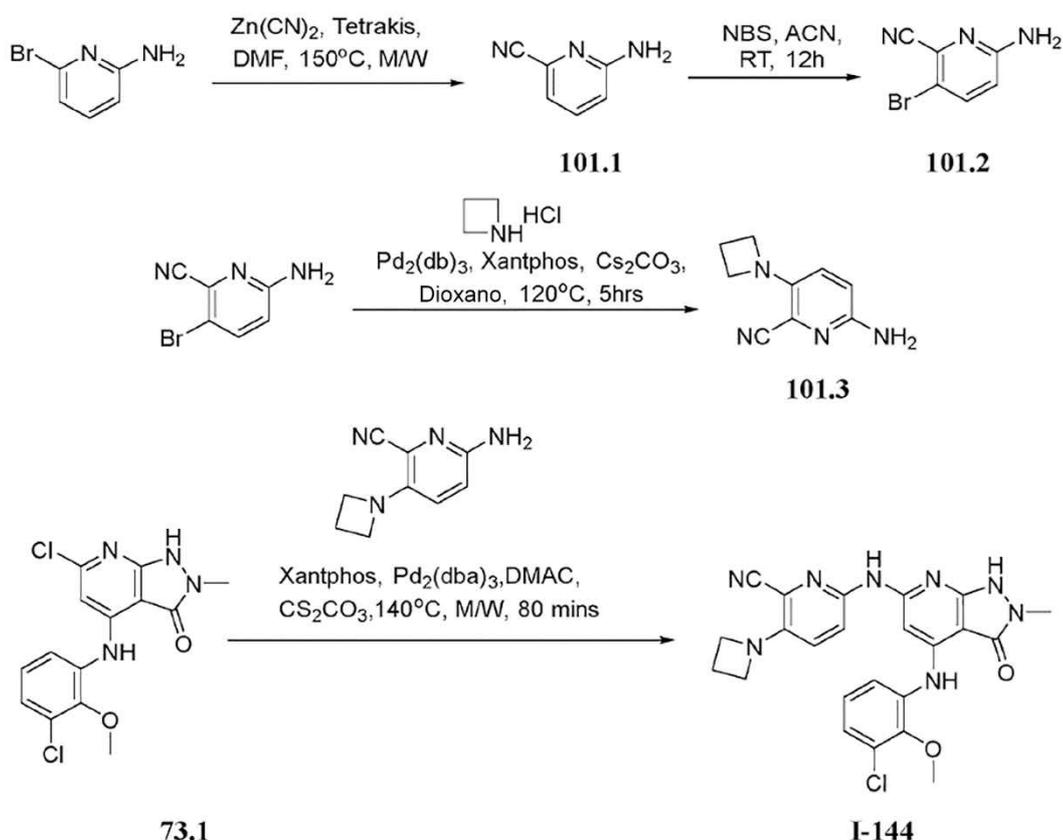
Ejemplo 100: Síntesis de 6-((5-ciclipropilpiridin-2-il)amino)-2-metil-4-((2-(metilsulfonil)fenil)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-143



Síntesis del compuesto 100.1. A una solución de 5-bromopiridin-2-amina (1 g, 5,78 mmol, 1,0 eq) en mezcla de tolueno (12 ml) y agua (1 ml) se añadieron ácido ciclopropilborónico (0,65 g, 7,51 mmol, 1,3 eq), y fosfato de potasio, 2,45 g, 11,56 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, y se añadieron acetato de paladio (0,13 g, 0,578 mmol, 0,1 eq) y triciclohexilfosfina (0,324 g, 1,15 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó otra vez durante 10 min y se agitó a $110^\circ C$ durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para obtener **101.1** (0,5 g, 64,47%). MS(ES): m/z 135,18 $[M+H]^+$

El compuesto **I-143** se preparó a partir del compuesto **86.2** y el compuesto **100.1** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (0,030 g, rendimiento: 15,66%). MS(ES): m/z 451,32 $[M+H]^+$, pureza por LCMS: 97,01%, pureza por HPLC: 98,86%, 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,67 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 3H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Ejemplo 101: Síntesis de 3-(acetidin-1-il)-6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)picolinonitrilo, I-144



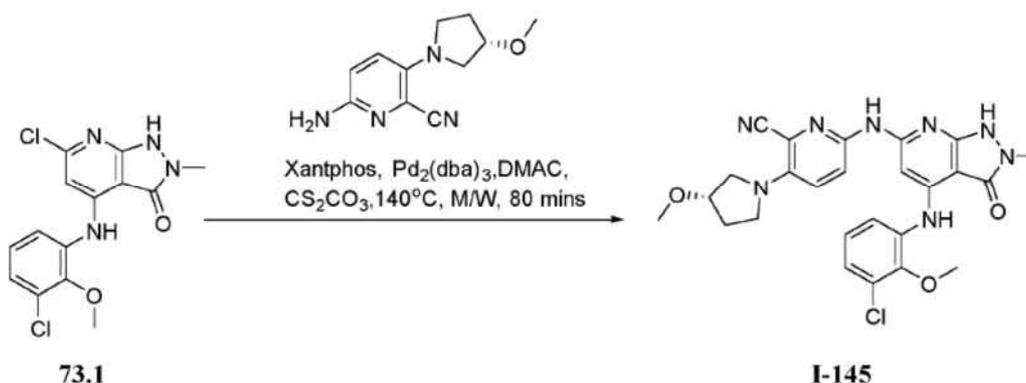
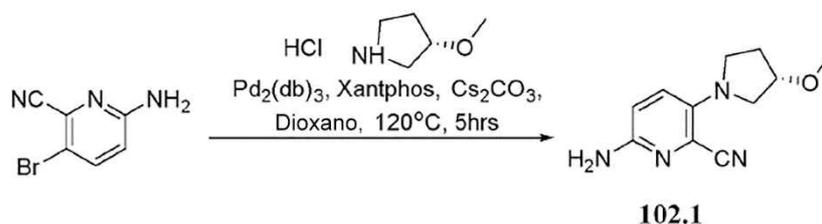
Síntesis del compuesto 101.1. A 6-bromopiridin-2-amina (2,0 g, 11,56 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (1 ml) se añadió cianuro de cinc (1,35 g, 11,56 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se calentó después en microondas a 150°C durante 15 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano para obtener **101.1** (1,0 g, rendimiento: 72,62%). MS(ES): m/z 120,13 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 101.2. Al compuesto **101.1** (1,0 g, 8,39 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo se añadió N-bromosuccinimida (2,24 g, 12,58 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 25% en hexano para obtener **101.2** (0,42 g, rendimiento: 25,27%). MS(ES): m/z 199,02 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 101.3. A una solución de **101.2** (2,0 g, 10,10 mmol, 1,0 eq) 1,4-dioxano (20 ml) se añadió clorhidrato de acetidina (1,9 g, 20,20 mmol, 2,0 eq), seguido por tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,277 g, 0,303 mmol, 0,03 eq), 9,9-dimetil-4,5-bis(di-tert-butilfosfina)xanteno (0,351 g, 0,606 mmol, 0,06 eq) y carbonato de cesio (16,4 g, 50,50 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción de desgasificó por argón durante 30 min. Además, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 5 h. Después de completar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano para obtener **101.3** puro (0,52 g, 29,95%). MS(ES): m/z 175,21 [M+H]⁺

El compuesto **I-144** se preparó a partir del compuesto **73.1** y el compuesto **101.3** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 14,22%). MS(ES): m/z 477,31 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,17%, pureza por HPLC: 95,19%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,65 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,62-7,61 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27-7,13 (m, 3H), 4,10-4,06 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 2H).

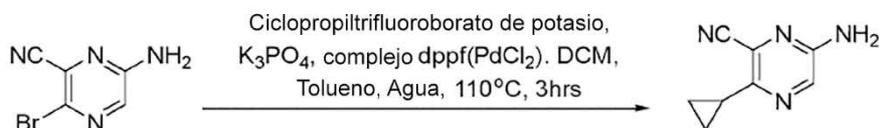
Ejemplo 102: Síntesis de (S)-6-((4-(3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)-3-(3-metoxipirrolidin-1-il)picolinonitrilo, I-145

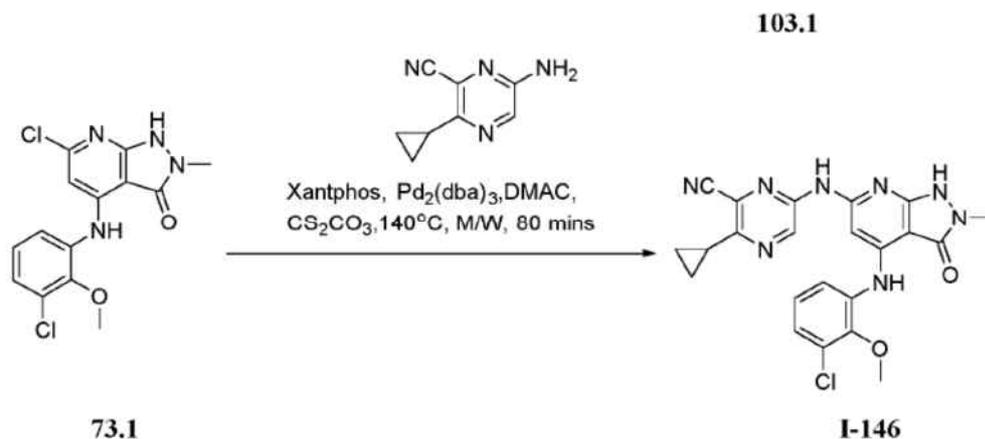


5 **Síntesis del compuesto 102.1.** A una solución de 6-amino-3-bromopicolinonitrilo (0,5 g, 7,57 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió clorhidrato de (S)-3-metoxipirrolidona (2,1 g, 15,14 mmol, 2,0 eq), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,21 g, 0,227 mmol, 0,03 eq), 9,9-dimetil-4,5-bis(di-tert-butilfosfina)xanteno (0,26 g, 0,454 mmol, 0,06 eq) y carbonato de potasio (3,13 g, 22,71 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción de desgasificó por argón durante 30 min. Además, la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 5 h. Después de completar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano para obtener **102.1** puro (0,055 g, 9,07%). MS(ES): m/z 219,26 [M+H]⁺

15 El compuesto **I-145** se preparó a partir del compuesto **73.1** y el compuesto **102.1** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 16,28%). MS(ES): m/z 522,31 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 93,16%, pureza por HPLC: 91,93%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,66 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,82-7,81 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,66-7,64 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39-7,37 (d, J=9,6Hz, 1H), 7,31-7,27 (t, J=7,8Hz, 1H), 7,19-7,18 (d, J=7,8Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 3H), 3,28 (s, 6H), 2,09-2,03 (m, 2H).

20 **Ejemplo 103: 6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)-3-ciclopropilpiracina-2-carbonitrilo, I-146**

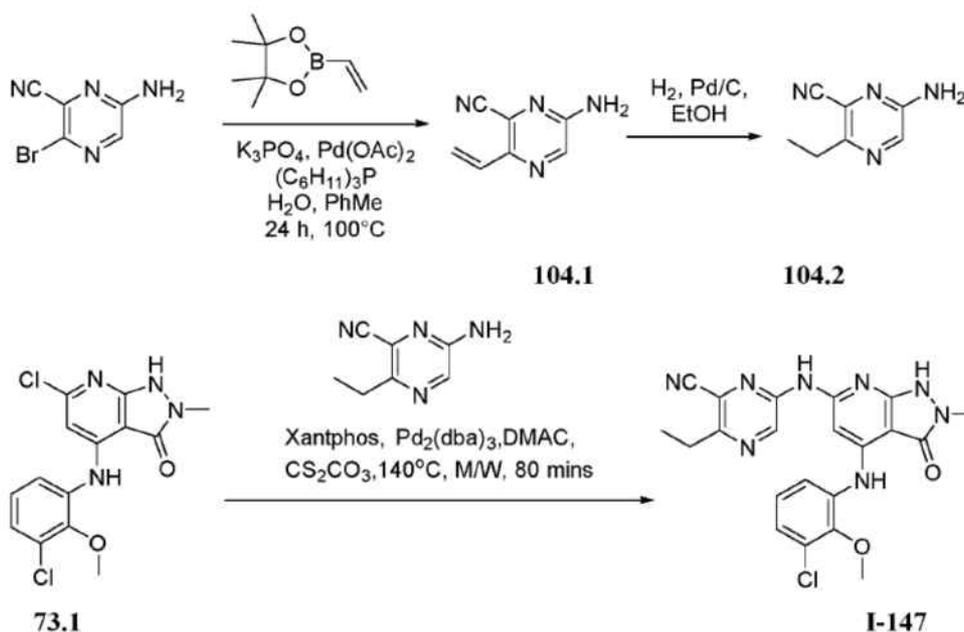




5 **Síntesis del compuesto 103.1.** A una solución de 6-amino-3-bromopiracina-2-carbonitrilo (1 g, 5,02 mmol, 1,0 eq) en mezcla de tolueno (12 ml) y agua (1 ml) se añadieron ciclopropiltrifluoroborato de potasio (0,965 g, 6,526 mmol, 1,3 eq), fosfato de potasio, (2,13 g, 10,04 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, y después se añadió complejo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) con diclorometano (0,205 g, 0,251 mmol, 0,05 eq), se desgasificó otra vez durante 10 min. La reacción después se agitó a 110°C durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para obtener **103.1** (0,49 g, 60,88%). MS(ES): m/z 161,18 [M+H]⁺

15 El compuesto **I-146** se preparó a partir del compuesto **73.1** y el compuesto **103.1** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 15,66%). MS(ES): m/z 463,25 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,63%, pureza por HPLC: 96,05%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,53 (bs, 2H), 9,21(s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,16-1,13 (m, 2H), 1,01 (m, 2H).

20 **Ejemplo 104: Síntesis de 6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)-3-etilpiracina-2-carbonitrilo, I-147**



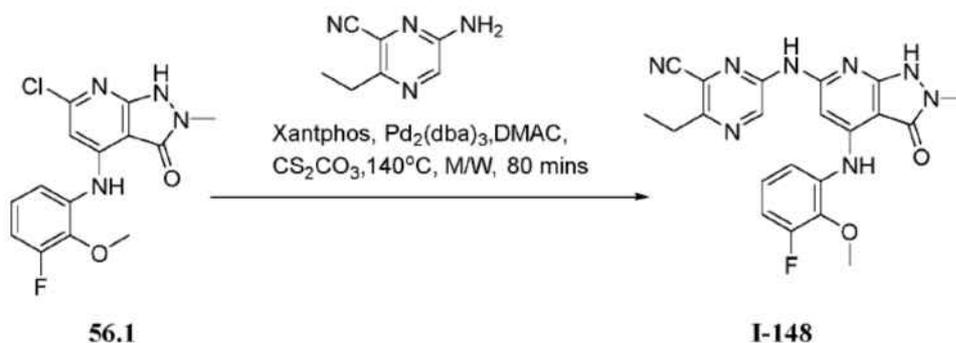
25 **Síntesis del compuesto 104.1.** A una solución de 6-amino-3-bromopiracina-2-carbonitrilo (0, g, 1,0 mmol, 1,0 eq) en mezcla de tolueno (2,5 ml) y agua (0,5 ml) se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,201 g, 1,31 mmol, 1,3 eq), y fosfato de potasio (0,424 g, 2,0 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, y se añadieron acetato de paladio (0,022 g, 0,1 mmol, 0,1 eq) y triciclohexilfosfina (0,056 g, 0,2 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó otra vez durante 10 min y se agitó a 100°C durante 24 h.

Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente para obtener **104.1** (0,12 g, 81,70%). MS(ES): m/z 147,15 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 104.2. A una solución de **104.1** (0,12 g, 0,821 mmol, 1,0 eq) en etanol (5 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,030 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para **104.2** (0,09 g, 73,98%). MS(ES): m/z 149,17 [M+H]⁺

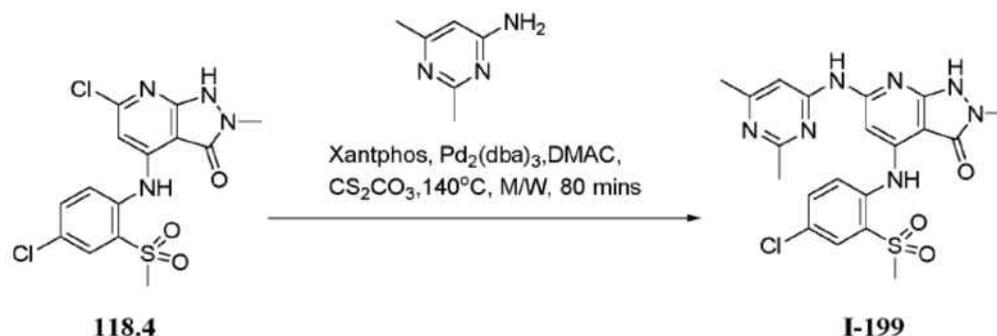
El compuesto **I-147** se preparó a partir del compuesto **73.1** y el compuesto **104.2** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 20,34%). MS(ES): m/z 451,25 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,20%, pureza por HPLC: 96,27%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,92 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,63-7,61 (dd, J=2,0Hz, 7,2Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,93-2,87 (q, J=7,2Hz, 2H), 1,29-1,25 (t, J=7,2Hz, 3H).

Ejemplo 106: Síntesis de 3-etil-6-((4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)piracina-2-carbonitrilo, I-148



El compuesto **I-148** se preparó a partir del compuesto **56.1** y 6-amino-3-etilpiracina-2-carbonitrilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 18,57%). MS(ES): m/z 435,24 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,91%, pureza por HPLC: 96,60%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,90 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,47-7,45 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 3,05 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,91-2,87 (q, J=7,2Hz, 2H), 1,29-1,25 (t, J=7,2Hz, 3H).

Ejemplo 106: Síntesis de 4-((4-cloro-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-6-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-199



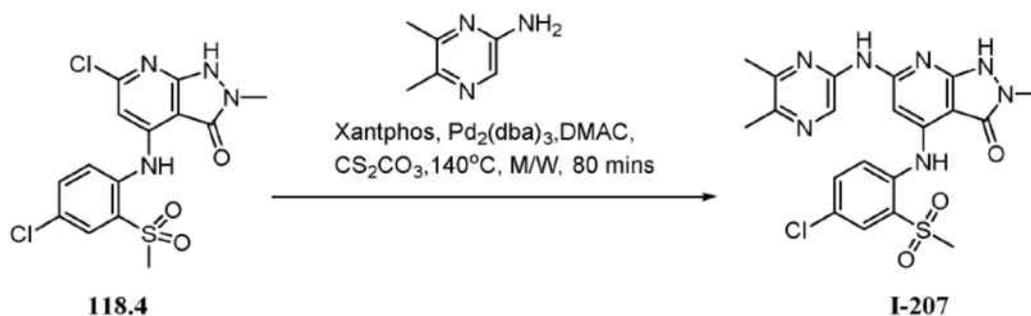
El compuesto **I-199** se preparó a partir de 2,6-dimetilpirimidin-4-amina y **118.4** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 14,71%). MS(ES): m/z 474,15 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,47%, pureza por HPLC: 97,08%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,20 (bs, 2H), 9,23 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

Ejemplo 107: Síntesis de 6-((4-((4-cloro-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)picolinonitrilo, I-203



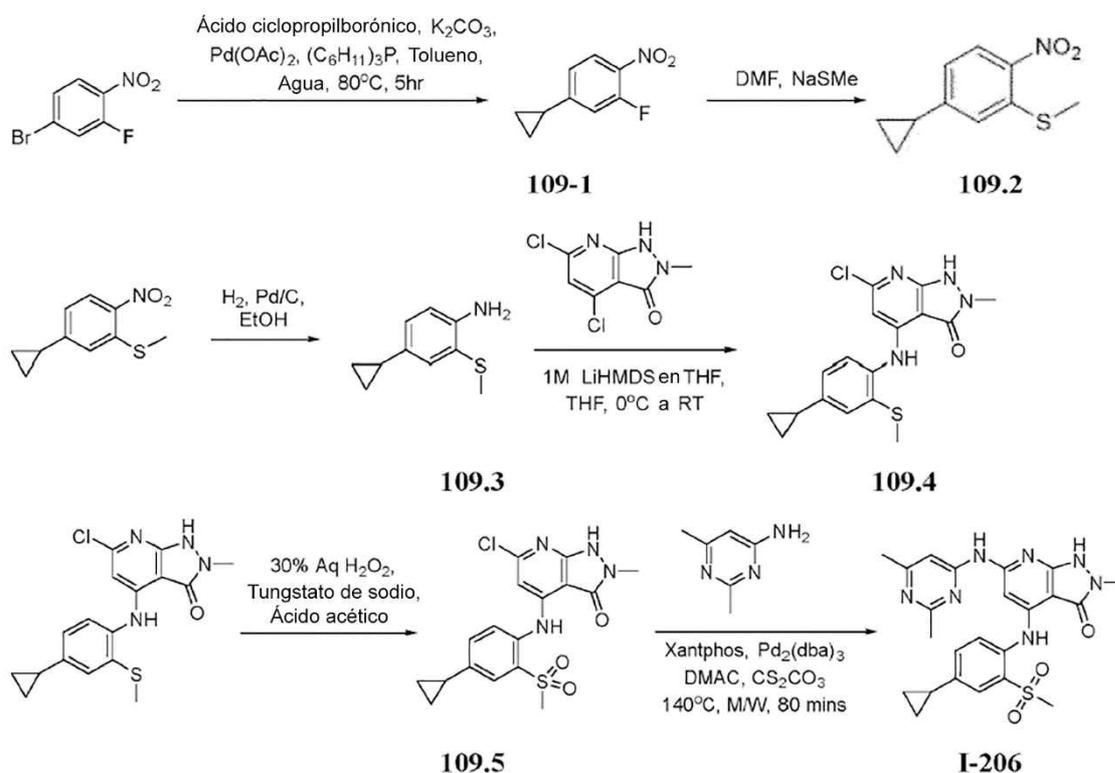
5 El compuesto **I-203** se preparó a partir de 6-aminopiridinonitrilo y **118.4** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 17,58%). MS(ES): m/z 470,27 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,56%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,71 (bs, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,54-7,52 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

10 **Ejemplo 108: Síntesis de 4-((4-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-6-((5,6-dimetilpiracin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-207**



15 El compuesto **I-207** se preparó a partir de 5,6-dimetilpiracin-2-amina y **118.4** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 19,06%). MS(ES): m/z 474,32 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,78%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,75 (bs, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

20 **Ejemplo I-109: Síntesis de 4-((4-ciclopropil-2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-6-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-206**



Síntesis del compuesto 109.1. A una solución de 2-fluoro-4-bromonitrobenzén (1,0 g, 4,55 mmol, 1,0 eq) en mezcla de tolueno (12 ml) y agua (5 ml) se añadieron ácido ciclopropilborónico (0,51 g, 5,91 mmol, 1,3 eq), y carbonato de potasio (1,25 g, 9,1 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, y se añadieron acetato de paladio (0,102 g, 0,455 mmol, 0,1 eq) y triciclohexilfosfina (0,255 g, 0,91 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó otra vez durante 10 min y se agitó a $80^\circ C$ durante 5 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente para obtener **109.1** (0,81 g, 98,36%). MS(ES): m/z 182,17 [M+H]⁺

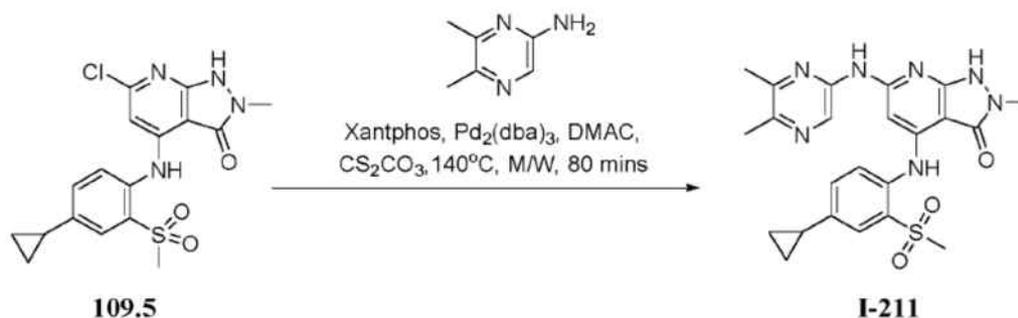
Síntesis del compuesto 109.2. A una solución de **109.1** (0,81 g, 4,47 mmol, 1,0 eq) y tiometóxido de sodio (0,313 g, 4,47 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a $150^\circ C$ durante 5 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente para obtener **109.2** (0,78 g, 83,37%). MS(ES): m/z 210,26 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 109.3. A una solución de **109.2** (0,78 g, 3,73 mmol, 1,0 eq) en etanol (10 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,060 g). Se purgó hidrógeno a través de la muestra de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **109.3** (0,63 g, 94,28%). MS(ES): m/z 180,28 [M+H]⁺

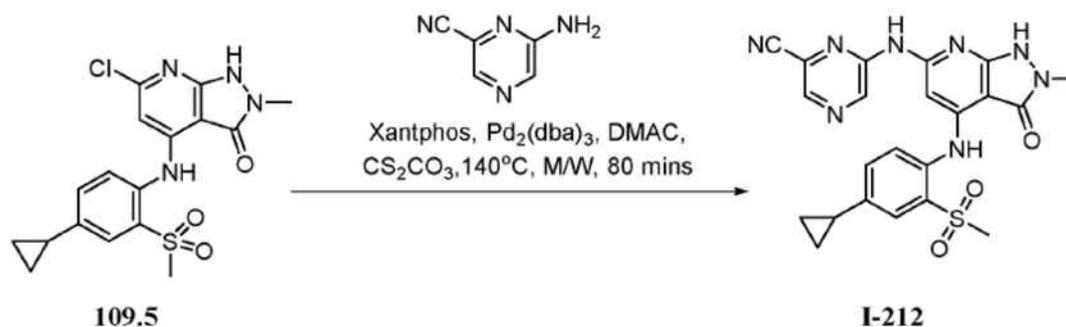
Síntesis del compuesto 109.4. El compuesto se sintetizó a partir de **109.3** y **1.9** usando el procedimiento general A para obtener **109.4** (rendimiento: 58,41%). MS(ES): m/z 361,86 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 109.5. A una solución de **109.4** (0,58 g, 1,61 mmol, 1 eq) en ácido acético (1,0 ml) se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (1,1 g, 32,2 mmol, 20 eq) y tungstato de sodio dihidrato (0,53 g, 1,61 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo-agua y el producto precipitado se filtró, lavó con acetato de etilo al 50% en hexano y se secó bien para obtener **109.5** (0,36 g, rendimiento: 57,01%). MS(ES): m/z 393,86 [M+H]⁺

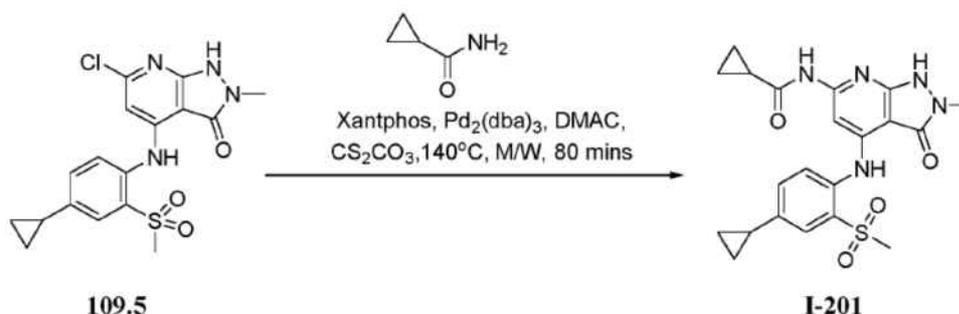
El compuesto **I-206** se preparó a partir de 2,6-dimetilpirimidin-4-amina y el compuesto **109.5** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 5,69%). MS(ES): m/z 480,42 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 94,51%, pureza por HPLC: 95,04%, 1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,81 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,68-7,67 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,10-2,13 (m, 1H), 1,05-1,10 (m, 2H), 0,76-1,73 (m, 2H).

Ejemplo 110: Síntesis de 4-((4-ciclopropil-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-6-((5,6-dimetilpiracina-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-211

5 El compuesto **I-211** se preparó a partir de 5,6-dimetilpiracina-2-amina y compuesto **109.5** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 17,07%). MS(ES): m/z 480,25 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,64%, pureza por HPLC: 96,56%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,75 (bs, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,16-1,11 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H).

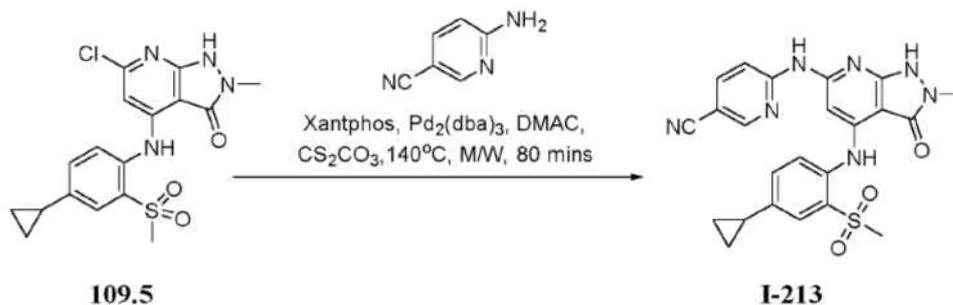
Ejemplo 111: Síntesis de 6-((4-((4-ciclopropil-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)piracina-2-carbonitrilo, I-212

15 El compuesto **I-212** se preparó a partir de 6-aminopiracina-2-carbonitrilo y compuesto **109.5** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 13,40%). MS(ES): m/z 477,36 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,15%, pureza por HPLC: 96,84%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,89 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,71-7,70 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,48-7,46 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,05-1,02 (m, 2H), 0,79-1,77 (m, 2H).

Ejemplo 112: Síntesis de N-(4-((4-ciclopropil-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-201

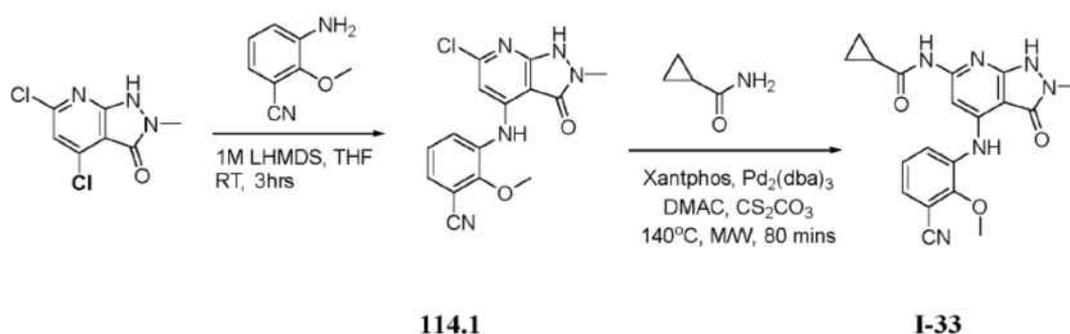
25 El compuesto **I-112** se preparó a partir de ciclopropanocarboxamida y compuesto **109.5** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 3,71%). MS(ES): m/z 442,29 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,07%, pureza por HPLC: 95,46%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 7,77 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,51-7,49 (d, J=8,0Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,13-1,09 (m, 2H), 0,99-0,93 (m, 4H), 0,83-0,79 (m, 2H).

Ejemplo 113: Síntesis de 6-((4-((4-ciclopropil-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)nicotinonitrilo, I-213



5 El compuesto **I-213** se preparó a partir de 6-aminonicotinonitrilo y compuesto **109.5** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 15,34%). MS(ES): m/z 476,25 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,48%, pureza por HPLC: 95,09%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,91 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,72-7,70 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,65-7,64 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,53-7,51 (dd, J=2,0Hz, 8,0Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,79-0,75 (m, 2H).

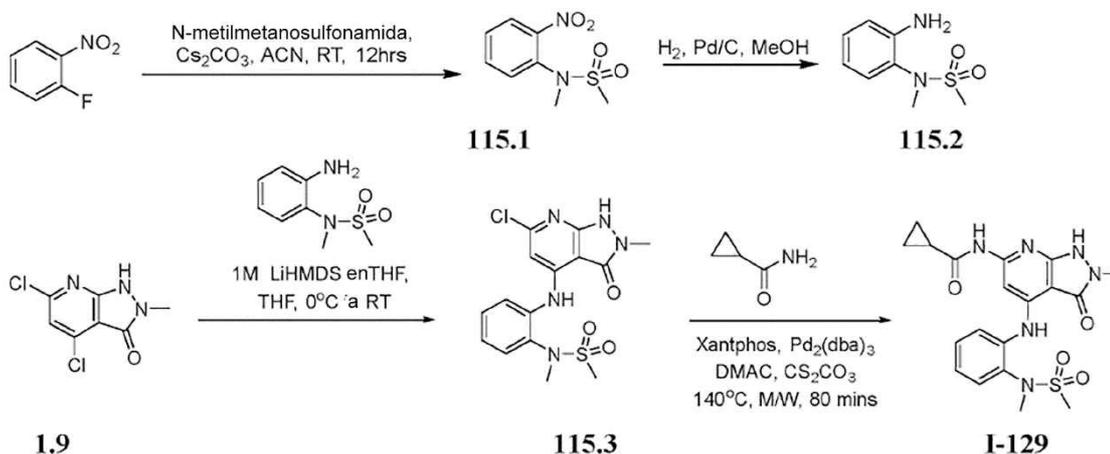
10 **Ejemplo 114: Síntesis de 6-((4-(4-ciclopropil-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)nicotinonitrilo, I-33**



15 **Síntesis del compuesto 114.1.** El compuesto se sintetizó a partir de 3-amino-2-metoxibenzonitrilo y **1.9** usando el procedimiento general A para obtener **114.1** (rendimiento: 66,12%). MS(ES): m/z 330,74 [M+H]⁺

20 El compuesto **I-33** se preparó a partir de ciclopropanocarboxamida y el compuesto **115.1** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 11,62%). MS(ES): m/z 379,23 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,15%, pureza por HPLC: 96,87%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,78 (bs, 2H), 8,81 (s, 1H), 7,80-7,78 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,56 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,39-7,35 (t, J=8,0Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 0,81-0,80 (m, 4H).

25 **Ejemplo 115: Síntesis de N-(2-metil-4-((2-(N-metilmetsulfonamido)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-129**



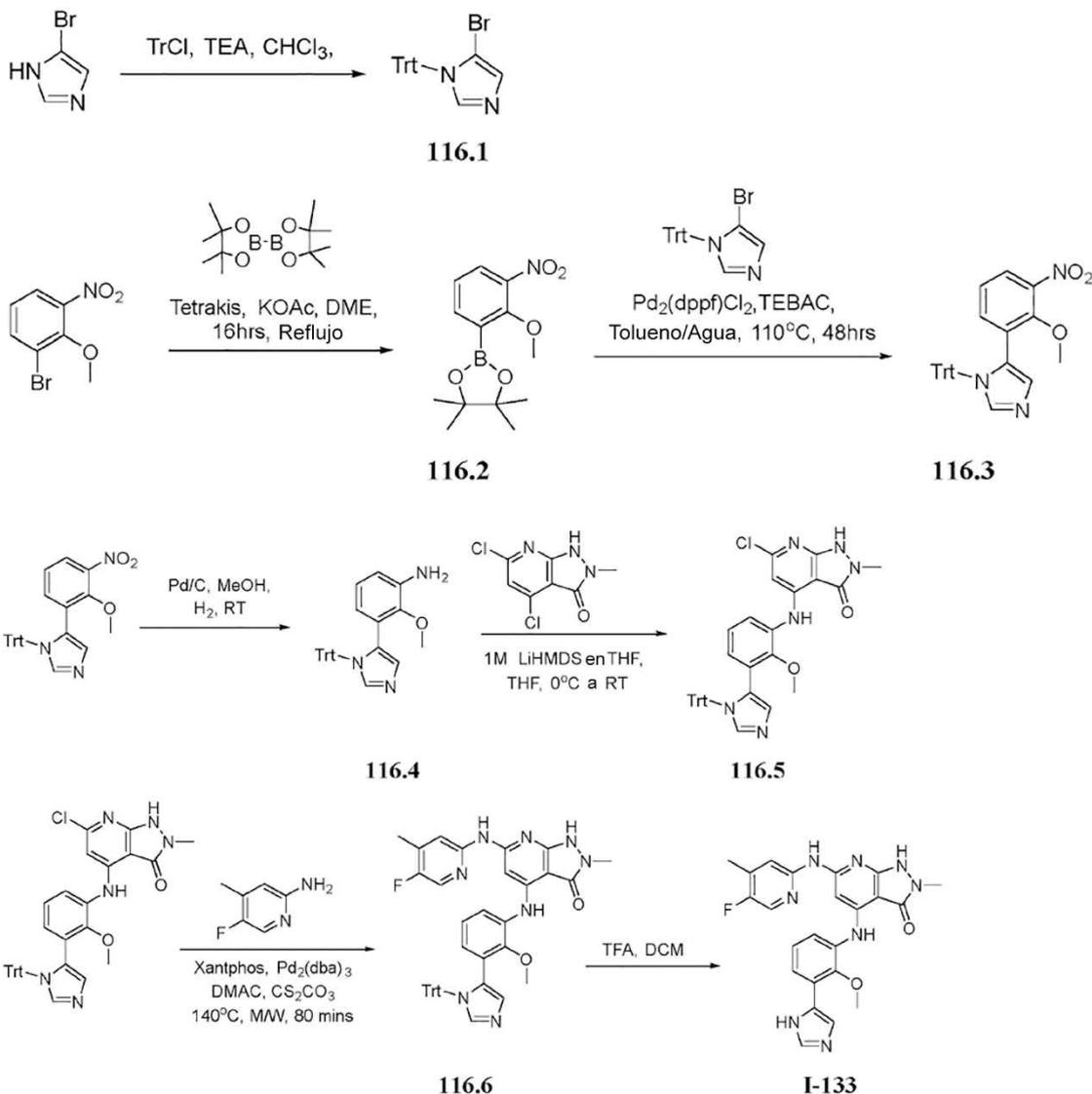
Síntesis del compuesto 115.1. A una solución de N-metilmetanosulfonamida (0,85 g, 7,79 mmol, 1eq) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato de cesio (0,608 g, 14,18 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 1-fluoro-2-nitrobenceno (1,0 g, 7,09 mmol, 1,0 eq) gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El sólido filtrado se transfirió a agua, se agitó durante 30 min y se secó a presión reducida para obtener **115.1** puro (0,48 g, 29,42%). MS(ES): m/z 231,24 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 115.2. A una solución de **115.1** (0,48 g, 2,08 mmol, 1,0 eq) en metanol (1 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,08 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **115.2** (0,322 g, 77,13%). MS(ES): m/z 201,26 [M+H]⁺

Síntesis del compuesto 115.3. El compuesto **115.3** se sintetizó a partir de **1.9** y **115.2** usando el procedimiento general A (rendimiento: 34,26%).

El compuesto **I-129** se preparó a partir de ciclopropanocarboxamida y el compuesto **115.3** usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (rendimiento: 18,48%). MS(ES): m/z 431,35 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,23%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,74 (s, 2H), 8,84(s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61-7,57 (t, J=7,2Hz, 2H), 7,47-7,45 (t, J=6,8Hz, 1H), 7,25-7,23 (t, J=6,8Hz, 1H), 3,34 (s, 6H), 3,16 (s, 3H), 1,24 (m, 1H), 0,87-0,72 (m, 4H).

Ejemplo 116: Síntesis de I-133



Síntesis del compuesto 116.1. A una solución de 5-bromo-1H-imidazol (3,0 g, 20,41 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (5,833 g, 57,76 mmol, 2,83 eq). Se añadió cloruro de tritilo (6,15 g, 22,04 mmol, 1,08 eq)

gota a gota a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla se transfirió a agua y el producto se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se trituró adicionalmente con éter dietílico para obtener **116.1** puro (6,0 g, 75,51%). MS(ES): m/z 390,30 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 116.2. Una mezcla de **116.1** (3,0 g, 12,93 mmol, 1,0 eq), 1-bromo-2-metoxi-3-nitrobenceno (16,42 g, 64,65 mmol, 5,0 eq), Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,746 g, 0,646 mmol, 0,05 eq) y acetato de potasio (3,80 g, 38,79 mmol, 3,0 eq) en dimetoxietano (15 ml) se desgasificó con argón durante 30 min. La mezcla de reacción además se sometió a reflujo durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano para obtener **116.2** puro (3,0 g, 83,14%). MS(ES): m/z 280,10 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 116.3. Una mezcla de **116.2** (3,0 g, 10,75 mmol, 1,0 eq), **116.1** (6,28 g, 16,12 mmol, 1,5 eq), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,393 g, 0,537 mmol, 0,05 eq) y carbonato de potasio (4,45 g, 32,25 mmol, 3,0 eq) en mezcla de tolueno (25 ml) y agua (09 ml) se desgasificó con argón durante 30 min. La mezcla de reacción además se agitó a 110°C durante 48 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 15% en hexano para obtener **116.3** puro (2,5 g, 50,39%). MS(ES): m/z 462,52 [M+H]⁺.

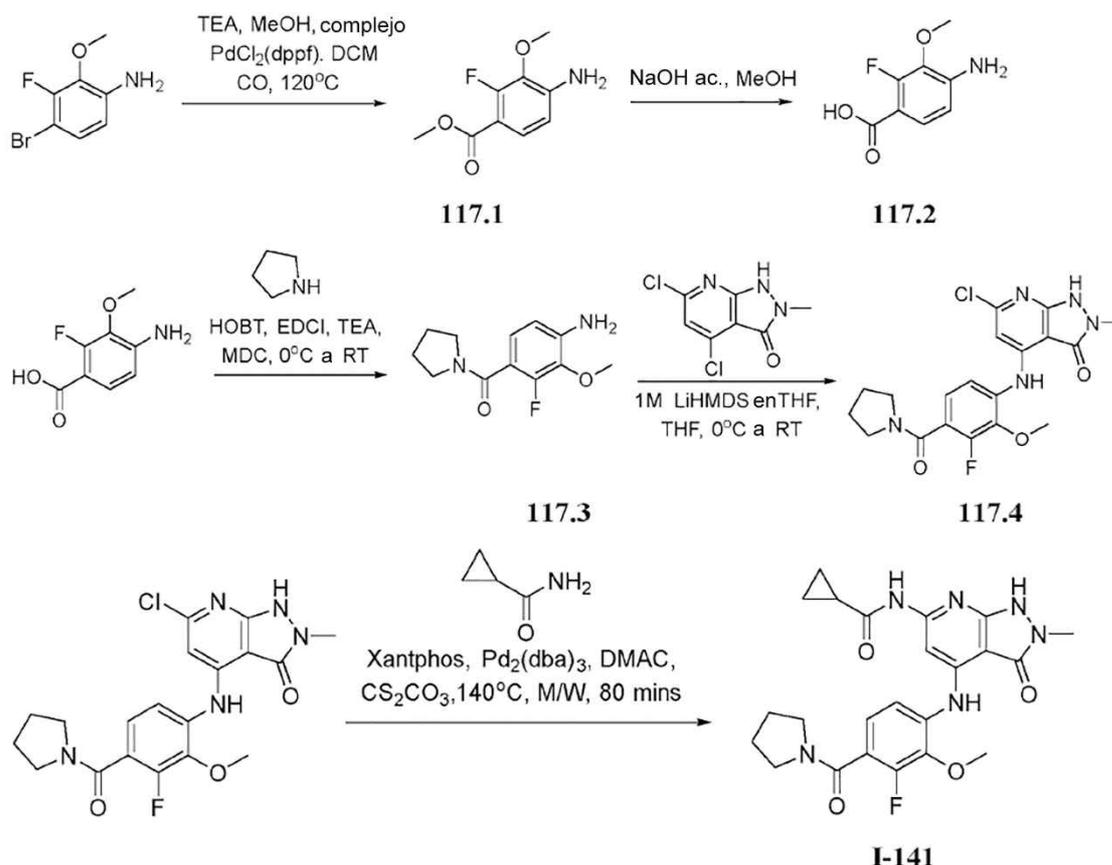
Síntesis del compuesto 116.4. A una solución de **116.3** (2,5 g, 5,42 mmol, 1,0 eq) en etanol (5 ml) se añadió paladio al 10% en carbono (0,2 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **117.4** (1,79 g, 76,57%). MS(ES): m/z 432,54 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 116.5. El compuesto **116.5** se sintetizó a partir de **1.9** y **116.4** usando el procedimiento general A (rendimiento: 49,79%).

Síntesis del compuesto 116.6. El compuesto se sintetizó a partir de **116.5** y 5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento general B (rendimiento: 28,66%).

Síntesis del compuesto I-133. A una solución de **116.6** (0,23 g, 0,327 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,373 g, 3,27 mmol, 10,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente para obtener **I-133** puro (0,015 g, 9,95%). MS(ES): m/z 461,40 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 99,14%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 14,62 (bs, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64-7,60 (t, J=8,0Hz, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 117: Síntesis de N-(4-((3-fluoro-2-metoxi-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolol[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-141.



5 **Síntesis del compuesto 117.1.** A una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-metoxianilina (2,0 g, 9,09 mmol, 1,0 eq) en metanol (40 ml) se añadió trietilamina (7,344 g, 72,72 mmol, 8,0 eq) y se desgasificó con argón durante 15 min. Se
 10 añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (0,742 g, 0,909 mmol 0,1 eq) y se desgasificó de nuevo durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 110°C en atmósfera de monóxido de carbono durante 10 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano para obtener **117.1** puro (0,8 g, 44,19%). MS(ES): m/z 200,18 [M+H]⁺.

15 **Síntesis del compuesto 117.2.** A una solución de **117.1** (0,8 g, 4,02 mmol, 1,0 eq) en metanol (40 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso (0,322 g, 8,04 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se acidificó con ácido cítrico. El precipitado sólido obtenido se lavó con agua seguido por hexano. El sólido se secó a presión reducida para obtener **117.2** puro (0,8 g, 80,68%). MS(ES): m/z 186,15 [M+H]⁺.

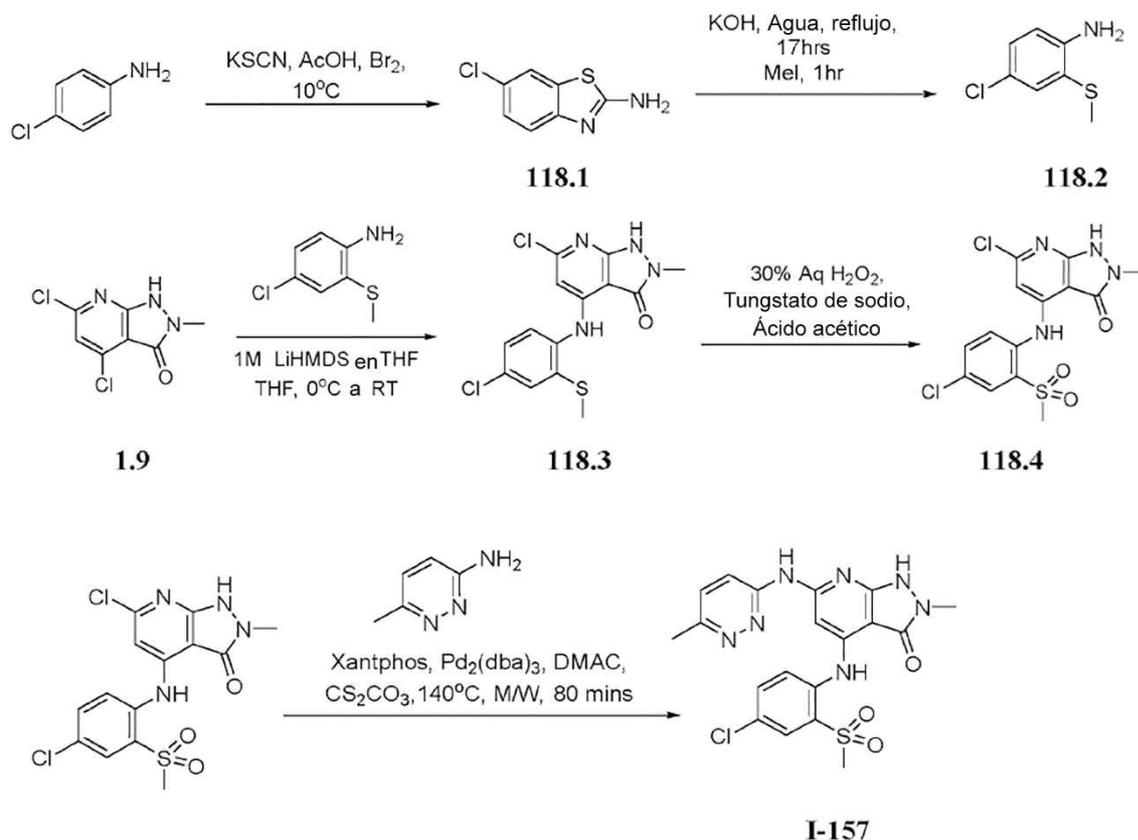
20 **Síntesis del compuesto 113.3.** A una solución de **117.2** (0,6 g, 3,24 mmol, 1,0 eq) y pirrolidina (0,230 g, 3,24 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,981 g, 9,72 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidroxibenzotriazol (0,991 g, 6,48 mmol, 2,0 eq) y se agitó durante 10 min seguido por adición de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,0 g, 6,48 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 2% en diclorometano para obtener **117.3** puro (0,485 g, 58,28%). MS(ES): m/z 238,26 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 117.4. El compuesto **117.4** se sintetizó a partir de **117.3** y **118.3** usando el procedimiento general A (rendimiento: 51,93%).

30 **Síntesis del compuesto I-141.** El compuesto se sintetizó a partir de **117.4** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 6,73%). MS(ES): m/z 469,42 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,09%, pureza por HPLC: 98,20%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,83 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,36-7,34 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,22-7,19 (t, J=8,0Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,48-3,45 (t, J=6,8Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,29-3,26 (t, J=6,8Hz, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 4H), 0,88-0,80 (m, 4H).

35

Ejemplo 118: Síntesis de 4-((4-cloro-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-metil-6-((6-metilpiridacin-3-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-157.



5

Síntesis del compuesto 118.1. A una solución de 4-cloroanilina (3,0 g, 23,52 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (90 ml) se añadió tiocianato de potasio (2,28 g, 23,52 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se añadió solución de bromo (3,76 g, 23,52 mmol, 1,0 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró y lavó con ácido acético. El sólido filtrado se calentó en agua y después se neutralizó con amoníaco acuoso para obtener un sólido que se filtró y secó bien para obtener **118.1** puro (2,5 g, 57,58%). MS(ES): m/z 185,64 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 118.2. A **118.1** (2,5 g, 13,54 mmol, 1,0 eq) se añadió una solución de hidróxido de potasio (9,1 g, 162,48 mmol, 12,0 eq) en agua (50 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió yoduro de metilo (2,11 g, 14,89 mmol, 1,1 eq) y se agitó durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para obtener **118.2** (1,3 g, 55,29%). MS(ES): m/z 174,66 [M+H]⁺.

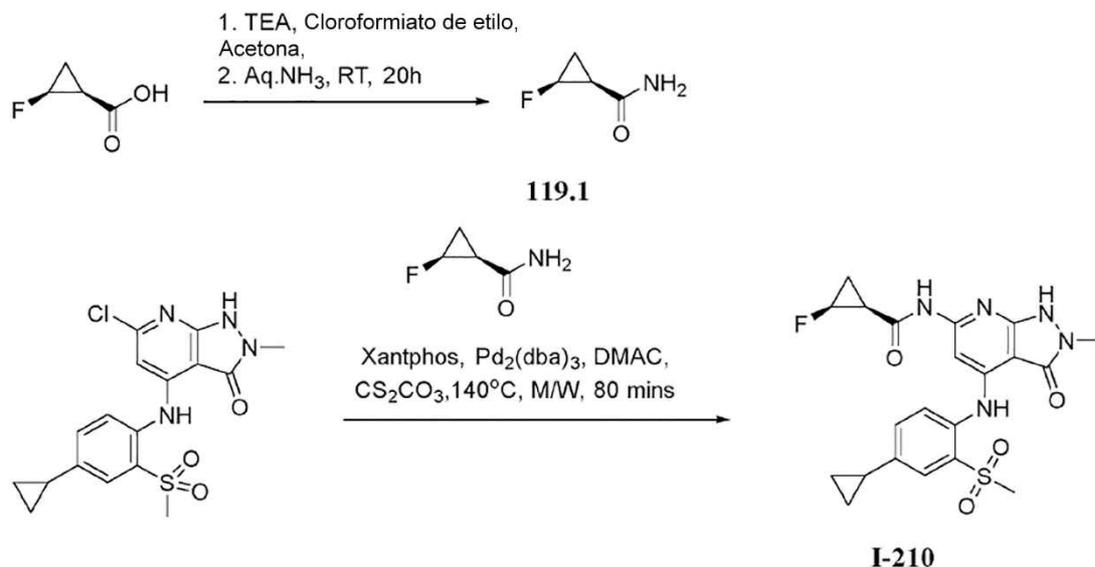
Síntesis del compuesto 118.3. El compuesto **118.3** se sintetizó a partir de **1.9** y **118.2** usando el procedimiento general A (rendimiento: 46,03%). MS(ES): m/z 356,24 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 118.4. A una solución de **118.3** (0,15 g, 0,422 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (1,0 ml) se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (0,287 g, 8,44 mmol, 20 eq) y tungstato de sodio dihidrato (0,14 g, 0,422 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo-agua y el producto precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo al 5% en hexano y se secó bien para obtener **118.4** (0,11 g, rendimiento: 67,27%). MS(ES): m/z 388,24 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-157. El compuesto se sintetizó a partir de **118.4** y 6-metilpiridacin-3-amina usando el procedimiento general B para obtener **I-157** (rendimiento: 27,56%). MS(ES): m/z 460,32 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 99,62%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,94 (bs, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,23-8,21 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,50-7,48 (d, J=8,8Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

35

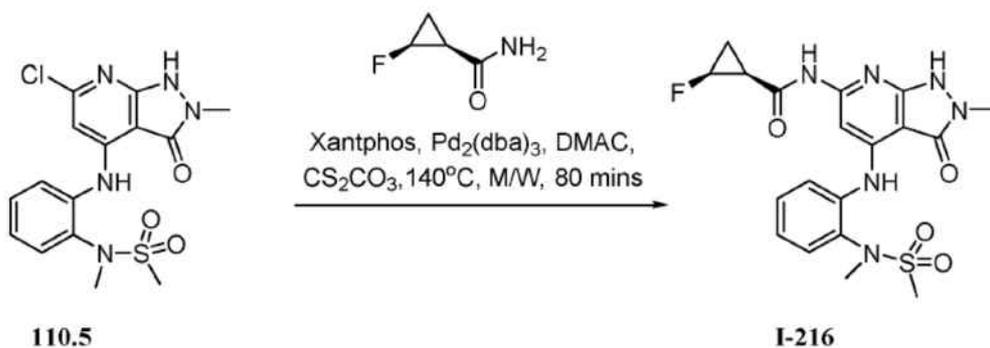
Ejemplo 119: Síntesis de (1S,2S)-N-(4-((4-ciclopropil-2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida, I-210.



5 **Síntesis del compuesto 119.1.** A una solución de ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxílico (0,25 g, 2,40 mmol, 1,0 eq) en acetona (4 ml) se añadieron trietilamina (0,364 g, 3,6 mmol, 1,5 eq) y cloroformiato de etilo (0,286 g, 2,64 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se añadió amoníaco acuoso (4 ml) para filtrar gota a gota. Además, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El sólido filtrado se secó a presión reducida para obtener **119.1** puro (0,2 g, 80,76%). MS(ES): m/z 104,10 [M+H]⁺.

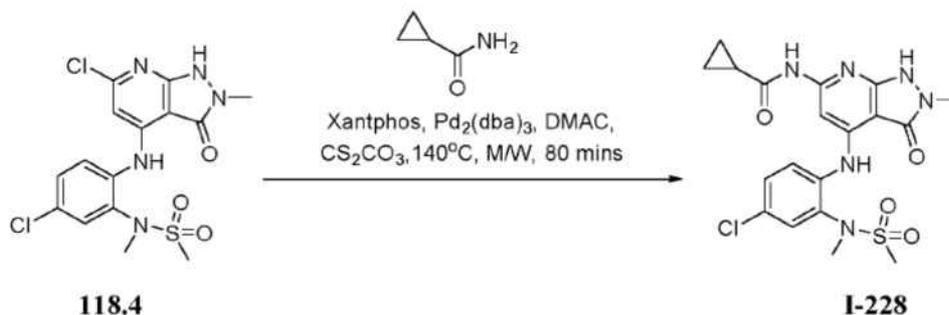
15 **Síntesis del compuesto I-210.** El compuesto se sintetizó a partir de **119.1** y **109.5** usando el procedimiento general B (rendimiento: 11,11%). MS(ES): m/z 460,41 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,95%, pureza por HPLC: 100,00%, pureza por HPLC quiral: 97%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,82 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,51-7,49 (d, J=7,2Hz, 1H), 4,98-4,81 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,33-2,08 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,20-1,00 (m, 2H), 0,75-1,73 (m, 2H).

20 **Ejemplo 120: Síntesis de (1S,2S)-2-fluoro-N-(2-metil-4-((2-(metilmetilsulfonamido)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropano-1-carboxamida, I-216.**



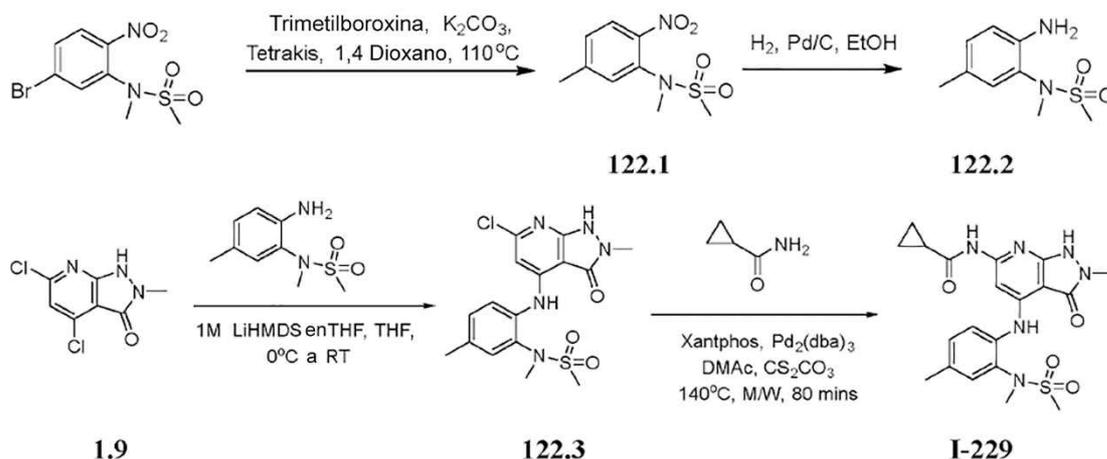
25 **Síntesis del compuesto I-216.** El compuesto **I-216** se sintetizó a partir de **109.5** y **119.1** usando el procedimiento general B (rendimiento: 11,07%). MS(ES): m/z 449,30 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,69%, HPLC quiral: 100%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,79 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,49-7,45 (t, J=7,2Hz, 1H), 7,27-7,23 (t, J=8,0Hz, 1H), 5,01-4,80 (m, 1H), 3,16 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,19-1,10 (m, 1H).

30 **Ejemplo 121: Síntesis de N-(4-((4-cloro-2-(N-metilmetilsulfonamido)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-228.**



5 **Síntesis del compuesto I-228.** El compuesto **I-228** se sintetizó a partir de **118.4** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 27,98%). MS(ES): m/z 465,20 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 99,36%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,76 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,03-2,00 (qui, J=6,0Hz, 1H), 0,81-0,79 (d, J=6,0Hz, 4H).

10 **Ejemplo 122: Síntesis de N-(2-metil-4-((4-metil-2-(N-metilmetsulfonamido)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-229.**



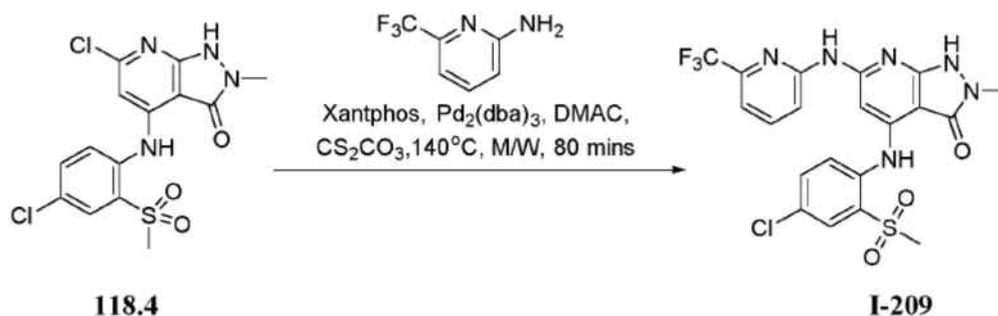
15 **Síntesis del compuesto 122.1.** Una mezcla de N-(5-bromo-2-nitrofenil)-N-metilmetsulfonamida (1,5 g, 4,85 mmol, 1,0 eq), trimetilboroxina (1,83 g, 14,55 mmol, 3,0 eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,28 g, 0,242 mmol, 0,05 eq) y carbonato de potasio (2,0 g, 14,55 mmol, 3,0 eq) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con argón durante 30 min. Además, la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano para obtener **122.1** puro (0,9 g, 75,93%). MS(ES): m/z 245,27 [M+H]⁺.

25 **Síntesis del compuesto 122.2.** A una solución de 123.1 (0,9 g, 3,68 mmol, 1,0 eq) en etanol (5 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,2 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **122.2** (0,7 g, 88,66%). MS(ES): m/z 215,28 [M+H]⁺.

30 **Síntesis del compuesto 122.3.** El compuesto **122.3** se sintetizó a partir de **122.2** y **1.9** usando el procedimiento general A (rendimiento: 41,31%).

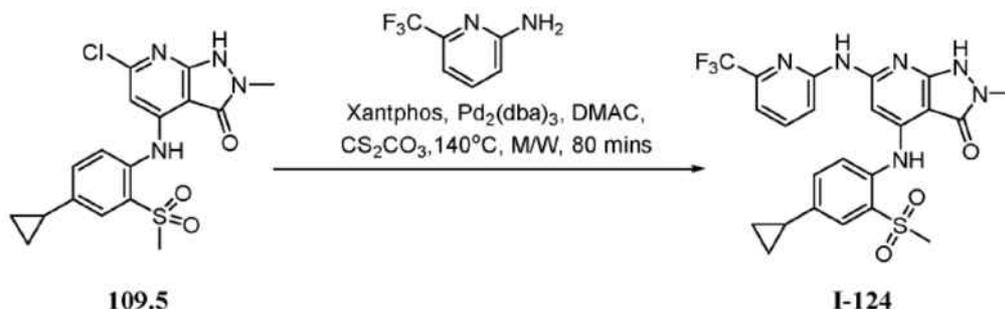
35 **Síntesis del compuesto I-229.** El compuesto se sintetizó a partir de **122.3** y **1.9** usando el procedimiento general B (rendimiento: 29,69%). MS(ES): m/z 445,32 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,31%, pureza por HPLC: 98,78%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 7,52-7,50 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,33-7,31 (d, J=8,0Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,03-0,94 (m, 4H).

Ejemplo 123: Síntesis de 4-((4-cloro-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-metil-6-((6-trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-209.



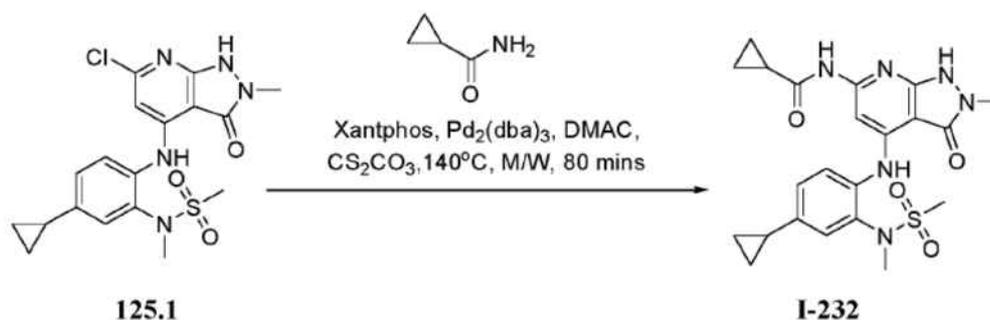
Síntesis del compuesto I-209. El compuesto **I-209** se sintetizó a partir de **118.4** y 6-(trifluorometil)piridin-2-amina usando el procedimiento general B (rendimiento: 12,58%). MS(ES): m/z 513,34 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,38%, pureza por HPLC: 97,15%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,90 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,97-7,78 (m, 4H), 7,39-7,37 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).

Ejemplo 124: Síntesis de 4-((4-ciclopropil-2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-2-metil-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-215.



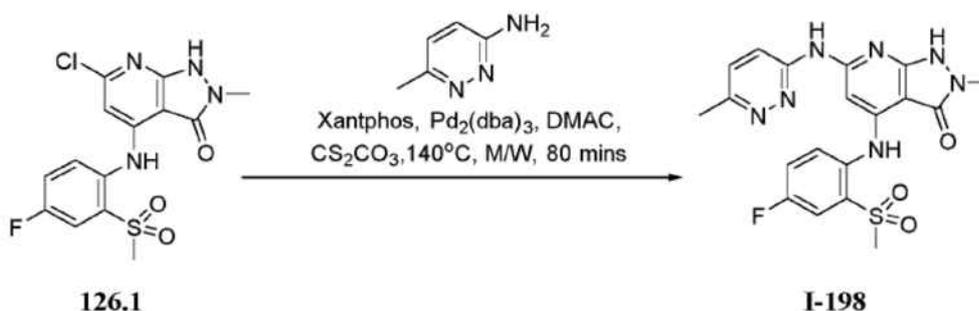
Síntesis del compuesto I-215. El compuesto **I-215** se sintetizó a partir de **109.5** y 6-(trifluorometil)piridin-2-amina usando el procedimiento general B (rendimiento: 19,70%). MS(ES): m/z 519,39 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,47%, pureza por HPLC: 97,77%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,77 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,95-7,91 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,69-7,67 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,42-7,40 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,36-7,34 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,11 (m, 1H), 10,6-1,04 (m, 2H), 0,75-0,74 (m, 2H).

Ejemplo 125: Síntesis de N-(4-((4-cloro-2-(N-metilmetsulfonamido)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-232.



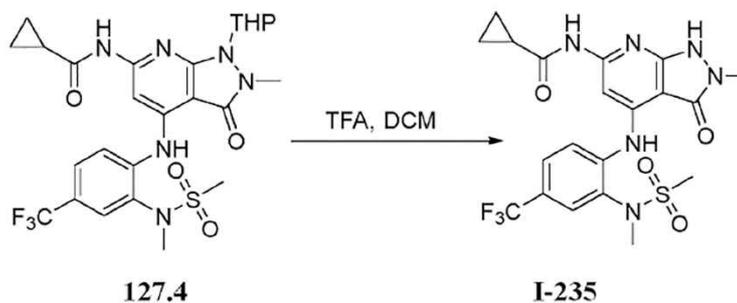
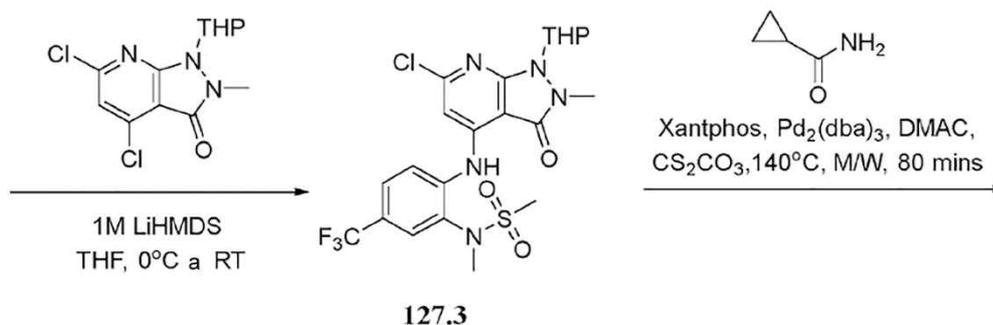
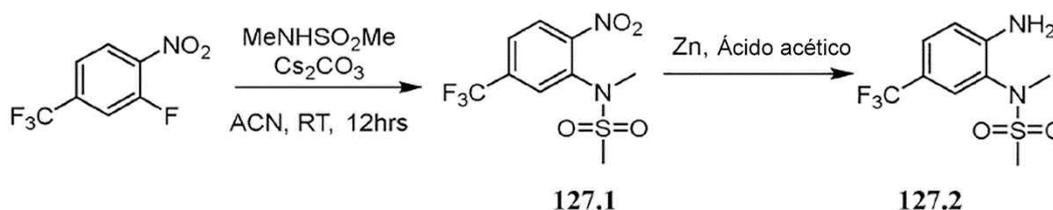
Síntesis del compuesto I-232. El compuesto **I-232** se sintetizó a partir de **125.1** (preparado de una manera análoga a 109.5) y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 25,62%). MS(ES): m/z 471,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,97%, pureza por HPLC: 94,23%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,71 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47-7,43 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,32-7,31 (d, J=2,4Hz, 1H), 7,16-7,14 (d, J=8,0Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,14 (s, 6H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,00-0,98 (m, 2H), 0,79-0,73 (m, 6H).

Ejemplo I-126: Síntesis de 4-((4-fluoro-2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-2-metil-6-((6-metilpiridacin-3-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-198.



Síntesis del compuesto I-198. El compuesto **I-198** se sintetizó a partir de **126.1** (preparado de una manera análoga a **118.4**) y 6-metilpiridacin-3-amina usando el procedimiento B (rendimiento: 9,48%). MS(ES): m/z 444,32 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,70%, pureza por HPLC: 97,02%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,19 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,23-8,20 (d, J=12Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,50-7,48 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Ejemplo 127: Síntesis de N-(2-metil-4-((2-(N-metilmetilsulfonamido)-4-(trifluorometil)fenil)amino)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-235.



Síntesis del compuesto 127.1. A una solución de N-metil metano sulfonamida (5,733 g, 52,60 mmol, 1,1 eq) en acetonitrilo (100 ml) se añadió carbonato de cesio (31,18 g, 95,64 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió el compuesto 1 (10,0 g, 47,82 mmol, 1,0 eq) gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El sólido filtrado se transfirió a agua, se agitó durante 30 min y se secó a presión reducida para obtener **127.1** puro (10 g, 70,11%). MS(ES): m/z 299,24 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 127.2. A una solución de 128.1 (10,0 g, 33,53 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (100 ml) se añadió polvo de cinc (10,9 g, 167,65 mmol, 5,0 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a solución saturada de

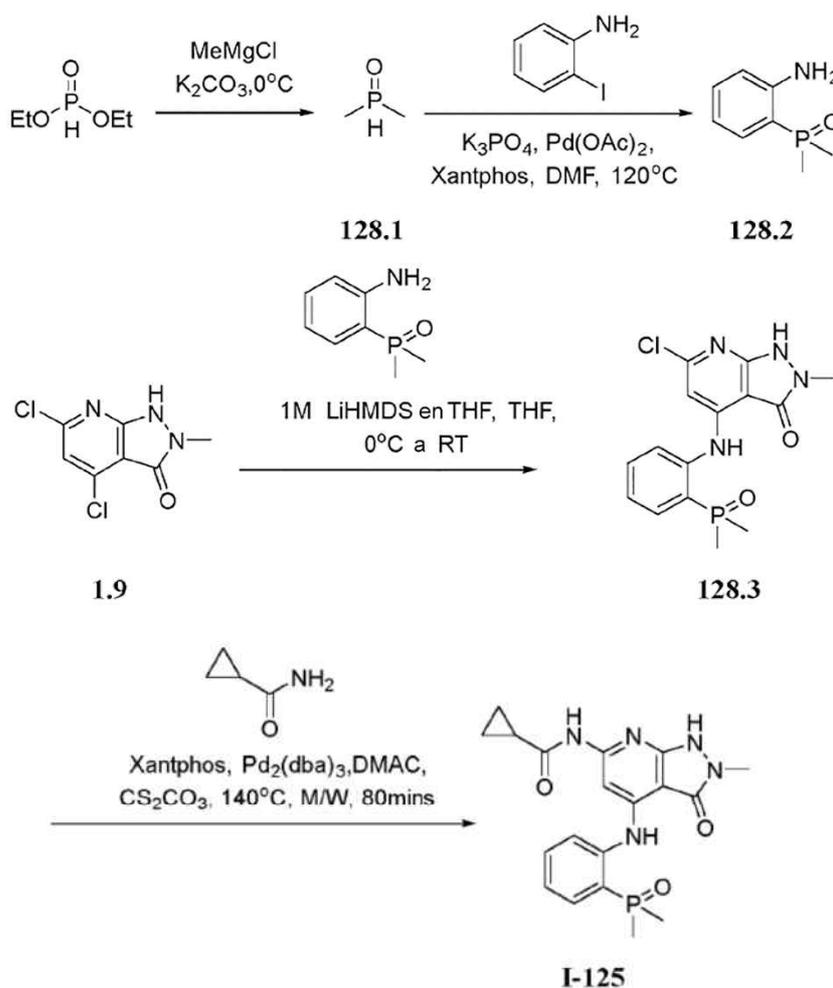
bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se trituró adicionalmente con éter dietílico para obtener **127.2** puro (8,0 g, 88,94%). MS(ES): m/z 269,25 [M+H]⁺.

5 **Síntesis del compuesto 127.3.** El compuesto **127.3** se sintetizó a partir de **127.2** usando el procedimiento general A (rendimiento: 56,59%).

Síntesis del compuesto 127.4. El compuesto **127.4** se sintetizó a partir de **128.3** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento B (rendimiento: 54,99%).

10 **Síntesis del compuesto I-235.** A una solución de **127.4** (0,18 g, 0,31 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,353 g, 3,1 mmol, 10,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 5% en diclorometano para obtener **I-235** puro (0,12 g, 77,92%). MS(ES): m/z 499,36 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,31%, pureza por HPLC: 95,29%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,90-7,88 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,80-7,78 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,03-0,90 (m, 4H).

20 **Ejemplo 128: Síntesis de N-(4-((2-dimetilfosforil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-125.**



25 **Síntesis del compuesto 128.1.** A una solución de fosfonato de dietilo (5,0 g, 36,20 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano se añadió cloruro de metilmagnesio (5,43 g, 72,4 mmol, 2 eq) y carbonato de potasio (14,98 g, 108,6 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener **128.1** (2,3 g, 81,39%). MS(ES): m/z 79,05 [M+H]⁺.

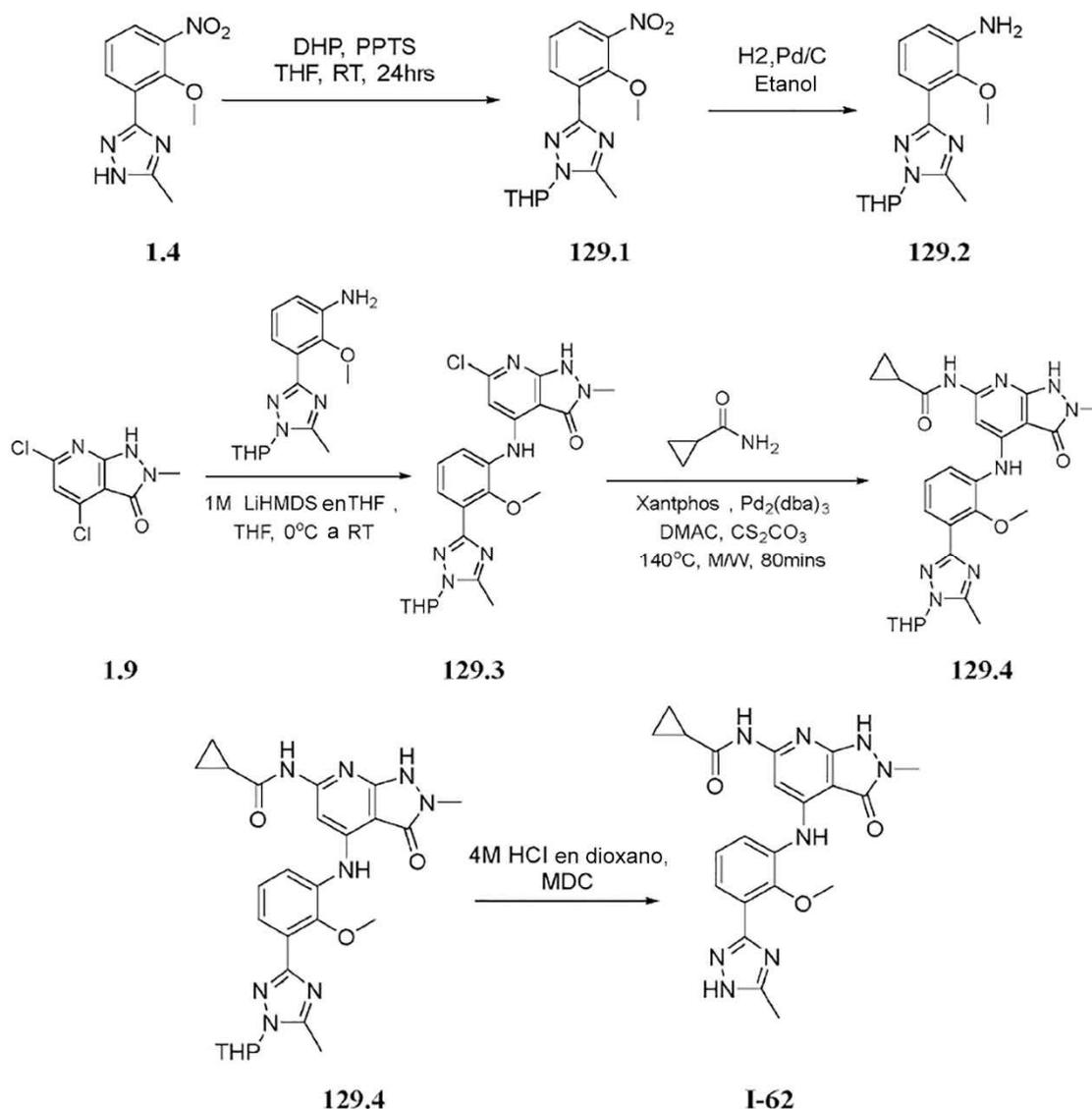
30

Síntesis del compuesto 128.2. A una solución de 2-yodoanilina (1,0 g, 4,57 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (10 ml) se añadieron compuesto **128.1** (0,463 g, 5,94 mmol, 1,3 eq) y fosfato de potasio (1,937 g, 9,14 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, y se añadieron acetato de paladio (0,103 g, 0,457 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,529 g, 0,914 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó otra vez durante 10 min y se agitó a 120°C durante 6 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 3% en diclorometano como eluyente para obtener **128.2** (0,48 g, 62,15%). MS(ES): m/z 170,16 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 128.3. El compuesto se sintetizó a partir de **1.9** y **128.2** usando el procedimiento general A para obtener **128.3** (rendimiento: 5,02%). MS(ES): m/z 351,74 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-125. El compuesto **I-125** se sintetizó a partir de **128.3** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 19,32%). MS(ES): m/z 400,39 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,05%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,73-7,68 (dd, J=8,0Hz, 12,0Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,33-7,29 (t, J=7,6Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,97-1,96 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 0,77-0,75 (m, 4H).

Ejemplo 129: Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-62.



Síntesis del compuesto 129.1. A una solución de **1.4** (0,300 g, 1,28 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (25 ml), se añadieron dihidropirano (0,430 g, 5,12 mmol, 4,0 eq) y p-toluenosulfonato de piridinio (0,032 g, 0,128 mmol, 0,1 eq) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 90°C durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se obtuvo material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 30%-hexano para obtener **129.1** puro (0,325 g, 79,71%). MS(ES): m/z 319,33 [M+H]⁺.

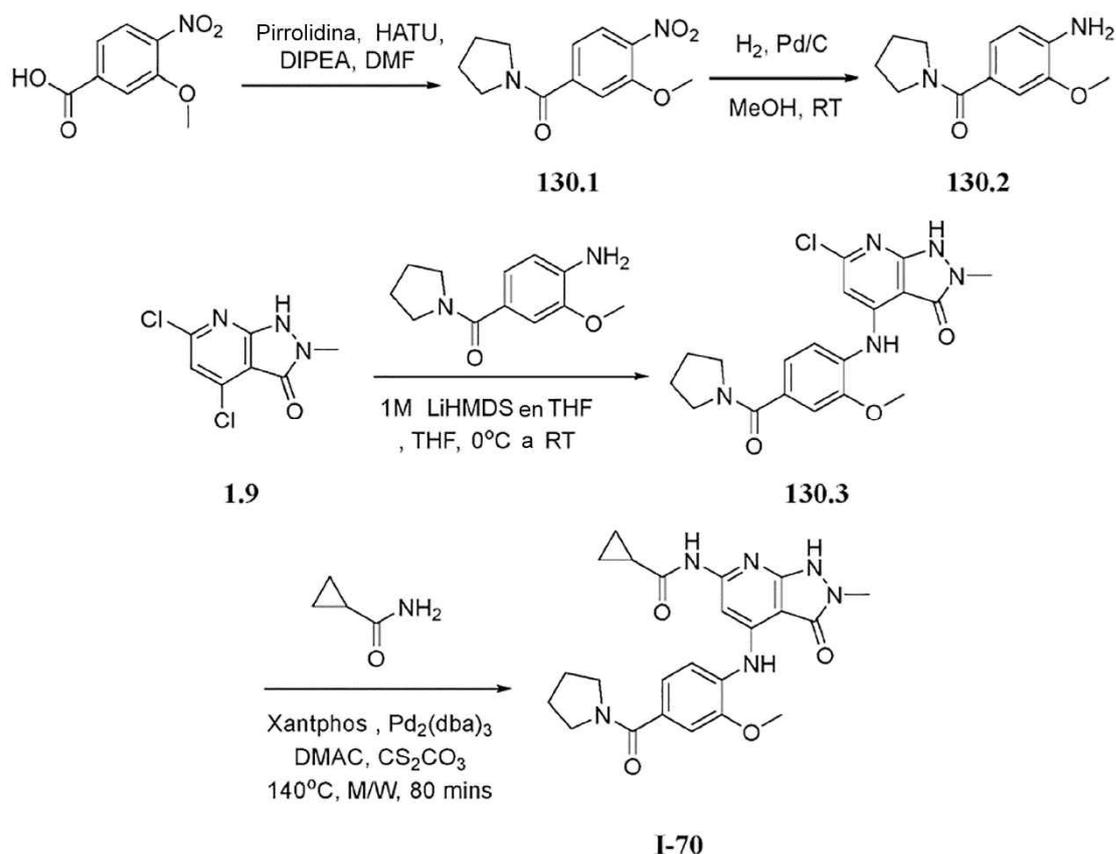
Síntesis del compuesto 129.2. A una solución de **129.1** (0,325 g, 1,02 mmol, 1,0 eq) en etanol (5 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,065 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **129.2** (0,215 g, 73,03%). MS(ES): m/z 289,35 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 129.3. A una solución de **1.9** (0,1 g, 0,458 mmol, 1,0 eq) y **129.2** (1,0 g, 1,603 mmol, 3,5 eq) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0°C se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) (2,0 ml, 1,603 mmol, 3,5 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, el sólido precipitado se filtró y lavó con agua, se secó bien para obtener **129.3** (0,162 g, 75,16%). MS(ES): m/z 470,93 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 129.4. A **129.3** (0,162 g, 0,344 mmol, 1,0 eq) en dimetilacetamida (2,5 ml) se añadió ciclopropanocarboxamida (0,117 g, 1,376 mmol, 4,0 eq), carbonato de cesio (0,336 g, 1,032 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,031 g, 0,034 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,0399 g, 0,069 mmol, 0,2 eq), se desgasificó otra vez durante 5 min. La reacción se calentó después a 140°C con irradiación de microondas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando ácido fórmico al 0,1% en agua/acetonitrilo en un método en gradiente. Las fracciones puras se concentraron a presión producida para obtener **129.4** puro (0,120 g, 67,13%). MS(ES): m/z 519,58 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-62. A una solución de **129.4** (0,120 g, 0,231 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (5 ml) enfriada a 0°C se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano y se agitó durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y para obtener material crudo que se disolvió en metanol (5 ml) y se neutralizó con polímero de carbonato de tetralquilamonio unido. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener residuo que se trituroó con éter dietílico para obtener **I-62** puro (0,075 g, 74,60%). MS(ES): m/z 435,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,64%, pureza por HPLC: 98,47%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 13,70 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,57-7,55 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,31-7,27 (d, J=7,2Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 0,80 (s, 4H).

Ejemplo 130: Síntesis de N-(4-((2-metoxi-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-70.



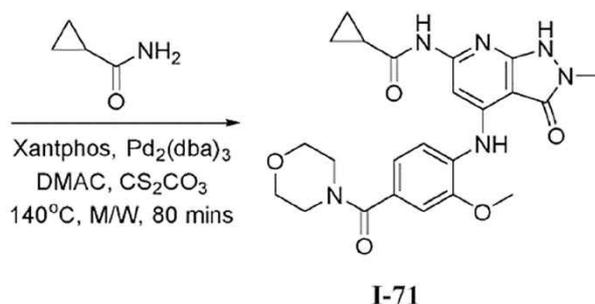
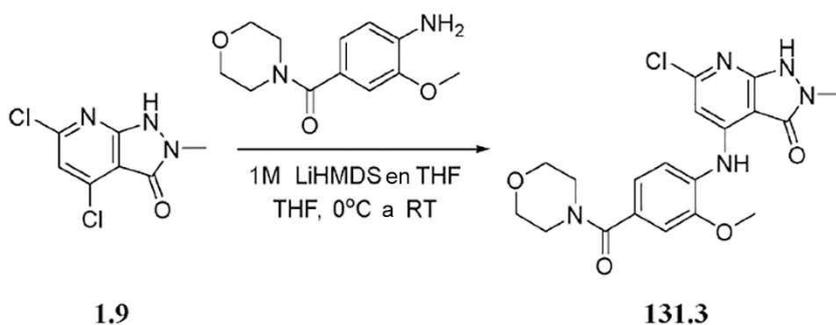
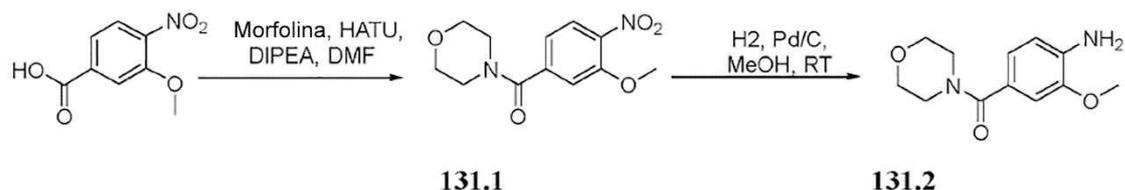
Síntesis del compuesto 130.1. A una solución enfriada de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (1,5 g, 7,61 mmol, 1,0 eq) y pirrolidina (0,594 g, 8,37 mmol, 1,1 eq) en N,N-dimetilformamida (15 ml) a 0°C se añadió 3-óxido hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (5,78 g, 15,21 mmol, 2,0 eq) seguido por N,N-diisopropiletilamina (2,95 g, 22,82 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente para obtener **130.1** puro (1,0 g, 52,52%). MS(ES): m/z 251,25 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 130.2. A una solución de **130.1** (1,0 g, 3,99 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,2 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **130.2** (0,8 g, 90,89%). MS(ES): m/z 221,27 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 130.3. El compuesto **130.3** se sintetizó a partir de **1.9** y **130.2** usando el procedimiento general A (rendimiento: 43,41%). MS(ES): m/z 402,82 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-70. El compuesto **I-70** se sintetizó a partir de **130.3** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 44,6%), MS(ES): m/z 451,53 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,09%, pureza por HPLC: 95,0%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,77 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49-7,47 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20-7,18 (d, J=8,0Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (s, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,85 (s, 4H), 0,81 (s, 4H).

Ejemplo 131: Síntesis de N-(4-((2-(metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-71.



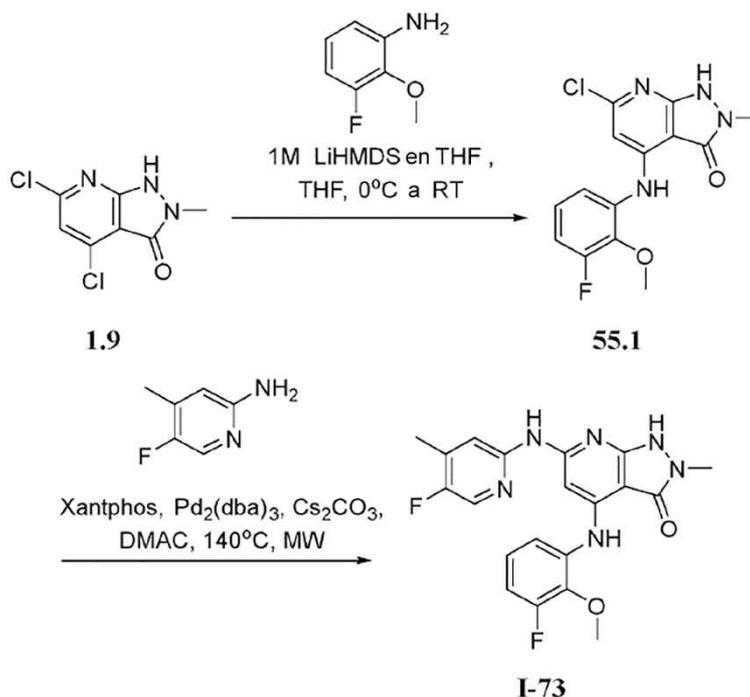
Síntesis del compuesto 131.1. A una solución enfriada de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (1,0 g, 5,07 mmol, 1,0 eq) y morfolina (0,485 g, 5,57 mmol, 1,1 eq) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0°C se añadió 3-óxido hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (3,85 g, 10,14 mmol, 2,0 eq) seguido por N,N-diisopropiletilamina (1,96 g, 15,21 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente para obtener **131.1** puro (1,2 g, 88,85%). MS(ES): m/z 267,25 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 131.2. A una solución de **131.1** (1,2 g, 4,51 mmol, 1,0 eq) en metanol (12 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,25 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **131.2** (0,9 g, 84,52%). MS(ES): m/z 237,27 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 131.3. El compuesto se sintetizó a partir de **1.9** y **131.2** usando el procedimiento general A para obtener 131.3 (rendimiento: 33,92%). MS(ES): m/z 418,85 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-71. El compuesto **I-71** se sintetizó a partir de **131.3** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (0,005 g, 1,72%), MS(ES): m/z 467,35 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 99,34%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 7,64-7,62 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14-7,12 (d, J=8,0Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,73 (bs, 4H), 3,67 (bs, 4H), 3,48 (s, 3H), 1,83 (s, 1H), 1,04-1,02 (m, 2H), 0,98-0,90 (m, 2H).

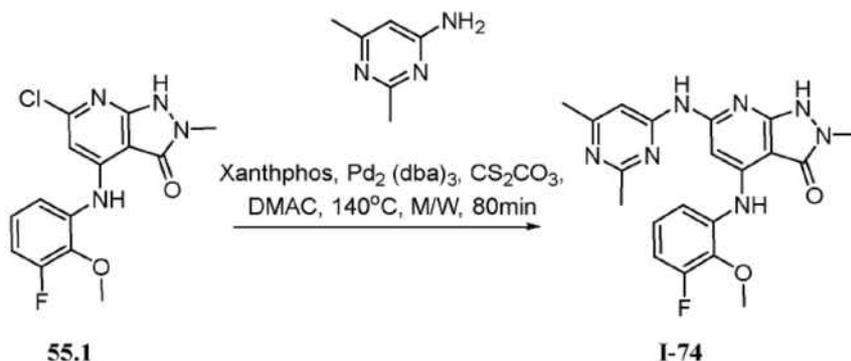
Ejemplo 132: Síntesis de 4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-6-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolol[3,4-b]piridin-3-ona, I-73.



Síntesis del compuesto 55.1. El compuesto 55.1 se sintetizó a partir de 1.9 y 3-fluoro-2-metoxianilina usando el procedimiento general A (rendimiento: 81,07%). MS(ES): m/z 323,7 [M+H]⁺.

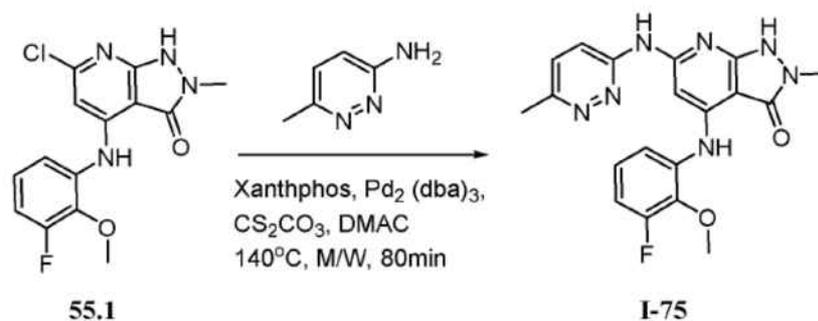
Síntesis del compuesto I-73. El compuesto I-73 se sintetizó a partir de 55.1 y 5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina usando el procedimiento general B (rendimiento: 46,95%), MS(ES): m/z 413,29 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,05%, pureza por HPLC: 96,79%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,86 (bs, 1H), 9,86 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (bs, 1H), 7,43-7,41 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 133: Síntesis de 6-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino)-4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-74.



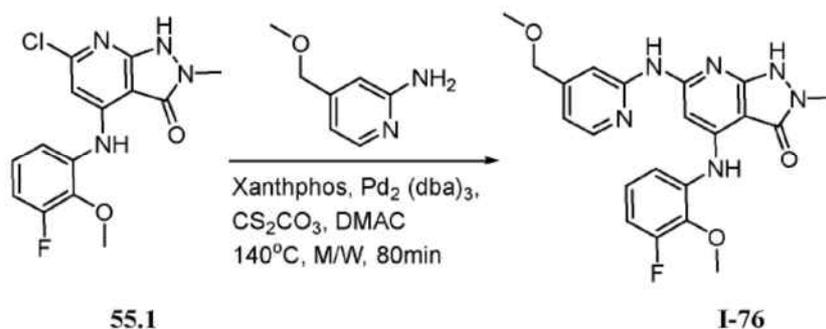
Síntesis del compuesto I-74. El compuesto I-74 se sintetizó a partir de 55.1 y 2,6-dimetilpirimidin-4-amina usando el procedimiento general B (rendimiento: 39,41%), MS(ES): m/z 410,34 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,95%, pureza por HPLC: 96,80%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,13 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,49-7,45 (t, J=8,0Hz, 3H), 7,21-7,15 (q, J=8,0Hz, 1H), 7,06-7,01 (t, J=6,4Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 134: Síntesis de 4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((6-metilpiridacin-3-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-75.



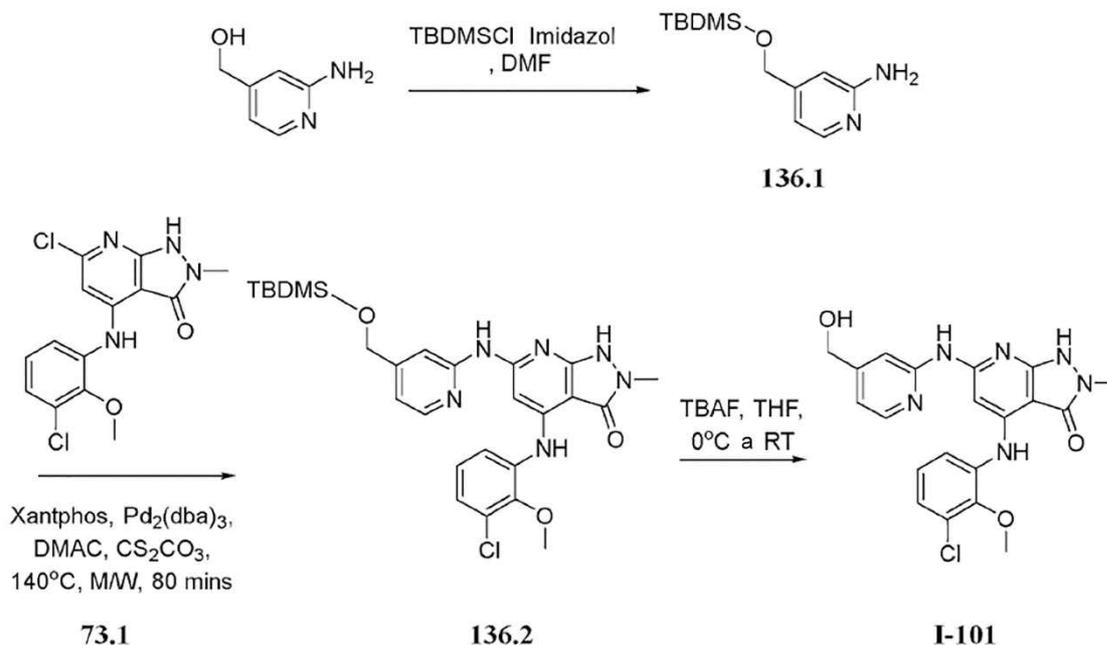
Síntesis del compuesto I-75. El compuesto **I-75** se sintetizó a partir de **55.1** y 6-metilpiridacin-3-amina usando el procedimiento general B (rendimiento: 32,65%), MS(ES): m/z 396,27 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 97,57%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,85 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,50-7,47 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,43-7,41 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,20-7,15 (q, J=8,0Hz, 1H), 7,04-7,01 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

Ejemplo 135: Síntesis de 4-(3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-6-((4-(metoximetil)piridina-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-76.



Síntesis del compuesto I-76. El compuesto **I-76** se sintetizó a partir de **55.1** y 4-(metoximetil)piridin-2-amina usando el procedimiento general B (rendimiento: 30,41%), MS(ES): m/z 425,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,57%, pureza por HPLC: 95,02%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,77 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

Ejemplo 136: Síntesis de 4-(3-cloro-2-metoxifenil)amino)-6-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-101.

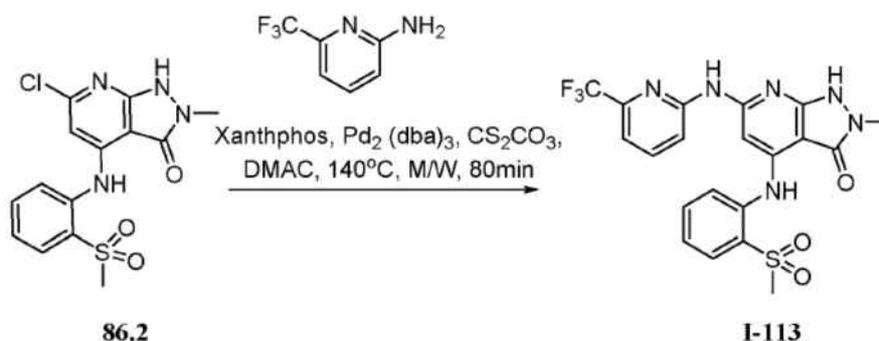


Síntesis del compuesto 136.1. A una solución enfriada de (2-aminopiridin-4-il)metanol (0,5 g, 4,03 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 0°C, se añadió imidazol (0,274 g, 4,03 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. A esto se añadió cloruro de tert-butildimetilsililo (0,616 g, 4,03 mmol, 1,0 eq) y se agitó a 0°C durante 12 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 2-3% hexano para obtener **55.1** puro (0,6 g, 62,49%). MS(ES): m/z 239,41 [M+H]⁺.

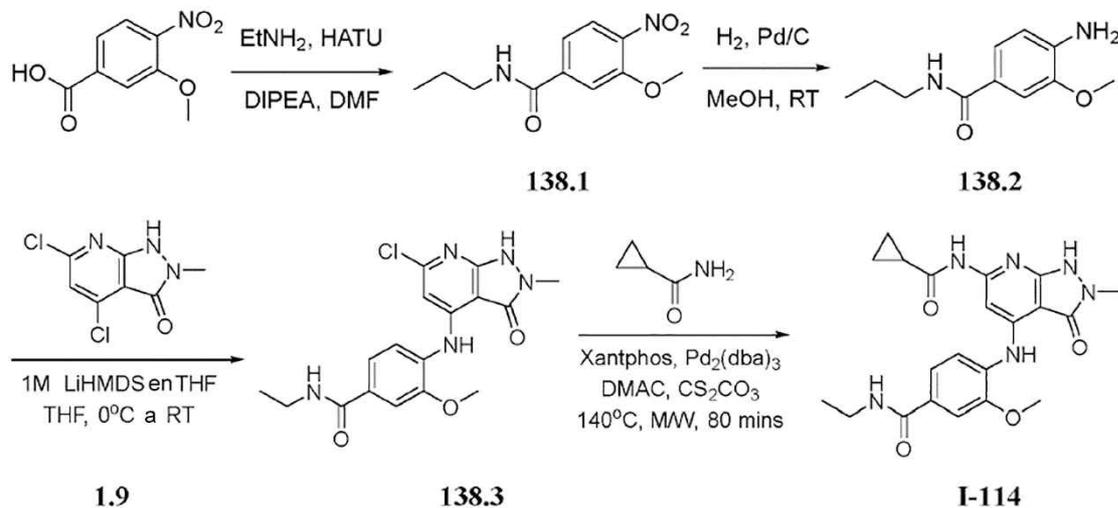
Síntesis del compuesto 136.2. El compuesto **136.2** se sintetizó a partir de **73.1** y **136.2** usando el procedimiento general B (rendimiento: 25,70%). MS(ES): m/z 542,12 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-101. A una solución de **136.2** (0,082 g, 0,151 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0°C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,081 g, 0,302 mmol, 2,0 eq) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró para obtener sólido crudo. Este sólido crudo se disolvió en metanol al 10% en diclorometano, se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para obtener **I-101** puro (0,032 g, 49,47%), MS(ES): m/z 427,86 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 99,07%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,752 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60-7,58 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,25-7,18 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,12-4,08 (q, J=5,2Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).

Ejemplo 137: Síntesis de 2-metil-4-((2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-113.



Síntesis de I-113. El compuesto **I-113** se sintetizó a partir de **86.2** y 6-(trifluorometil)piridin-2-amina usando el procedimiento general B (rendimiento: 21,07%), MS(ES): m/z 479,31 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 93,97%, pureza por HPLC: 97,02%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,807 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,11-8,09 (d, J= 8,4Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,827-7,737 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

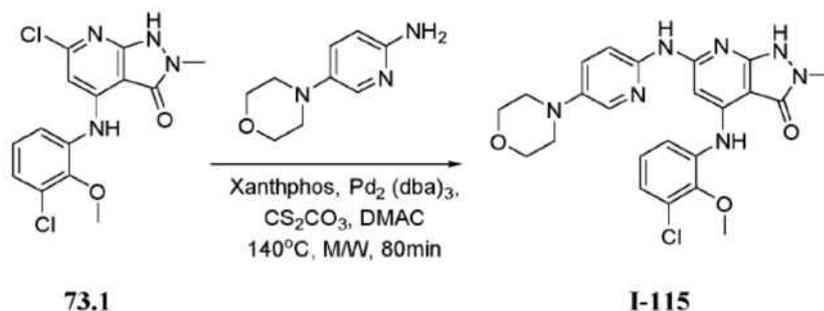
Ejemplo I-138: Síntesis de 4-((6-(ciclopropanocarboxamido)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-N-etil-3-metoxibenzamida, I-114.

Síntesis del compuesto 138.1. A una solución enfriada de ácido 3-metoxi-4-nitrobenzoico (1,0 g, 5,07 mmol, 1,0 eq) y etilamina (0,296 g, 6,59 mmol, 1,3 eq) en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 0°C se añadió 3-óxido hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (2,9 g, 7,60 mmol, 1,5 eq) seguido por N,N-diisopropiletilamina (1,96 g, 15,21 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 50% en hexano como eluyente para obtener **138.1** puro (1,0 g, 87,93%). MS(ES): m/z 225,22 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 138.2. A una solución de **138.1** (1,0 g, 4,46 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,2 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **139.2** (0,85 g, 98,12%). MS(ES): m/z 195,23 [M+H]⁺.

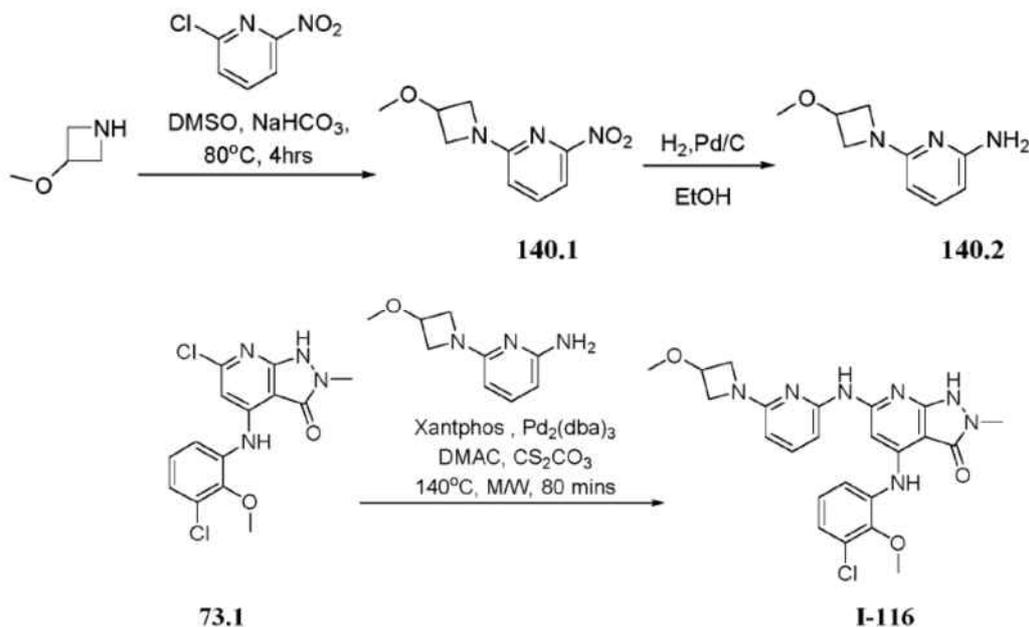
Síntesis del compuesto 138.3. El compuesto **138.3** se sintetizó a partir de **139.2** y **1.9** usando el procedimiento general A (rendimiento: 49,31%). MS(ES): m/z 376,81 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-114. El compuesto **I-114** se sintetizó a partir de **138.3** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 22,13%), MS(ES): m/z 425,46 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,40%, pureza por HPLC: 95,03%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,77 (s, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,28-3,26 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,13-1,09 (t, J=7,2Hz, 3H), 0,79 (s, 4H).

Ejemplo 139: Síntesis de 4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((5-morfolinopiridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-115.

Síntesis del compuesto I-115. El compuesto **I-115** se sintetizó a partir de 5-morfolinopiridin-2-amina y **73.1** usando el procedimiento general B (rendimiento: 18,77%), MS(ES): m/z 482,25 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,54%, pureza por HPLC: 96,43%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 13,70 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,56-7,55 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32-7,03 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (t, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,07 (t, 4H).

Ejemplo 140: Síntesis de 4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-6-((6-(3-metoxiacetidin-1-il)piridin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-116.



5

Síntesis del compuesto 140.1. A una solución de 3-metoxiacetidina (2,0 g, 22,96 mmol, 1,5 eq) y 2-cloro-6-nitropiridina (2,43 g, 15,30 mmol, 1,0 eq) en dimetilsulfóxido (20 ml) se añadió bicarbonato de sodio (2,57 g, 30,60 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para obtener **141.1** puro (2,0 g, 62,47%). MS(ES): m/z 210,21 [M+H]⁺.

10

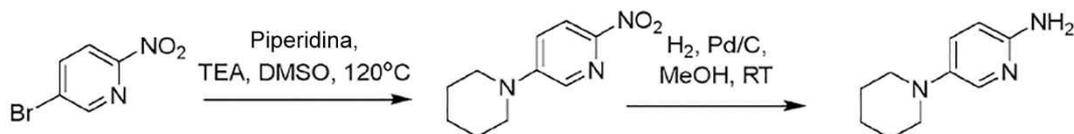
Síntesis del compuesto 140.2. A una solución de **140.1** (2,0 g, 9,56 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,4 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **141.2** (1,5 g, 87,55%). MS(ES): m/z 180,22 [M+H]⁺.

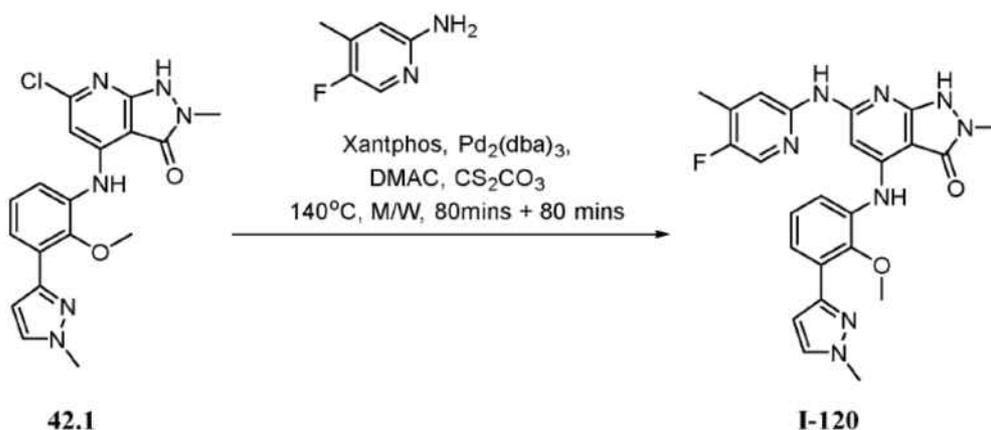
15

Síntesis del compuesto I-116. El compuesto **I-116** se sintetizó a partir de **73.1** y **140.2** usando el procedimiento general B (rendimiento: 3,75%), MS(ES): m/z 482,94 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,80%, pureza por HPLC: 95,08%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 13,98 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (s, 3H), 5,91 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (s, 3H).

20

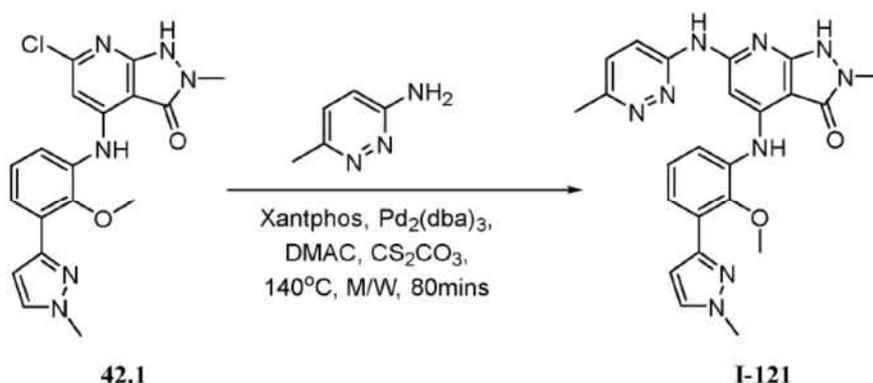
Ejemplo 141: Síntesis de 2-metil-4-((2-(metilsulfonil)fenil)amino)-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-118.





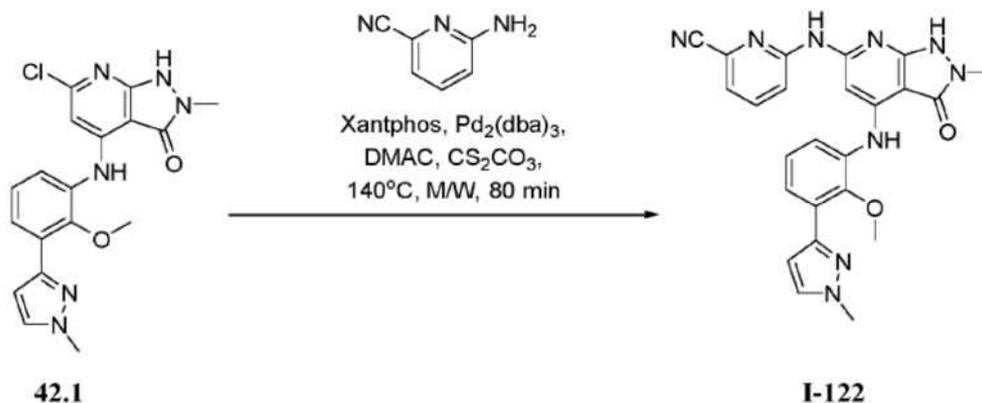
Síntesis del compuesto I-120. El compuesto **I-120** se sintetizó a partir de 5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina y **42.1** usando el procedimiento general B (0,040 g, rendimiento: 27,03%), MS(ES): m/z 475,50 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,34%, pureza por HPLC: 97,70%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,71 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,24-7,20 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 144: Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-6-((6-metilpiridacin-3-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-121.



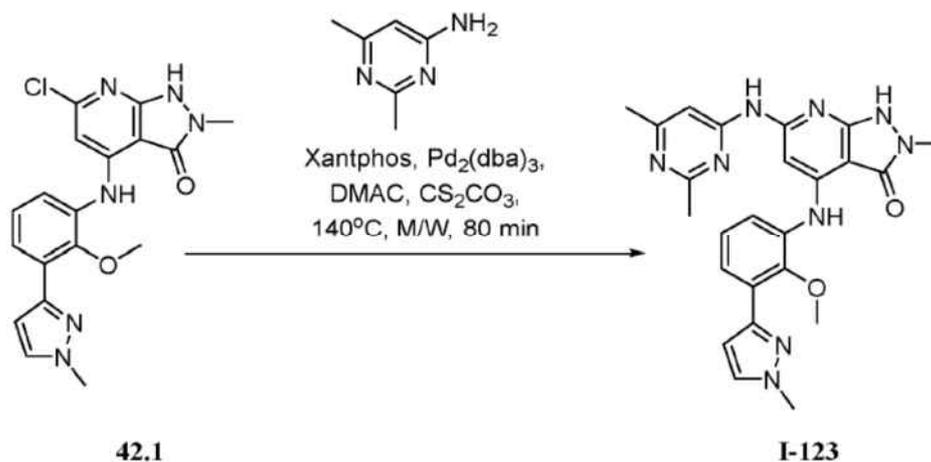
Síntesis del compuesto I-121. El compuesto **I-121** se sintetizó a partir de 6-metilpiridacin-3-amina y **42.1** usando el procedimiento general B (0,040 g, rendimiento: 28,04%), MS(ES): m/z 458,50 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,36%, pureza por HPLC: 95,11%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,78 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59-7,46 (m, 3H), 7,23-7,19 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo 145: Síntesis de 6-((4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)picolinonitrilo, I-122.



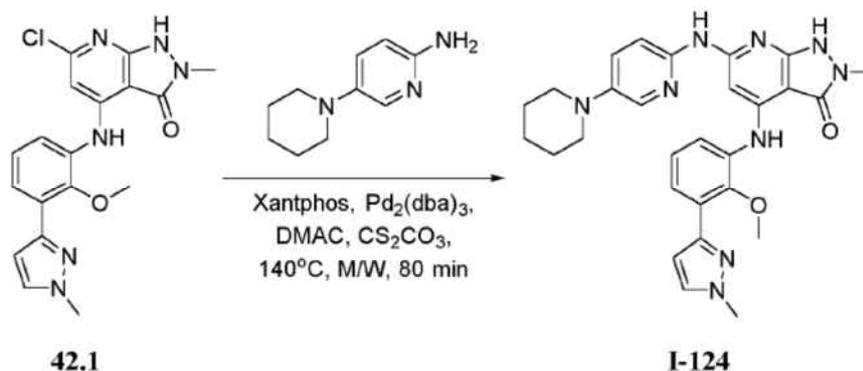
Síntesis del compuesto I-122. El compuesto **I-122** se sintetizó a partir de 6-aminopicolinonitrilo y **42.1** usando el procedimiento general B (0,035 g, rendimiento: 24,01%), MS(ES): m/z 468,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,31%, pureza por HPLC: 99,49%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,79 (bs, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,08-8,05 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,91-7,87 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,78-7,78 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,29-7,25 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,74-6,73 (d, J=2,0Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,29 (s, 3H).

Ejemplo 146: Síntesis de 6-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-123.



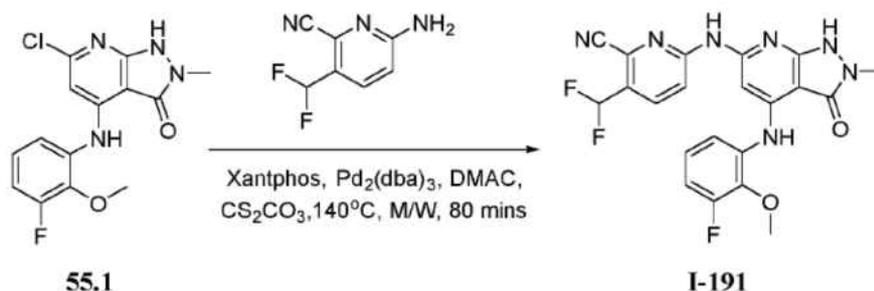
Síntesis del compuesto I-123. El compuesto **I-146** se sintetizó a partir de 2,6-dietilpirimidin-4-amina y **42.1** usando el procedimiento general B (0,039 g, rendimiento: 26,25%), MS(ES): m/z 472,35 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,48%, pureza por HPLC: 95,82%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,83 (bs, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 147: Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-124.



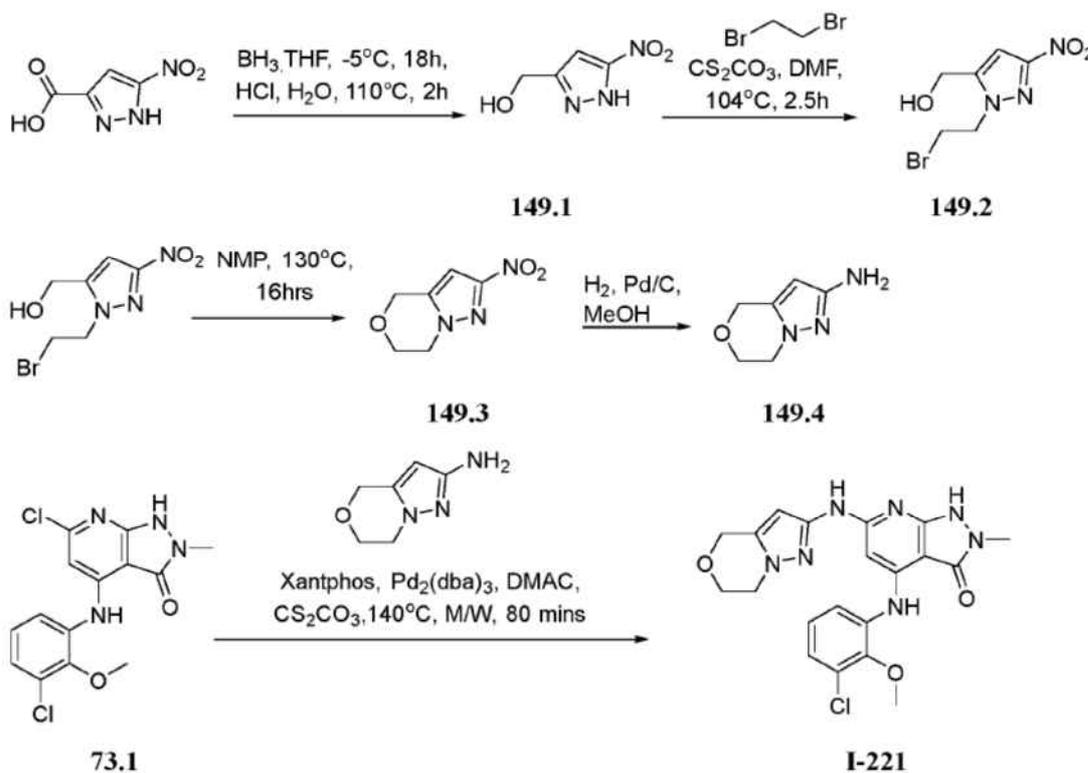
Síntesis del compuesto I-124. El compuesto **I-124** se sintetizó a partir de 5-(piperidin-1-il)piridin-2-amina y **42.1** usando el procedimiento general B (0,055 g, rendimiento: 33,56%), MS(ES): m/z 526,54 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,19%, pureza por HPLC: 97,65%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,60 (bs, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,78-7,77 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,58-7,39 (m, 3H), 7,24-7,20 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,73-6,72 (d, J=4,0Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 1,62 (m, 4H), 1,51 (m, 2H).

Ejemplo 148: Síntesis de 3-(difluorometil)-6-((4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)picolinonitrilo, I-191.



Síntesis del compuesto I-191. El compuesto **I-191** se sintetizó a partir de **55.1** y 6-amino-3-(difluorometil)picolinonitrilo usando el procedimiento general B (rendimiento: 27,26%), MS(ES): m/z 456,36 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,36%, pureza por HPLC: 97,87%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,79 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,19-8,17 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,79-7,77 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,61-7,62 (t, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

Ejemplo 149: Síntesis de 4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-6-((6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-221.



Síntesis del compuesto 149.1. A una solución de ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (10,0 g, 63,66 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota complejo borano tetrahidrofurano (194 ml, 190,98 mmol, 3,0 eq) a -0,5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a -0,5°C, se añadió agua (30 ml) seguido por ácido clorhídrico 4 N (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener **149.1** (5,8 g, 63,67%). MS(ES): m/z 144,10 [M+H]⁺.

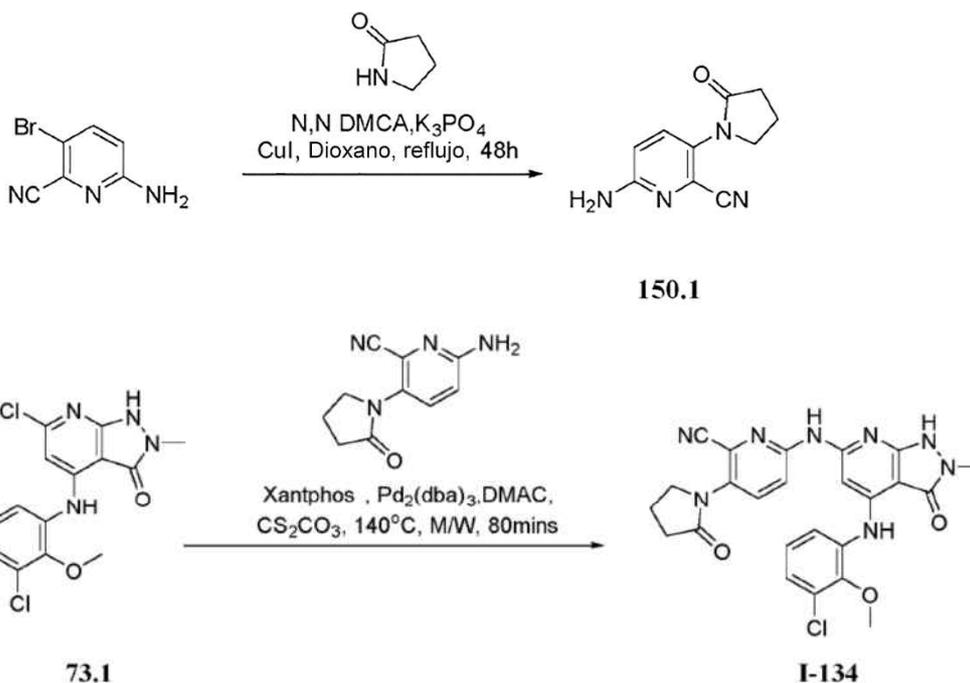
Síntesis del compuesto 149.2. A una solución de **149.1** (5,8 g, 40,53 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (70 ml) se añadió carbonato de cesio (16,12 g, 49,45 mmol, 1,22 eq). Se añadió 1,2-dibromoetano (60,91 g, 324,24 mmol, 1,22 eq) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución al 10% de fosfato de sodio (90 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 35% en hexano como eluyente para obtener **149.2** (4,0 g, 39,47%). MS(ES): m/z 251,05 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 149.3. A una solución de **149.2** (3,0 g, 12,00 mmol, 1,0 eq) en N-metilpirrolidina (12 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 135°C durante 18 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 1% en diclorometano como eluyente para obtener **149.3** (0,30 g, 14,78%). MS(ES): m/z 170,14 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 149.4. A una solución de **149.3** (0,3 g, 1,77 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,05 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **149.4** (0,22 g, 89,13%). MS(ES): m/z 140,16 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-221. El compuesto **I-221** se sintetizó a partir de **149.4** y **73.1** usando el procedimiento general B (rendimiento: 19,96%), MS(ES): m/z 442,41 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,79%, pureza por HPLC: 98,27%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,58 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,59-7,57 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,33-7,19 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,08-4,00 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,18 (s, 3H).

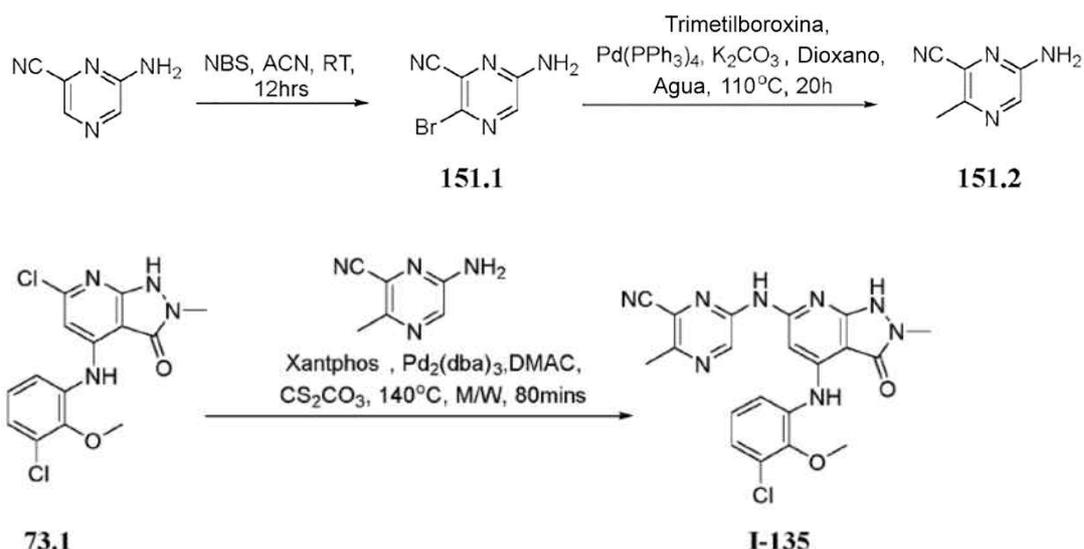
Ejemplo 150: Síntesis de 6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)picolinonitrilo, I-134.



Síntesis del compuesto 150.1. A 6-amino-3-bromopicolinonitrilo (0,5 g, 2,52 mmol, 1,0 eq) y pirrolidin-2-ona (0,258 g, 3,03 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió N-desmetilclozapina (0,079 g, 0,252 mmol, 0,1 eq), fosfato de potasio (1,07 g, 5,04 mmol, 2,0 eq) y yoduro de cobre (0,024 g, 0,126 mmol, 0,05 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. La reacción se sometió a reflujo durante 48 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 40% en hexano para obtener **150.1** (0,125 g, 29,38%). MS(ES): m/z 203,22 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-134. El compuesto **I-134** se sintetizó a partir de **73.1** y **150.1** usando el procedimiento general B (0,028 g, rendimiento: 37,62%), MS(ES): m/z 505,28 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 98,40%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,86 (bs, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,14-8,11 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,92-7,90 (d, J=9,6Hz, 1H), 7,63-7,61 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 5H), 3,29 (s, 3H), 3,15-3,14 (d, J=4,4Hz, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H).

Ejemplo 151: Síntesis de 6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)-3-metilpiracina-2-carbonitrilo, I-135.

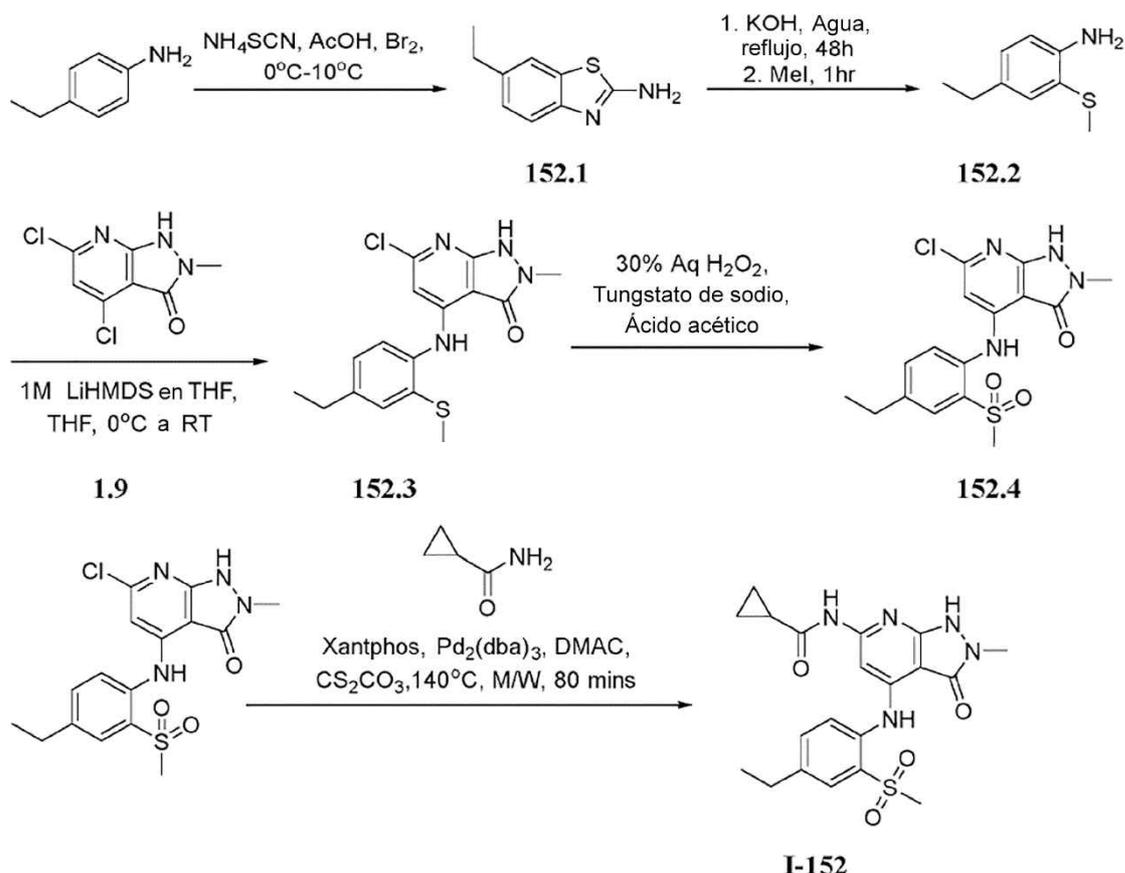


5 **Síntesis del compuesto 151.1.** A una solución de 6-aminopiracina-2-carbonitrilo (1,0 g, 8,33 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (0,5 ml) se añadió N-bromosuccinimida (2,22 g, 12,50 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20% en hexano para obtener **151.1** puro (0,75 g, 45,27%). MS(ES): m/z 200,01 [M+H]⁺.

10 **Síntesis del compuesto 151.2.** A **151.1** (0,75 g, 3,77 mmol, 1,0 eq) en mezcla de 1,4-dioxano (0,5 ml) y agua (ml) se añadió trimetilboroxina (0,40 g, 7,54 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. Carbonato de potasio (1,56 g, 11,31 mmol, 3,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,435 g, 0,377 mmol, 0,1 eq), de nuevo la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a 110°C durante 20 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 15% en hexano para obtener **151.2** puro (0,15 g, 29,67%). MS(ES): m/z 135,14 [M+H]⁺.

15 **Síntesis del compuesto I-135.** El compuesto se sintetizó a partir de **73.1** y **151.2** usando el procedimiento general B para obtener **I-135** (0,125 g, rendimiento: 31,06%), MS(ES): m/z 437,24 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 93,43%, pureza por HPLC: 94,00%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,91 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,59-7,58 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

25 **Ejemplo 152: Síntesis de N-(4-((4-etil-2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-152.**



Síntesis del compuesto 152.1. A una solución de 4-etilanilina (3,0 g, 24,76 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (30 ml) se añadieron tiocianato de amonio (1,88 g, 24,76 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de bromo (3,96 g, 24,76 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 10°C durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 15% en hexano para obtener **152.1** (1,10 g, 24,93%). MS(ES): m/z 179,25 [M+H]⁺.

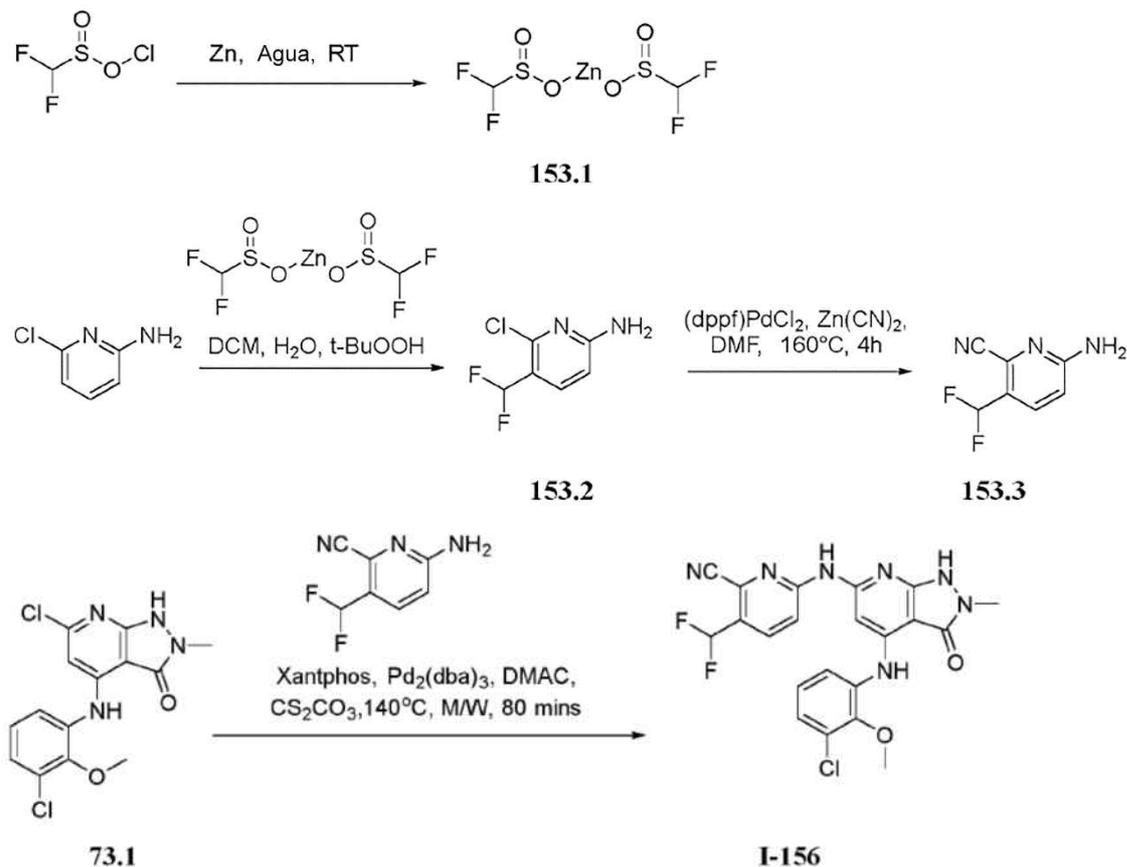
Síntesis del compuesto 152.2. A una solución de **152.1** (1,1 g, 6,17 mmol, 1,0 eq) en agua (10 ml) se añadió una solución de hidróxido de potasio (4,14 g, 74,04 mmol, 12,0 eq). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente, se añadió yoduro de metilo (0,963 g, 6,78 mmol, 1,1 eq) y la reacción se agitó durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para obtener **152.2** (0,5 g, 48,44%). MS(ES): m/z 168,27 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 152.3. El compuesto **152.3** se sintetizó a partir de **1.9** y **152.2** usando el procedimiento general A (rendimiento: 68,75%). MS(ES): m/z 349,85 [M+H]⁺.

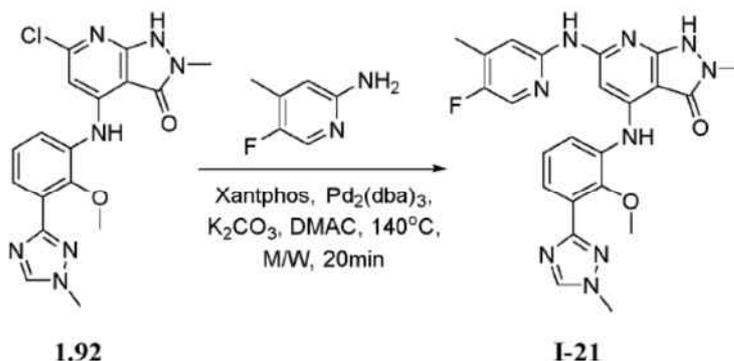
Síntesis del compuesto 152.4. A una solución de **152.3** (0,11 g, 0,315 mmol, 1 eq) en ácido acético (0,2 ml) se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (0,214 g, 6,3 mmol, 20,0 eq) y tungstato de sodio dihidrato (0,104 g, 0,315 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo-agua y el producto precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo al 50% en hexano y se secó bien para obtener **152.4** (0,097 g, rendimiento: 80,77%). MS(ES): m/z 381,85 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-152. El compuesto **I-152** se sintetizó a partir de **152.4** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 23,77%). MS(ES): m/z 430,24 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,41%, pureza por HPLC: 100%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,75-10,73 (d, J=7,2Hz, 2H), 9,03 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,69-7,63 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,75-2,70 (q, J=7,2Hz, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,25-1,22 (t, J=7,2Hz, 3H), 0,78-0,76 (m, 4H).

Ejemplo 153: 6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)-3-(difluorometil)picolinonitrilo, **I-156**.

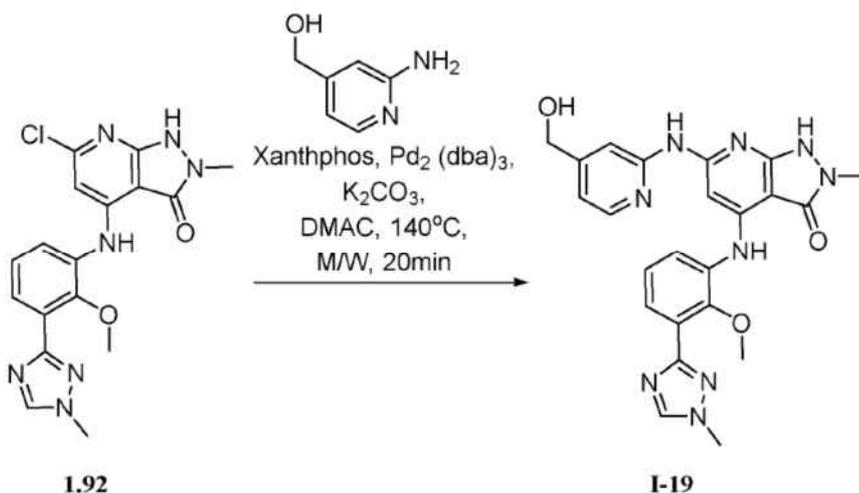


- 5 **Síntesis del compuesto 153.1.** A una suspensión enfriada de polvo de zinc (6,08 g, 93,03 mmol, 7,0 eq) en agua (7 ml) a 0°C se añadió anhídrido difluorometanosulfínico hipocloroso (2,0 g, 13,29 mmol, 1,0 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró, se lavó con aceto de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener **153.1** (2,10 g, 53,48%). MS(ES): m/z 296,53 [M+H]⁺.
- 10 **Síntesis del compuesto 153.2.** A una solución de 6-cloropiridin-2-amina (0,5 g, 3,89 mmol, 1,0 eq) y **153.1** (3,45 g, 11,67 mmol, 3,0 eq) en mezcla de diclorometano (1 ml) y agua (0,4 ml) se añadió gota a gota hidropéroxido de tert-butilo (1,75 g, 19,45 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h en un recipiente cerrado. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente para obtener **153.2** (0,095 g, 13,68%). MS(ES): m/z 179,57 [M+H]⁺.
- 15 **Síntesis del compuesto 153.3.** A una solución de **153.2** (0,095 g, 0,532 mmol, 1,0 eq) y cianuro de zinc (0,037 g, 0,319 mmol, 0,6 eq) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. Se añadió cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,008 g, 0,011 mmol, 0,02 eq) y otra vez se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 160°C durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó con acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente para obtener **153.3** (0,06 g, 66,68%). MS(ES): m/z 170,13 [M+H]⁺.
- 20 **Síntesis del compuesto I-156.** El compuesto **I-156** se sintetizó a partir de **73.1** y **153.3** usando el procedimiento general B (rendimiento: 28,75%). MS(ES): m/z 472,27 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,10%, pureza por HPLC: 96,85%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,84 (bs, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20-8,18 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,80-7,78 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,67-7,65 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,10 (s, 1H).
- 25 **Ejemplo 154: Síntesis de 6-((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)amino)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-21.**
- 30
- 35



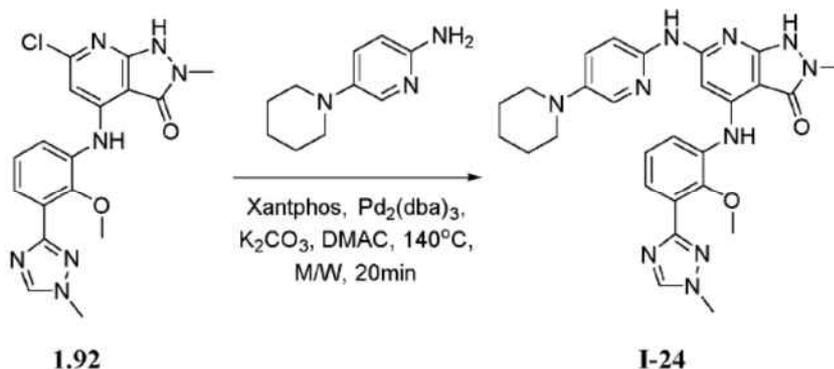
- 5 **Síntesis del compuesto I-21.** El compuesto **I-21** se sintetizó a partir de 5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina y **1.92** usando el procedimiento general B (rendimiento: 22,72%). MS(ES): m/z 476,48 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 99,07%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,86 (bs, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (bs, 1H), 7,67-7,65 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,32-7,28 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,98 (bs, 1H), 5,8 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

- 10 **Ejemplo 155: Síntesis de 6-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-19.**



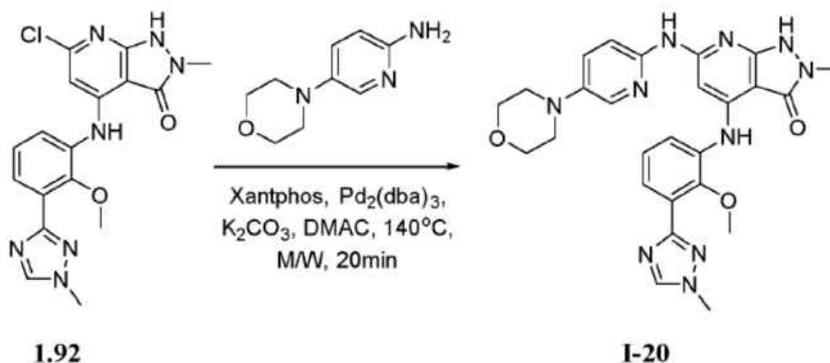
- 15 **Síntesis del compuesto I-19.** El compuesto **I-19** se sintetizó a partir de (2-aminopiridin-4-il)metanol y **1.92** usando el procedimiento general B (rendimiento: 5,43%). MS(ES): m/z 474,58 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,36%, pureza por HPLC: 96,55%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,02 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,20 (s, 3H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 6,92-6,90 (d, J=4,8Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,54 (s, 1H).

- 20 **Ejemplo I-156: Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-24.**



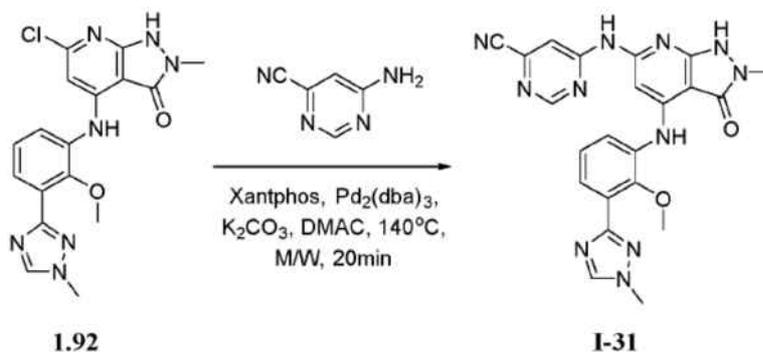
Síntesis del compuesto I-24. El compuesto **I-24** se sintetizó a partir de 5-(piperidin-1-il)piridin-2-amina y **1.92** usando el procedimiento general B (rendimiento: 13,68%). MS(ES): m/z 527,76 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,24%, pureza por HPLC: 96,02%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,79 (bs, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,59-7,58 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,32-7,28 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,77-6,44 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 1,64 (s, 4H), 1,52 (s, 2H).

Ejemplo 157: Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-6-((5-morfolinopiridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-20.



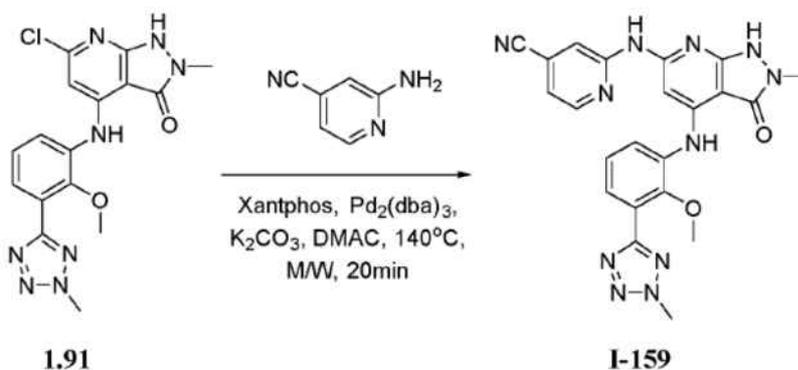
Síntesis del compuesto I-20. El compuesto **I-20** se sintetizó a partir de 5-morfolinopiridin-2-amina y **1.92** usando el procedimiento general B (rendimiento: 13,68%). MS(ES): m/z 527,76 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,24%, pureza por HPLC: 96,02%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,79 (bs, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66-7,64 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,59-7,58 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,44-7,43 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,32-7,28 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,77-6,44 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 1,64 (s, 4H), 1,52 (s, 2H).

Ejemplo 158: Síntesis de 6-((4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)pirimidina-4-carbonitrilo, I-31.



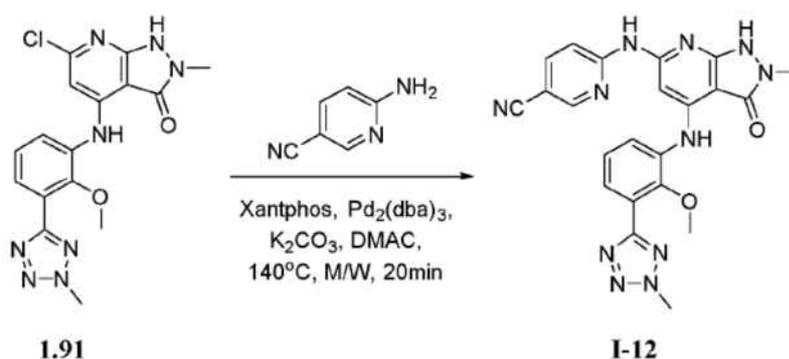
Síntesis del compuesto I-31. El compuesto **I-31** se sintetizó a partir de 6-aminopirimidina-4-carbonitrilo y **1.92** usando el procedimiento general B (rendimiento: 13,7%). MS(ES): m/z 470,64 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 94,47%, pureza por HPLC: 93,57%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,17 (bs, 1H), 10,85 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,65-7,61 (t, J=7,6Hz, 2H), 7,31-7,29 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

Ejemplo 159: Síntesis de 2-((4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)isonicotinonitrilo, I-32.



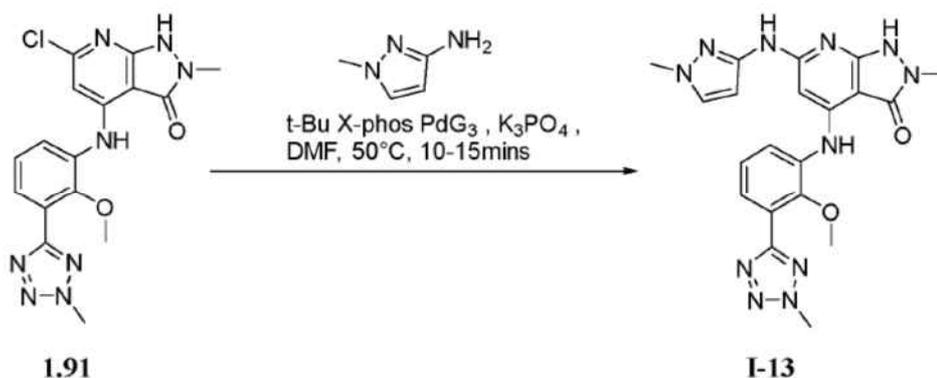
5 **Síntesis del compuesto I-159.** El compuesto **I-159** se sintetizó a partir de 2-aminonicotinonitrilo y **1.91** usando el procedimiento general B (rendimiento: 24,72%). MS(ES): m/z 470,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,52%, pureza por HPLC: 96,87%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,01 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48-8,48 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,78-7,76 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,66-7,64 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,16 (s, 3H).

10 **Ejemplo 160: Síntesis de 6-((4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)nicotinonitrilo, I-12.**



15 **Síntesis del compuesto I-12.** El compuesto **I-12** se sintetizó a partir de **1.91** y 6-aminonicotinonitrilo usando el procedimiento general B (rendimiento: 20,60%). MS(ES): m/z 470,68 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,03%, pureza por HPLC: 99,75%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,99 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25-8,22 (d, J=8,8Hz, 1H), 8,15-8,13 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,79-7,78 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,66-7,64 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,44-7,40 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).

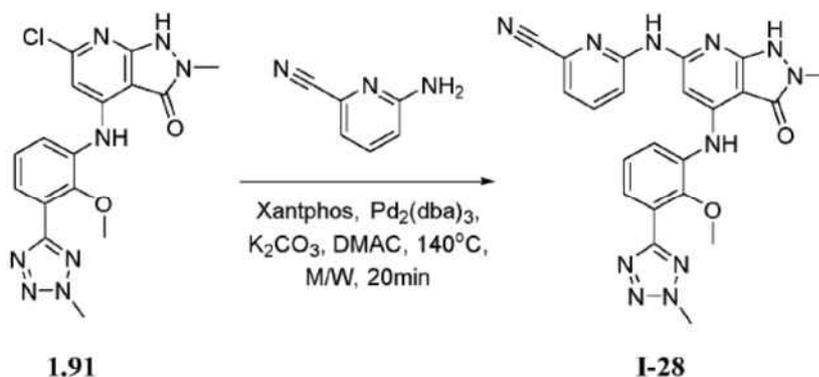
20 **Ejemplo 161: Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-13.**



25 **Síntesis del compuesto I-13.** El compuesto **I-13** se sintetizó a partir de 1-metil-1H-pirazol-3-amina y **1.91** usando el procedimiento general C (rendimiento: 17,29%). MS(ES): m/z 448,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 99,64%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,52 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,78-7,76 (d, J=7,6Hz, 1H),

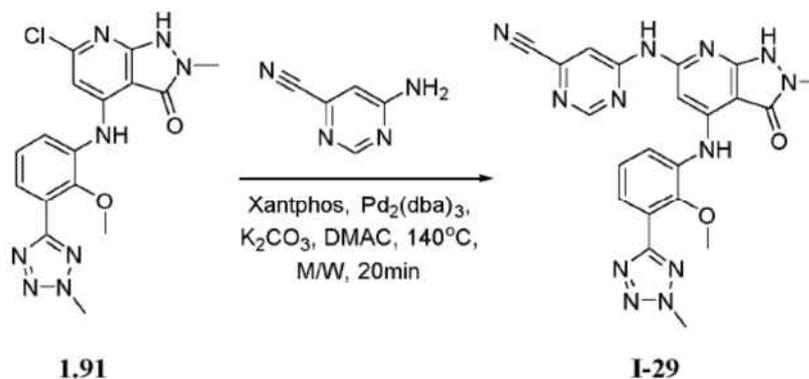
7,62-7,60 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40-7,36 (t, J=7,6Hz, 1H), 6,93 (bs, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

5 **Ejemplo 162: Síntesis de 6-((4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)picolinonitrilo, I-28.**



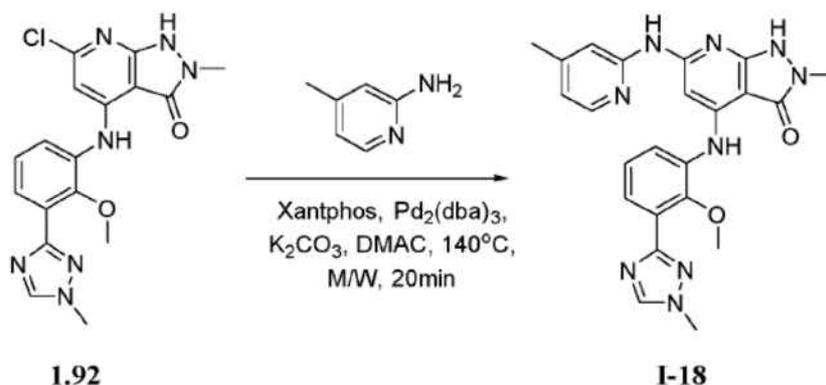
10 **Síntesis del compuesto I-28.** El compuesto **I-28** se sintetizó a partir de 6-aminopicolinonitrilo y **1.91** usando el procedimiento general B (rendimiento: 18,13). MS(ES): m/z 470,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,40%, pureza por HPLC: 98,61%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,32 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,10- 8,08 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,94-7,89 (t, J=8,8Hz, 1H), 7,86-7,84 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,65- 7,63 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,56-7,54 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 4,47 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

15 **Ejemplo 163: Síntesis de 6-((4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)pirimidina-4-carbonitrilo, I-29.**



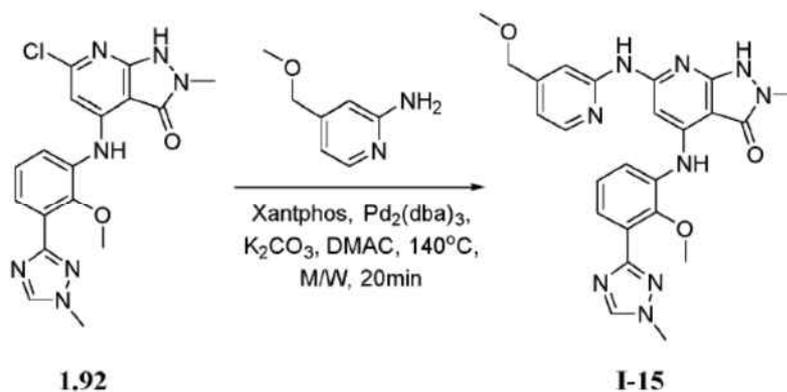
20 **Síntesis del compuesto I-29.** El compuesto **I-29** se sintetizó a partir de 6-aminopirimidina-4-carbonitrilo y **1.91** usando el procedimiento general B (rendimiento: 17,27). MS(ES): m/z 471,18 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 99,45%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,20 (bs, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,69-7,67 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,43-7,39 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,33 (s, 3H).

25 **Ejemplo 164: Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-6-((4-metilpiridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-18.**



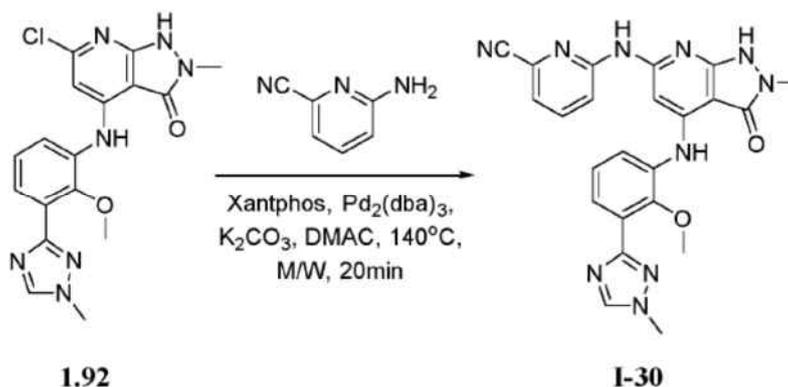
Síntesis del compuesto I-18. El compuesto **I-18** se sintetizó a partir de 4-metilpiridin-2-amina y **1.92** usando el procedimiento general B (rendimiento: 11,24%). MS(ES): m/z 458,48 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,71%, pureza por HPLC: 98,00%, ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 9,49 (bs, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03- 8,01 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,60-7,59 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,02-6,98 (t, J=7,6Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,75-6,74 (d, J=5,2Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 165: Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-((4-(metoximetil)piridin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-15.



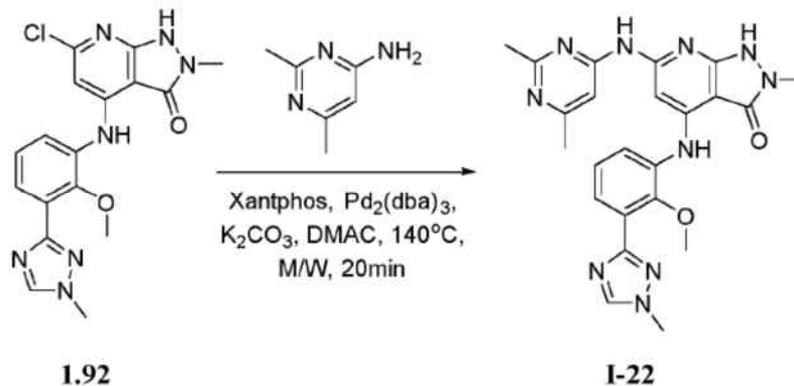
Síntesis del compuesto I-15. El compuesto **I-15** se sintetizó a partir de 4-(metoximetil)piridin-2-amina y **1.92** usando el procedimiento general B (rendimiento: 15,83%). MS(ES): m/z 488,53 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,20%, pureza por HPLC: 98,44%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,51 (s, 1H), 8,29-8,28 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,76-7,74 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,65-7,63 (d, J=6,8Hz, 1H) 7,36-7,32 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,05-7,04 (d, J=5,2Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,51 (s, 2H) 4,04 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (s, 3H).

Ejemplo 166: Síntesis de 6-((4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)picolinonitrilo, I-30.



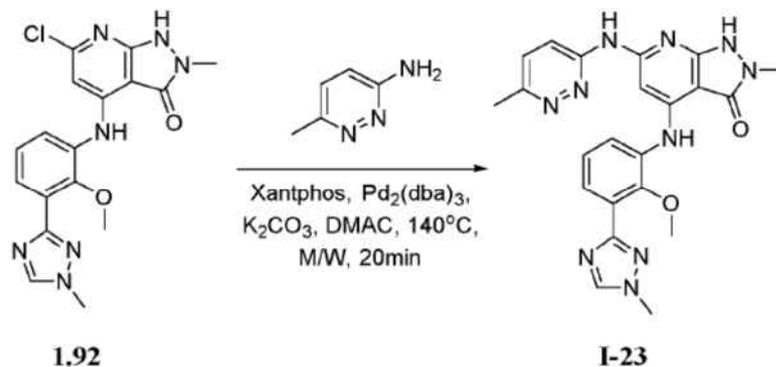
Síntesis del compuesto I-30. El compuesto **I-30** se sintetizó a partir de 6-aminopicolinonitrilo y **1.92** usando el procedimiento general B (rendimiento: 13,73%). MS(ES): m/z 469,48 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,85%, pureza por HPLC: 96,87%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,81 (bs, 1H), 10,31 (bs, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,10-8,08 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,93-7,89 (t J=8,0Hz, 1H), 7,76-7,74 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,36-7,32 (t, J=8,0Hz, 1H), 3,9' (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,31 (s, 3H).

Ejemplo 167: Síntesis de 6-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-22.



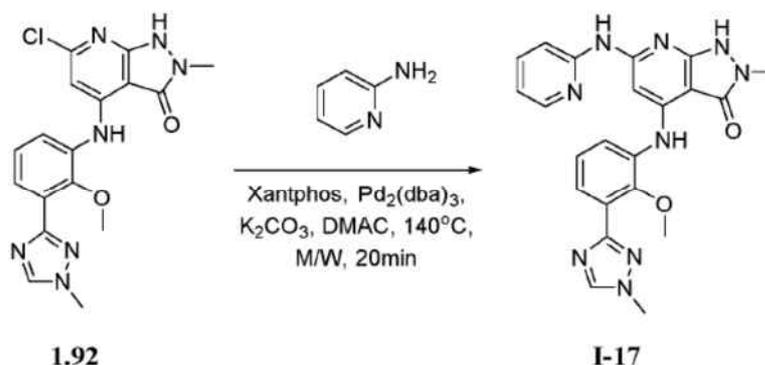
Síntesis del compuesto I-22. El compuesto **I-22** se sintetizó a partir de 2,6-dimetilpirimidin-4-amina y **1.92** usando el procedimiento general B (rendimiento: 9,25%). MS(ES): m/z 473,38 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 94,70%, pureza por HPLC: 96,65%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,52 (s, 1H), 7,74-7,64 (m, 3H), 7,36-7,32 (t, J=8,0Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 168: Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-6-((6-metilpiridacin-3-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-23.



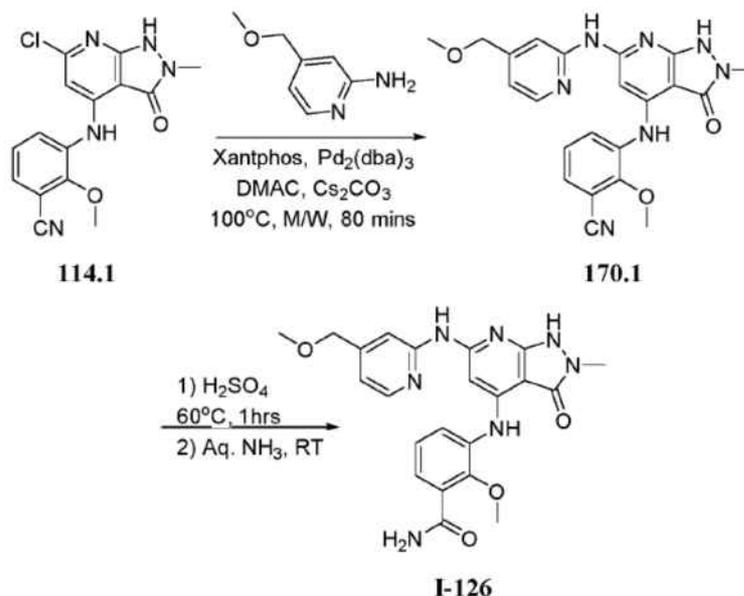
Síntesis del compuesto I-23. El compuesto **I-23** se sintetizó a partir de 6-metilpiridacin-3-amina y usando el procedimiento general B (rendimiento: 7,29%). MS(ES): m/z 459,63 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,85%, pureza por HPLC: 95,09%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,52 (s, 1H), 7,82-7,55 (m, 3H), 7,36-7,32 (t, J=8,0Hz, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Ejemplo 169: Síntesis de 4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-6-(piridin-2-ilamino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-17.



Síntesis del compuesto I-17. El compuesto I-17 se sintetizó a partir de piridin-2-amina y **1.92** usando el procedimiento general B (rendimiento: 31,9%). MS(ES): m/z 444,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 99,55%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,96-9,86 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73- 7,67 (m, 2H), 7,60-7,58 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,32-7,28 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,30 (s, 3H).

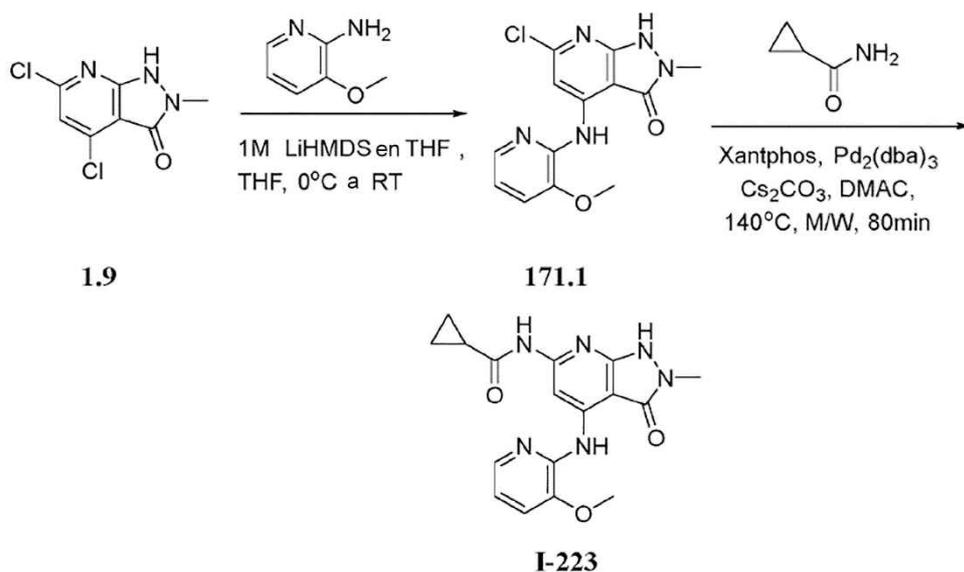
Ejemplo 170: Síntesis de 2-metoxi-3-((6-((4-(metoximetil)piridin-2-il)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)benzamida, I-126.



Síntesis del compuesto 1.2. El compuesto **170.1** se sintetizó a partir de **114.1** y 4-(metoximetil)piridin-2-amina usando el procedimiento general B (rendimiento: 48,91%). MS(ES): m/z 432,46 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-126. La solución del compuesto **170.1** (0,110 g, 0,250 mmol, 1,0 eq) en ácido sulfúrico (2 ml) se calienta a 60°C durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfiere a agua y el pH de la solución se ajusta a 7 usando amoníaco acuoso para conseguir los precipitados sólidos que se filtran para conseguir el material crudo. Estos se purifican adicionalmente por trituración usando pentano para obtener **I-126** puro (rendimiento: 21,28%). MS(ES): m/z 450,46 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 97,39%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 14,14 (s, 1H), 10,81 (bs, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,29-8,28 (d, J=5,6Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 3H), 7,04-7,02 (d, J=4,8Hz, 1H), 6,98-6,94 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,59 (bs, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,15 (s, 3H).

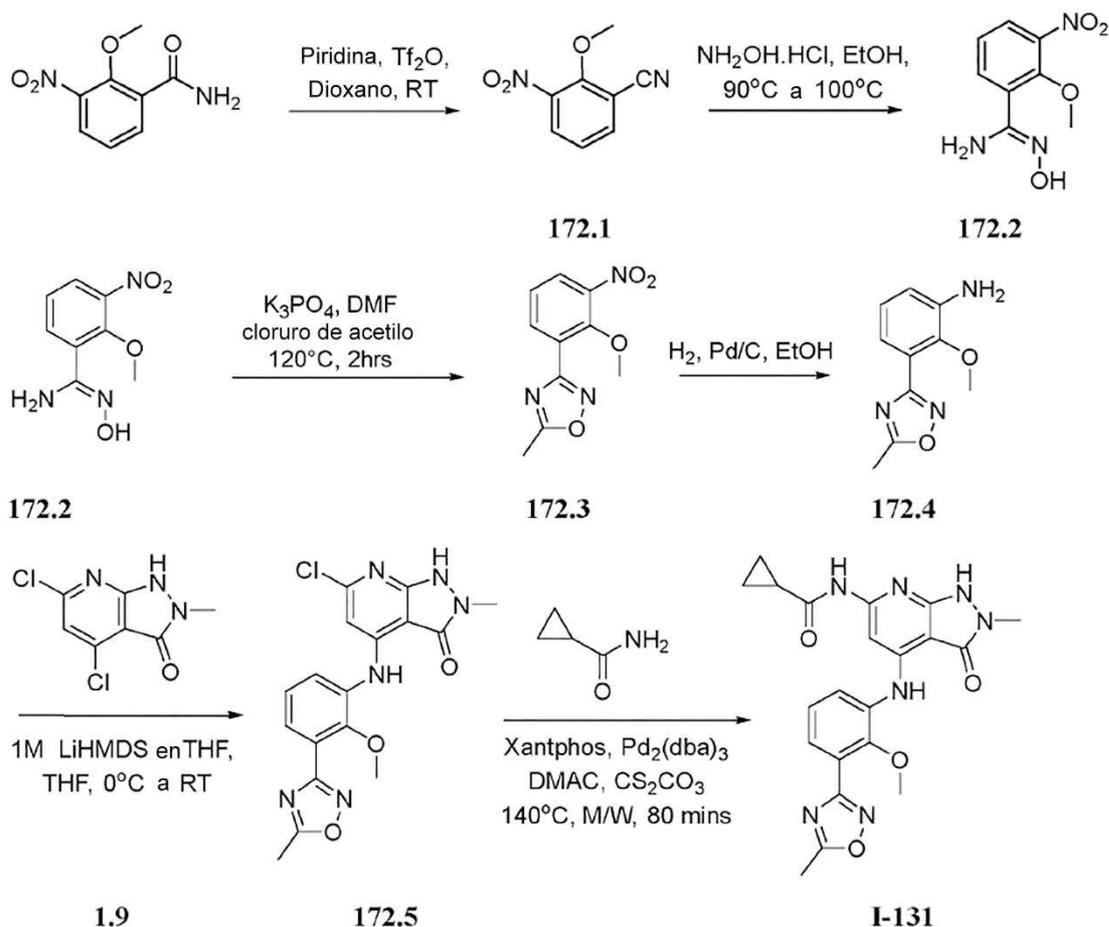
Ejemplo 171: Síntesis de N-(4-((3-metoxipiridin-2-il)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-223.



Síntesis del compuesto 171.1. El compuesto **171.1** se sintetizó a partir de 3-metoxipiridin-2-amina y **1.9** usando el procedimiento general A (rendimiento: 89,15%). MS(ES): m/z 306,7 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-223. El compuesto **I-223** se sintetizó a partir de **171.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 17,25%). MS(ES): m/z 355,17 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,64%, pureza por HPLC: 100,00%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,70 (s, 2H), 9,63 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,87-7,86 (d, J=4,4Hz, 1H), 7,38-7,36 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 0,83-0,78 (m, 4H).

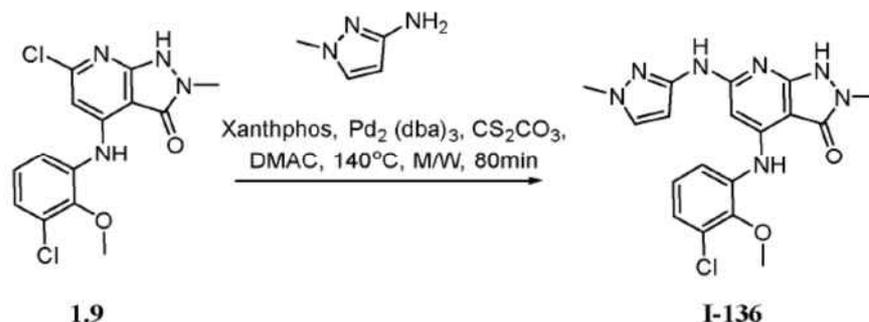
Ejemplo 172: Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-131.



- Síntesis del compuesto 172.1.** A una solución enfriada de 2-metoxi-3-nitrobenzamida (2,0 g, 10,20 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (80 ml) se añadieron gota a gota piridina (2,417 g, 30,6 mmol, 3,0 eq) y anhídrido trifluorometanosulfónico (5,75 g, 20,40 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se trituró adicionalmente en diclorometano para obtener **172.1** puro (1,0 g, 55,06%). MS(ES): m/z 179,15 [M+H]⁺.
- Síntesis del compuesto 172.2.** A una solución de **172.1** (2,5 g, 14,03 mmol, 1,0 eq) en etanol (40 ml) se añadió solución al 50% de hidroxilamina (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 1% en diclorometano para obtener **172.2** puro (1,3 g, 43,87%). MS(ES): m/z 212,18 [M+H]⁺.
- Síntesis del compuesto 172.3.** A una solución de **172.2** (0,7 g, 3,31 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió fosfato de potasio (2,10 g, 9,93 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de acetilo (0,516 g, 6,62 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 1% en diclorometano para obtener **172.3** puro (0,3 g, 38,48%). MS(ES): m/z 236,20 [M+H]⁺.
- Síntesis del compuesto 172.4.** A una solución de **172.3** (0,1 g, 0,425 mmol, 1,0 eq) en metanol (1 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,08 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **172.4** (0,04 g, 45,84%). MS(ES): m/z 206,22 [M+H]⁺.
- Síntesis del compuesto 172.5.** El compuesto **172.5** se sintetizó a partir de **1.9** y **172.4** usando el procedimiento general A para obtener 1.5 (rendimiento: 26,31%).

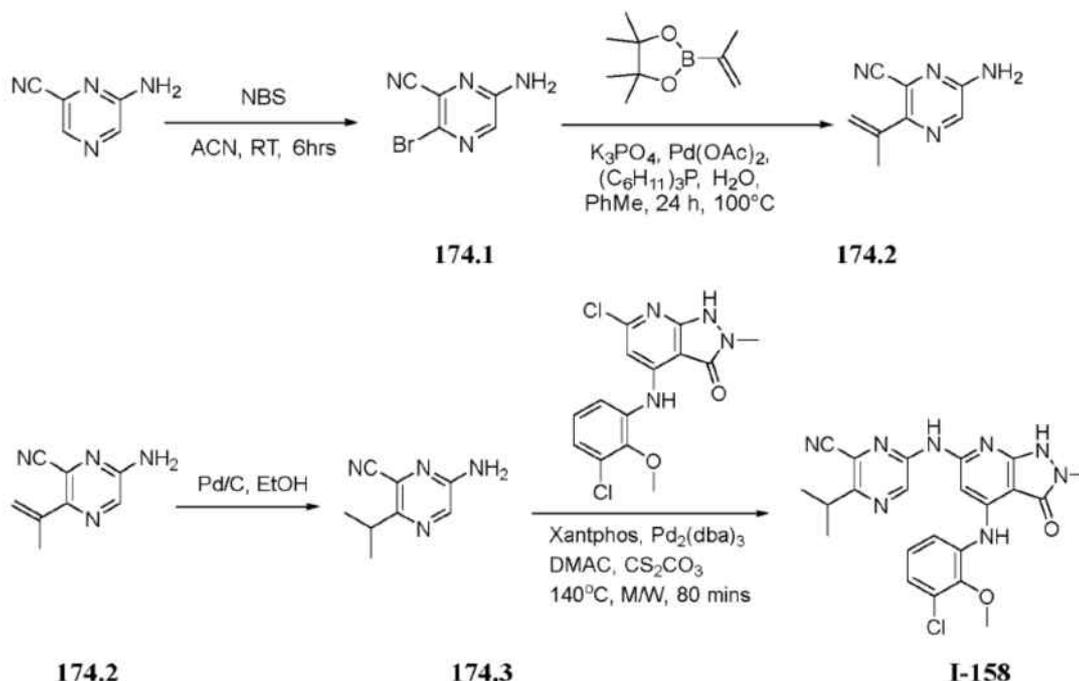
Síntesis del compuesto I-131. El compuesto **I-131** se sintetizó a partir de **172.5** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 4,44%).

Ejemplo 173: Síntesis de 4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-136.



Síntesis del compuesto I-136. El compuesto **I-136** se sintetizó a partir de 1-metil-1H-pirazol-3-amina y **1.9** usando el procedimiento general B (rendimiento: 14,14%). MS(ES): m/z 400,27 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,81%, pureza por HPLC: 98,21%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,72 (bs, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,21 (s, 2H), 6,67 (bs, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,28 (s, 3H).

Ejemplo 174: Síntesis de 6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)-3-isopropilpiracina-2-carbonitrilo, I-158.



Síntesis del compuesto 174.1. Al compuesto 6-aminopiracina-2-carbonitrilo (5,0 g, 41,63 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo se añadió N-bromosuccinimida (11,115 g, 62,44 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de completar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 2% en diclorometano para obtener **174.1** (5,3 g, rendimiento: 63,98%). MS(ES): m/z 200,01 [M+H]⁺.

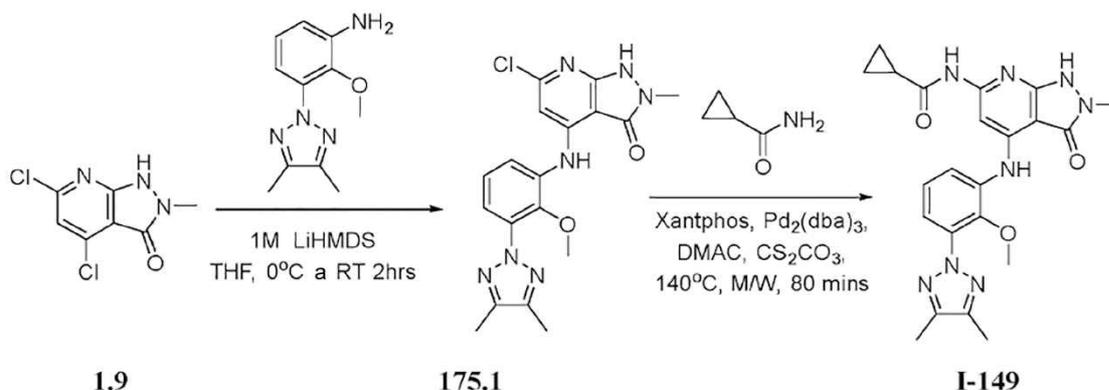
Síntesis del compuesto 174.2. A una solución de **174.1** (0,5 g, 2,51 mmol, 1,0 eq), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3-dioxoborolano (1,10 g, 6,53 mmol, 2,6 eq) en mezcla de tolueno (13 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó por argón durante 30 min. Se añadieron acetato de paladio (0,056 g, 0,251 mmol, 0,1 eq), trifenilfosfina (0,131 g, 0,502 mmol, 0,2 eq) y fosfato de potasio (1,59 g, 7,53 mmol, 3,0 eq) a la mezcla de reacción y de nuevo la mezcla de reacción se desgasificó por argón durante 30 min. Además, la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante

24 h. Después de completar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 2% en diclorometano para obtener **174.2** puro (0,3 g, 74,55%). MS(ES): m/z 161,18 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 174.3. A una solución de **174.2** (0,4 g, 2,50 mmol, 1,0 eq) en metanol (4 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,016 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **1.3** (0,38 g, 93,82%). MS(ES): m/z 163,20 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-158. El compuesto **I-158** se sintetizó a partir de **174.3** y **1.91** usando el procedimiento general B (rendimiento: 16,05%). MS(ES): m/z 465,42 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,37%, pureza por HPLC: 97,61%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,89 (bs, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,64-7,61 (dd, J=2,0Hz, 7,8Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,93-2,90 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

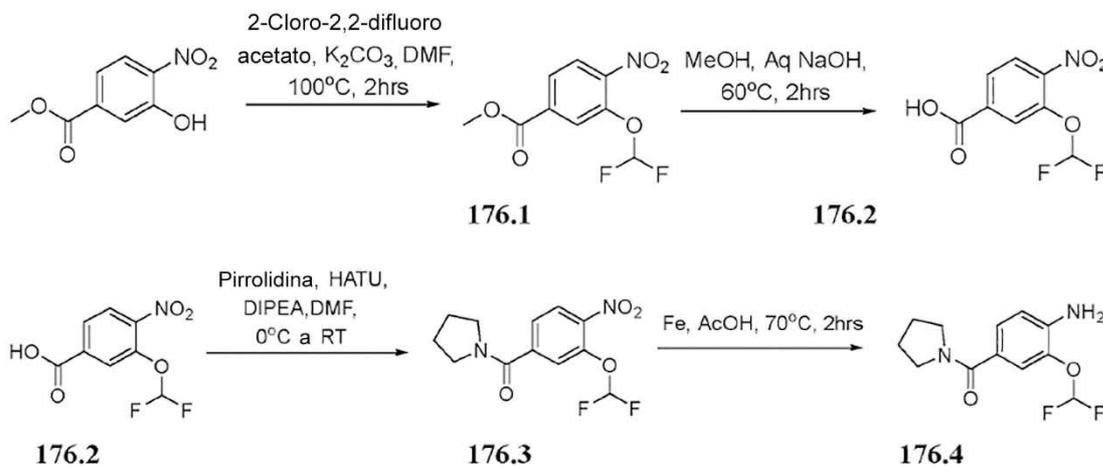
Ejemplo 175: Síntesis de N-(4-((3-(4,5-dimetil-2H-1,2,3-tiazol-2-il)-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-149.

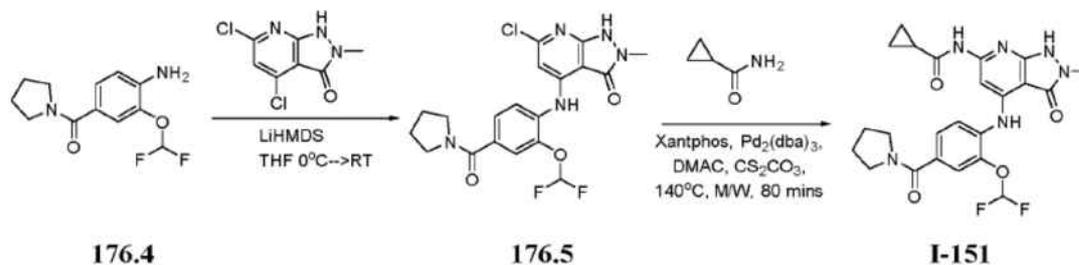


Síntesis del compuesto 175.1. El compuesto se sintetizó a partir de 3-(4,5-dimetil-2H-1,2,3-triazol-2-il)-2-metoxianilina y **1.9** usando el procedimiento general B (rendimiento: 32,72%). MS(ES): m/z 400,25 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-149. El compuesto **I-149** se sintetizó a partir de ciclopropanocarboxamida y **175.1** usando el procedimiento general B (rendimiento: 52,71%). MS(ES): m/z 449,46 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,65%, pureza por HPLC: 95,05%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,67 (bs, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59-7,57 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,81-0,78 (m, 4H).

Ejemplo 176: Síntesis de N-(4-((2-(difluorometoxi)-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-151.





Síntesis del compuesto 176.1. A una solución de 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de metilo (3,0 g, 15,2 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (50 ml), se añadió carbonato de potasio (3,14 g, 22,82 mmol, 1,5 eq) a 0°C. Después se añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato (3,29 g, 22,82 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua fría para conseguir precipitación de sólido. Este se filtró para obtener **176.1** (3,0 g, 79,77%). MS(ES): m/z 248,51 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 176.2. A una solución del compuesto **176.1** (1,5 g, 6,07 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de metanol (104 ml) y agua (26 ml), se añadió hidróxido de sodio (1,94 g, 48,56 mmol, 8,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. El pH de la solución se ajustó a 6-7 usando HCl 2 N para conseguir precipitación de sólido que se filtró y secó para obtener **176.2** (1,0 g, 70,68%). MS(ES): m/z 234,76 [M+H]⁺.

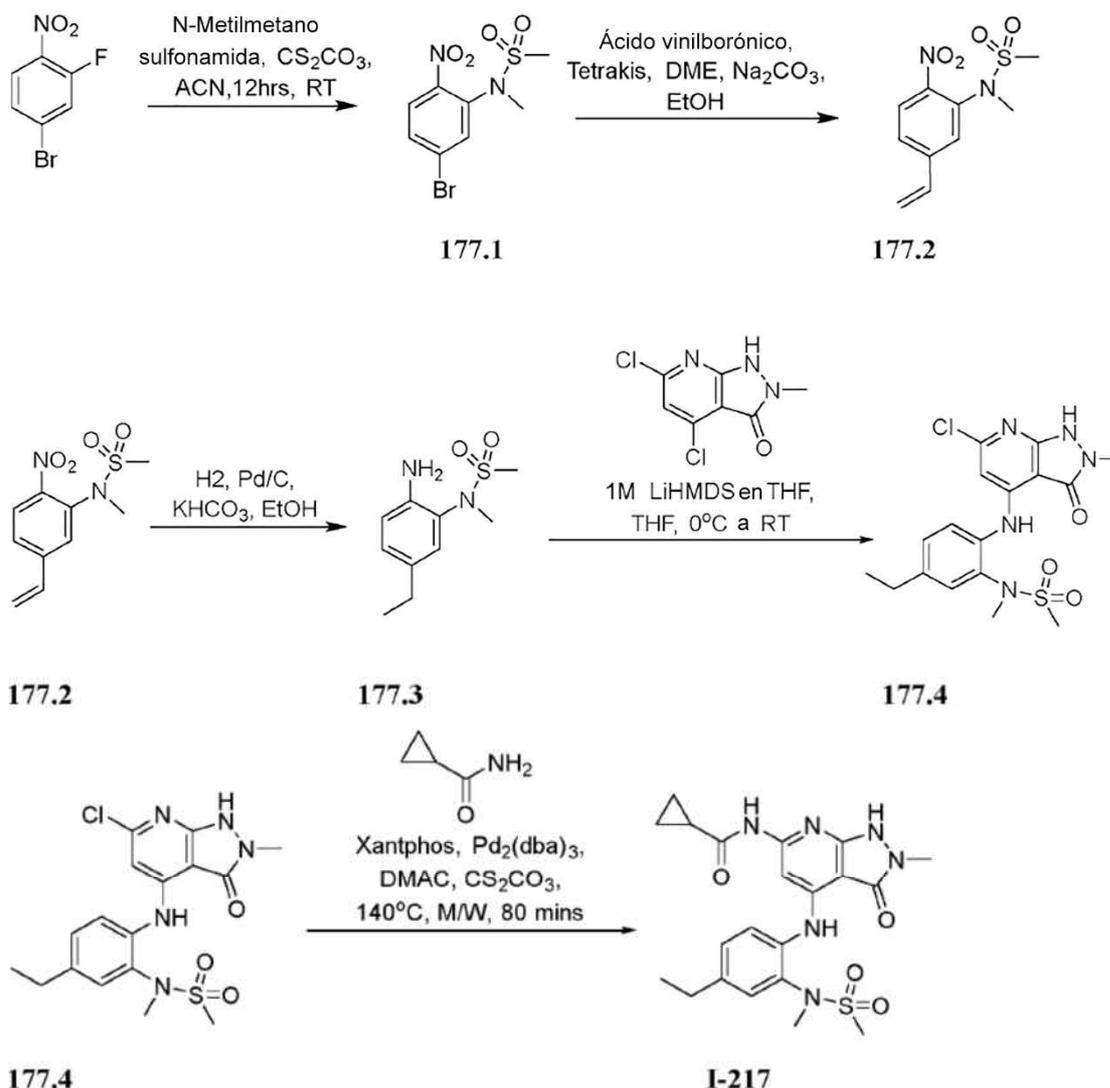
Síntesis del compuesto 176.3. A una solución de **176.2** (0,1 g, 0,42 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (3 ml), se añadieron (3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridinio) (0,195 g, 0,51 mmol, 1,2 eq) y diisopropiletilamina (0,083 g, 0,64 mmol, 1,5 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Después se añadió pirrolidina (0,045 g, 0,64 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para conseguir el material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 1% en diclorometano para obtener **176.3** (0,120 g, 56,12%). MS(ES): m/z 229,48 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 176.4. A una solución de **176.3** (0,48 g, 1,68 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (6 ml), se añadió polvo de hierro (0,275 g, 5 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener **176.4** (0,350 g, 81,11%). MS(ES): m/z 257,29 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 176.5. A una solución de **176.4** (0,48 g, 1,68 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (6 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,275 g, 5 mmol, 3,0 eq) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener **176.5** (0,055 g, 10,73%). MS(ES): m/z 438,52 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-151. El compuesto **I-151** se sintetizó a partir de **176.5** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 23,40%). MS(ES): m/z 487,41 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,51%, pureza por HPLC: 95,50%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,77 (bs, 2H), 8,81 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,49-7,15 (t, 1H), 3,49 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 0,81-0,79 (m, 4H).

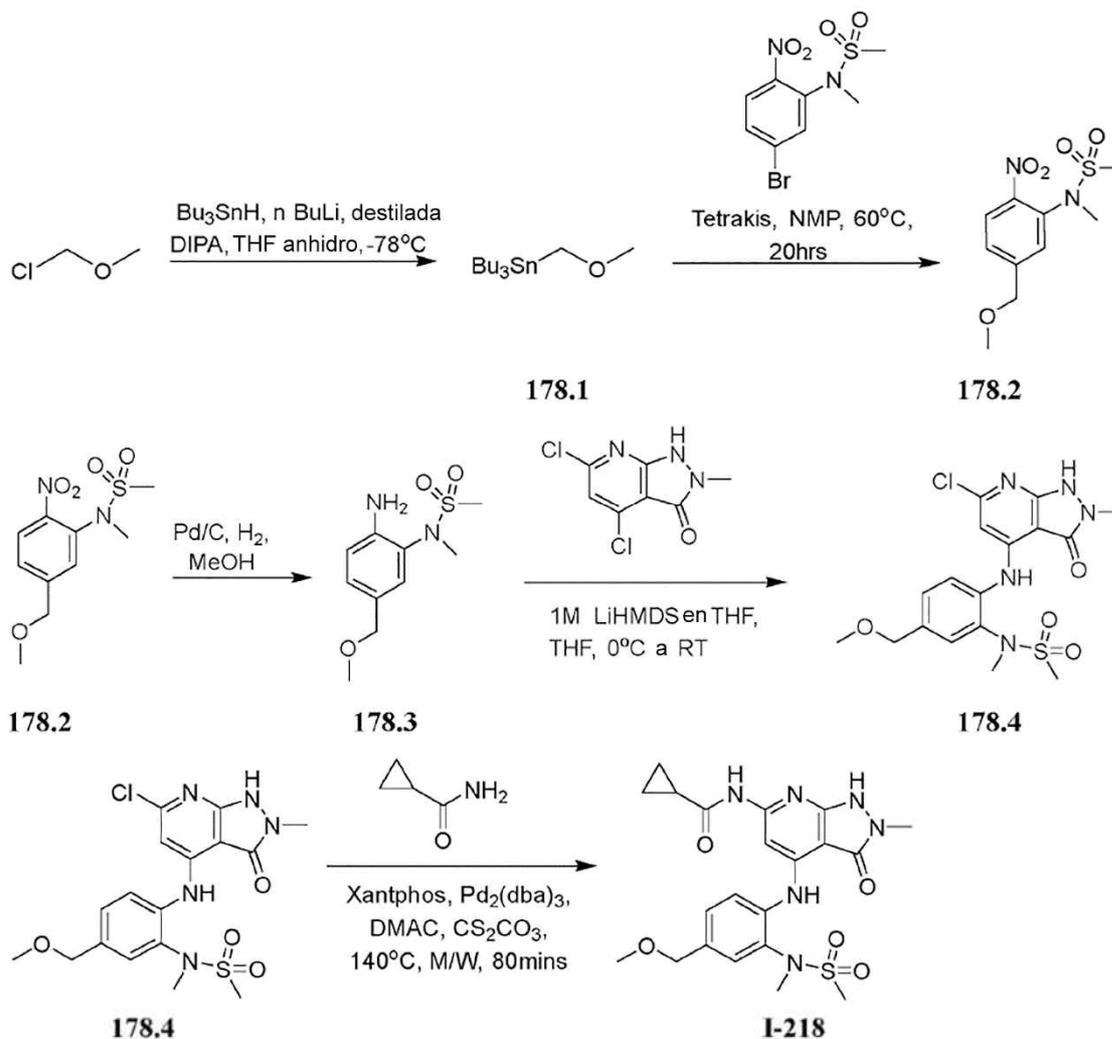
Ejemplo 177: Síntesis de N-(4-((4-etil-2-(N-metilmetsulfonamido)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-217.



- 5 **Síntesis del compuesto 177.1.** A una suspensión de carbonato de cesio (2,8 g, 0,008 mmol, 1,9 eq) en acetonitrilo (28 ml), se añadió N-metilmetanosulfonamida (0,5 g, 0,004 mmol, 1,1 eq) y se enfrió a 0°C. Después se añadió 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenzoceno (1 g, 0,004 mmol, 1 eq) gota a gota a la mezcla de reacción en 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener **177.1** (0,8 g, 56,93%). MS(ES): m/z 310,12 [M+H]⁺.
- 10 **Síntesis del compuesto 177.2.** A una solución del compuesto **177.1** (0,2 g, 0,64 mmol, 1,0 eq) y ácido vinilborónico (0,24 g, 1,61 mmol, 2,5 eq) en una mezcla de tolueno (5 ml) y agua (0,2 ml), se añadieron fosfato de potasio (0,48 g, 2,226 mmol, 3,5 eq) y tetrakis (0,03 g, 0,12 mmol, 0,2 eq) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min. Después se añadió acetato de paladio (0,014 g, 0,064 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se desgasificó otra vez durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 h. Después de completar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener **177.2** (0,8 g, 80,14%). MS(ES): m/z 257,86 [M+H]⁺.
- 15 **Síntesis del compuesto 177.3.** A una solución de **177.2** (0,2 g, 1,77 mmol, 1,0 eq) en metanol (2 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,06 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 12 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **177.3** (0,1 g, 56,12%). MS(ES): m/z 229,48 [M+H]⁺.
- 20 **Síntesis del compuesto 177.4.** El compuesto **177.4** se sintetizó a partir de **177.3** y **1.9** usando el procedimiento general A (rendimiento: 24,88%). MS(ES): m/z 410,16 [M+H]⁺.
- 25 **Síntesis del compuesto I-217.** El compuesto **I-217** se sintetizó a partir de **177.4** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 51,05%). MS(ES): m/z 459,46 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,79%, pureza

por HPLC: 97,19%, ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 10,71 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,31-7,29 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (s, 6H), 2,68-2,63 (q, $J=7,6\text{Hz}$, 2H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,25-1,21 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 3H), 0,79-0,78 (m, 4H).

5 **Ejemplo 178: Síntesis de N-(4-((4-(metoximetil)-2-(N-metilmetilsulfonamido)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-218.**



10 **Síntesis del compuesto 178.1.** A una solución de diisopropilamina (30,11 g, 298,1 mmol, 2,4 eq) en tetrahidrofurano (150 ml) se enfrió a -78°C seguido por la adición de n-butil litio (19,08 g, 298,1 mmol, 2,4 eq) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió hidruro de tributilestano (86,75 g, 298,1 mmol, 2,4 eq) a la mezcla de reacción a la misma temperatura y después se mantuvo a 0°C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C , se añadió el compuesto cloro(metoxi)metano (10 g, 124,21 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a solución de salmuera y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó con hexano como eluyente para obtener **178.1** (7,0 g, 16,82%). MS(ES): m/z 336,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Síntesis del compuesto 178.2.** A una solución de **177.1** (3,0 g, 9,70 mmol, 1,0 eq) en N-metilpirrolidina (35 ml) se añadió **178.1** (7,0 g, 20,89 mmol, 2,15 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,12 g, 0,97 mmol, 0,1 eq), la mezcla de reacción se desgasificó otra vez durante 10 min en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a 60°C durante 20 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando aceto de etilo al 15% en hexano para obtener **178.2** puro (1,2 g, 45,03%). MS(ES): m/z 275,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

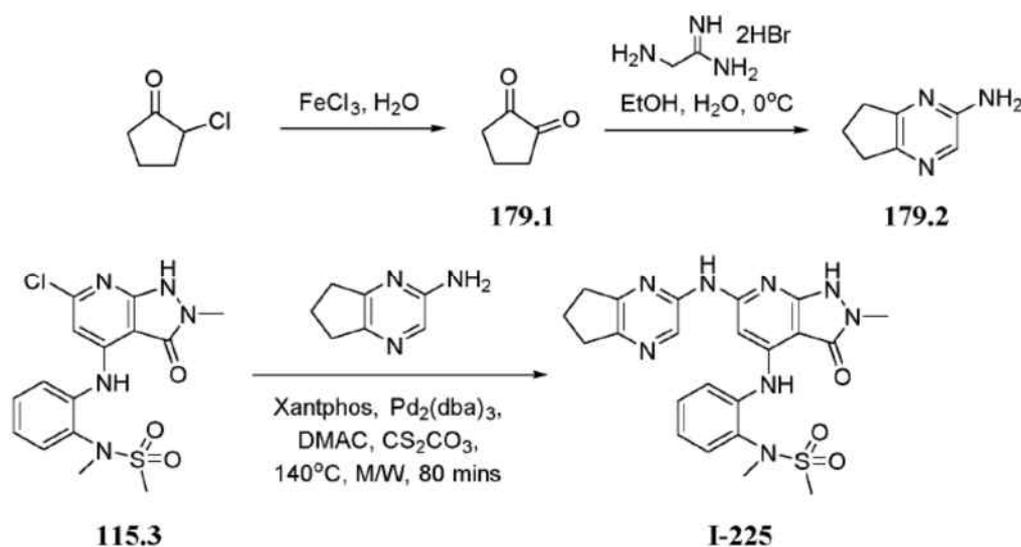
30

Síntesis del compuesto 178.3. A una solución de **178.2** (1,2 g, 4,37 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml) se añadió paladio al 10% en carbono (0,5 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **178.3** (0,750 g, 70,17%). MS(ES): m/z 245,31 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 178.4. El compuesto **178.4** se sintetizó a partir de **178.3** y **1.9** usando el procedimiento general A (rendimiento: 13,65%). MS(ES): m/z 426,89 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-218. El compuesto **I-218** se sintetizó a partir de **178.4** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 13,46%). MS(ES): m/z 475,42 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,79%, pureza por HPLC: 97,19%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, J=6,4Hz, 1H), 7,40-7,38 (d, J=8,4Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 1H), 0,87-0,73 (m, 4H).

Ejemplo 179: Síntesis de N-(2-((6-((6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piracin-2-il)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)fenil)-N-metilmetanosulfonamida, I-225.

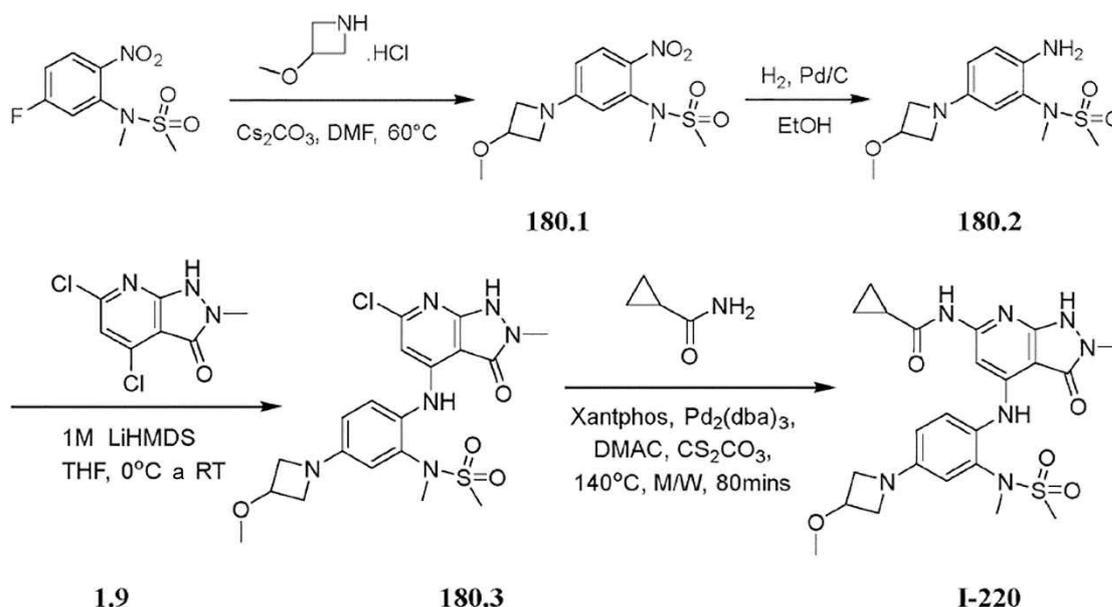


Síntesis del compuesto 179.1. Se calentó 2-clorociclopentan-1-ona (1,0 g, 4,58 mmol, 1,0 eq) en agua (20 ml) a 100°C, a la que se añadió una solución precalentada de cloruro férrico (1,48 g, 9,17 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 20 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a 7 usando solución de sulfato de amonio y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener **179.1** (0,55 g, 66,47%). MS(ES): m/z 99,25 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 179.2. A una solución del compuesto **179.1** (0,100 g, 0,10 mmol, 1,0 eq) en etanol (5 ml) a 0°C, se añadió dibromhidrato de aminoacetamida (0,23 g, 0,10 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8-9 usando solución de hidróxido de amonio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completar la reacción, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7 usando HCl 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró para obtener **179.2** puro (0,021 g, 15,83%). MS(ES): m/z 136,48 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-225. El compuesto **I-225** se sintetizó a partir de **115.3** y **179.2** usando el procedimiento general B (rendimiento: 35,76%). MS(ES): m/z 481,36 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,85%, pureza por HPLC: 98,32%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,71 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,59-7,57 (dd, J=1,2Hz, 8,0Hz, 1H), 7,49-7,45 (t, J=8,0Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 4H), 2,17-2,09 (qui, J=7,6Hz, 2H).

Ejemplo 180: Síntesis de N-(4-((4-(3-metoxiacetidin-1-il)-2-(N-metilmethylsulfonamido)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-220.



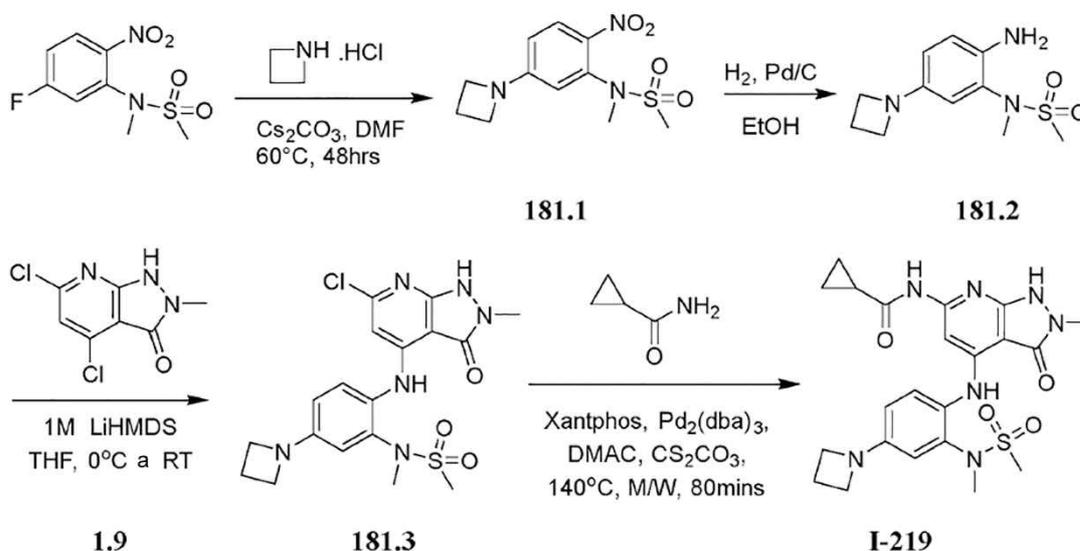
Síntesis del compuesto 180.1. A una solución de N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-N-metilmetanosulfonamida (2,0 g, 8,06 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió carbonato de cesio (1,35 g, 9,83 mmol, 1,22 eq) seguido por la adición de clorhidrato de 3-metoxiacetidina (1,21 g, 9,83 mmol, 1,22 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 48 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución al 10% de fosfato de sodio (90 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 35% en hexano como eluyente para obtener **180.1** (1,6 g, 62,97%). MS(ES): m/z 316,34 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 180.2. A una solución de **180.1** (1,6 g, 5,07 mmol, 1,0 eq) en etanol (20 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,6 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **180.2** (1,2 g, 82,88%). MS(ES): m/z 286,36 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 180.3. El compuesto **180.3** se sintetizó a partir de **180.2** y **1.9** usando el procedimiento general A (rendimiento: 32,69%). MS(ES): m/z 467,94 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-220. El compuesto **I-220** se sintetizó a partir de **180.3** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 12,51%). MS(ES): m/z 516,31 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,39%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,49 (s, 1H), 7,36-7,33 (d, J=8,4Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,59-7,57 (d, J=8,0Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,01-0,93 (m, 4H).

Ejemplo 181: Síntesis de N-(4-((4-(acetidin-1-il)-2-(N-metilmetilsulfonamido)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-219.



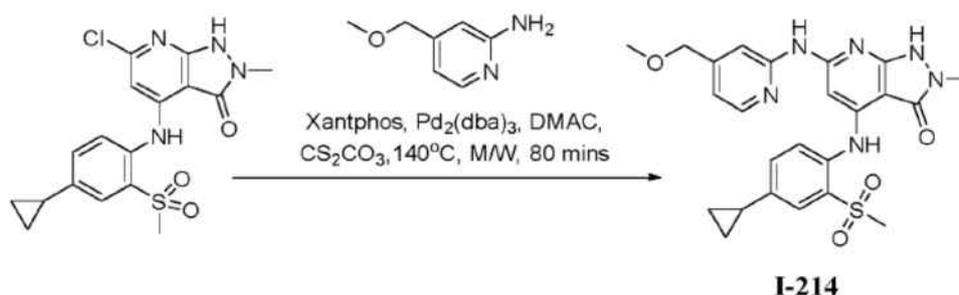
Síntesis del compuesto 181.1. A una solución de N-(5-fluoro-2-nitrofenil)-N-metilmetanosulfonamida (5,0 g, 20,14 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió carbonato de cesio (7,98 g, 24,57 mmol, 1,22 eq) seguido por la adición de clorhidrato de acetidina (1,88 g, 24,57 mmol, 1,22 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 48 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a una solución al 10% de fosfato de sodio (90 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 35% en hexano como eluyente para obtener **181.1** (3,4 g, 59,16%). MS(ES): m/z 286,32 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 181.2. A una solución de **181.1** (2,0 g, 7,01 mmol, 1,0 eq) en etanol (20 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,8 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **181.2** (1,5 g, 83,84%). MS(ES): m/z 256,34 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 181.3. El compuesto **181.3** se sintetizó a partir de **181.2** y **1.9** usando el procedimiento general A (rendimiento: 39,92%). MS(ES): m/z 437,92 [M+H]⁺.

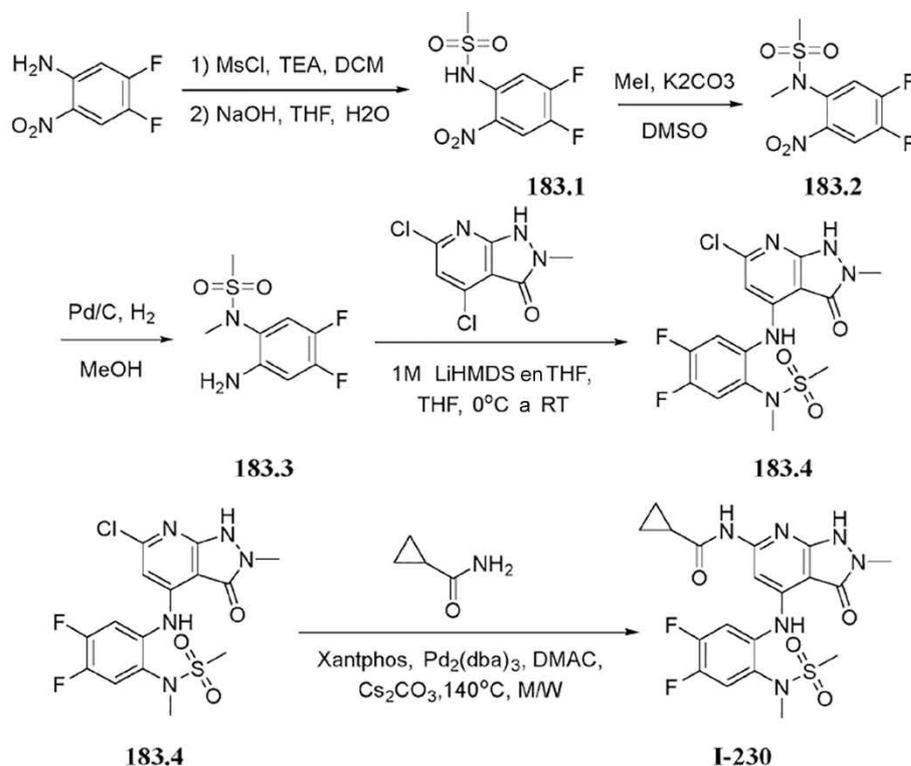
Síntesis del compuesto I-219. El compuesto **I-219** se sintetizó a partir de **181.3** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 37,12%). MS(ES): m/z 486,30 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 100,00%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,29-7,18 (m, 2H), 6,82-6,64 (m, 2H), 3,58-3,38 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,05-3,00 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 1H), 0,74-0,71 (m, 4H).

Ejemplo 182: Síntesis de 4-((4-ciclopropil-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-6-((4-(metoximetil)piridin-2-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-214.



Síntesis del compuesto I-214. El compuesto **I-214** se sintetizó a partir de 4-(metoximetil)piridin-2-amina usando el procedimiento general B (rendimiento: 18,91%). MS(ES): m/z 495,26 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 96,75%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,79 (bs, 1H), 9,04 (s, 1H), 6,25-6,24(d, J=8,0Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, J=5,6Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,24-7,11 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,09-1,04 (m, 2H), 0,79-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 183: Síntesis de N-(4-((4,5-difluoro-2-(N-metilmetsulfonamido)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-230.



5

Síntesis del compuesto 183.1. A una solución enfriada de 4,5-difluoro-2-nitroanilina (5,0 g, 0,287 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (100 ml) se añadió gota a gota trietilamina (9,6 ml, 0,0686 mmol, 2,39 eq) seguido por cloruro de metanosulfonilo (4,8 ml, 0,0619 mmol, 2,16 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para obtener el intermedio 5,2 g. A este intermedio se añadió hidróxido de sodio 1 M (50 ml) en mezcla de agua y tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente para obtener el intermedio **183.1** (2,1 g, 29,00%). MS(ES): m/z 253,19 [M+H]⁺.

10

15

20

25

Síntesis del compuesto 183.2. A una solución de **183.1** (2,1 g, 8,33 mmol, 1,0 eq) en dimetilsulfóxido (10 ml) se añadió carbonato de potasio (4,6 g, 33,32 mmol, 4,0 eq) y yoduro de metilo (3,55 g, 24,99 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 30% en hexano como eluyente para obtener **183.2** (1,5 g, 67,67%). MS(ES): m/z 267,22 [M+H]⁺.

30

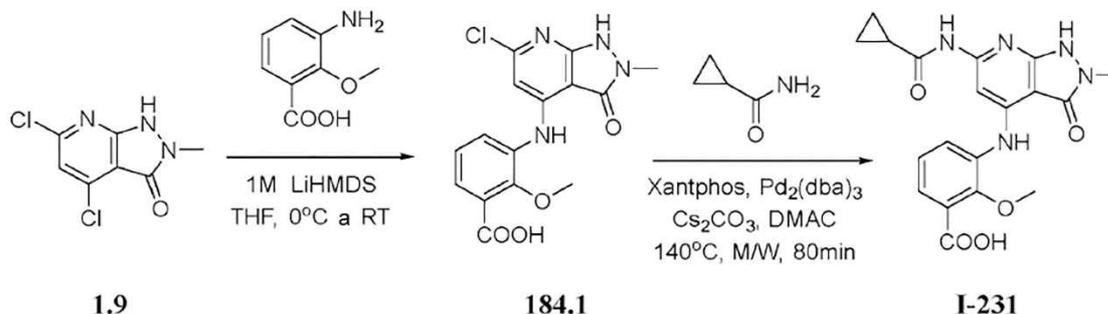
Síntesis del compuesto 183.3. A una solución de **183.2** (1,5 g, 5,63 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,2 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **183.3** (0,3 g, 22,54%). MS(ES): m/z 237,24 [M+H]⁺.

35

Síntesis del compuesto 183.4. El compuesto **183.4** se sintetizó a partir de **183.3** y **1.9** usando el procedimiento general A (rendimiento: 31,89%). MS(ES): m/z 418,82 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-230. El compuesto **I-230** se sintetizó a partir de **183.4** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 21,99%). MS(ES): m/z 467,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,04%, pureza por HPLC: 97,69%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,78 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,90-7,85 (dd, J=2,8Hz, 8,4Hz, 1H), 7,67-7,62 (dd, J=4,0Hz, 8,0Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 0,80-0,78 (m, 4H),

Ejemplo 184: Síntesis de ácido 3-((6-(ciclopropanocarboxamido)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-2-metoxibenzoico, I-231.



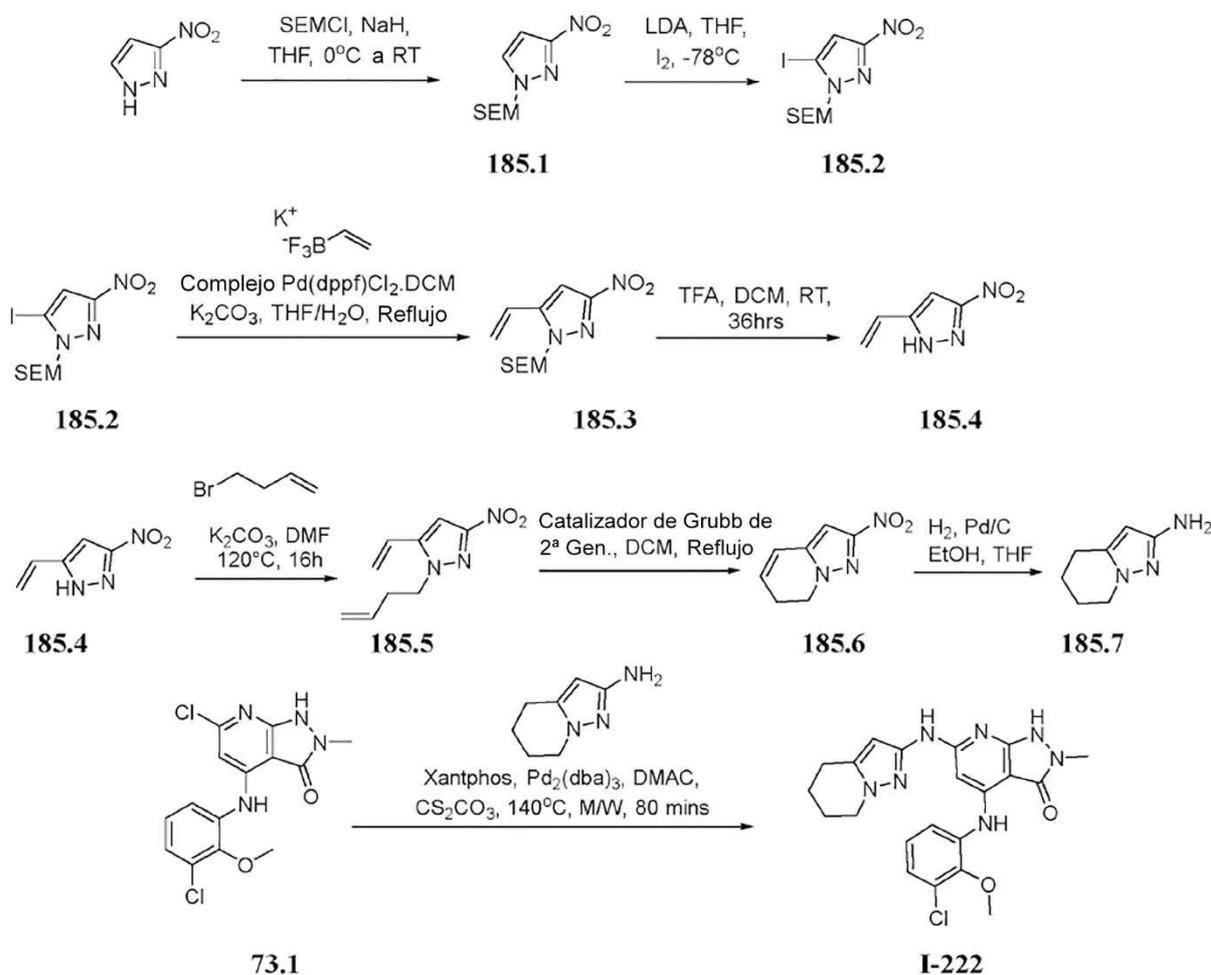
5

Síntesis del compuesto 184.1. El compuesto **184.1** se sintetizó a partir de ácido 3-amino-2-metoxibenzoico y **1.9** usando el procedimiento general A (rendimiento: 37,51%). MS(ES): m/z 349,7 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-231. El compuesto **I-231** se sintetizó a partir de **184.1** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 15,80%). MS(ES): m/z 398,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,57%, pureza por HPLC: 94,80%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 13,08 (bs, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,48-7,44 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,31-7,27 (t, J=8,0Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 0,89-0,80 (m, 4H).

15

Ejemplo 185: Síntesis de 4-((3-cloro-2-(metoxifenil)amino)-2-metil-6-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-222.



20

Síntesis del compuesto 185.1. A una solución de 3-nitro-1H-pirazol (5,0 g, 44,22 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió hidruro de sodio (1,6 g, 66,33 mmol, 1,5 eq) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min seguido por cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (8,86 g, 53,06 mmol, 1,2 eq) se añadió a la misma temperatura. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua fría en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente para obtener **185.1** (7,9 g, 73,42%). MS(ES): m/z 244,34 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 185.2. A una solución enfriada de diisopropilamina (0,622 g, 6,165 mmol, 1,5 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78°C se añadió n-butil litio (0,394 g, 6,165 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura. El compuesto **185.1** (1,0 g, 4,11 mmol, 1,0 eq) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió solución de yodo (0,635 g, 2,50 mmol, 0,5 eq) en tetrahidrofurano a la misma temperatura. Después de 1 h la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a solución acuosa de tiosulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente para obtener **185.2** (1,0 g, 65,90%). MS(ES): m/z 370,23 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 185.3. A una solución de **185.2** (0,15 g, 0,406 mmol, 1,0 eq) y trifluoroborato de potasio vinilo (0,098 g, 0,731 mmol, 1,8 eq) en mezcla de tetrahidrofurano (1 ml) y agua (0,2 ml) se añadió carbonato de potasio (0,168 g, 1,22 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. El complejo dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (0,017 g, 0,020 mmol, 0,05 eq) se añadió, la mezcla de reacción se desgasificó otra vez durante 10 min en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a 100°C durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5% en hexano como eluyente para obtener **185.3** puro (0,080 g, 73,10%). MS(ES): m/z 270,38 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 185.4. A una solución de **185.3** (0,07 g, 0,259 mmol, 1,0 eq) en mezcla de diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se basificó con solución de bicarbonato de sodio después se extrajo con acetato de etilo para obtener **185.4** puro (0,025 g, 69,16%). MS(ES): m/z 140,11 [M+H]⁺.

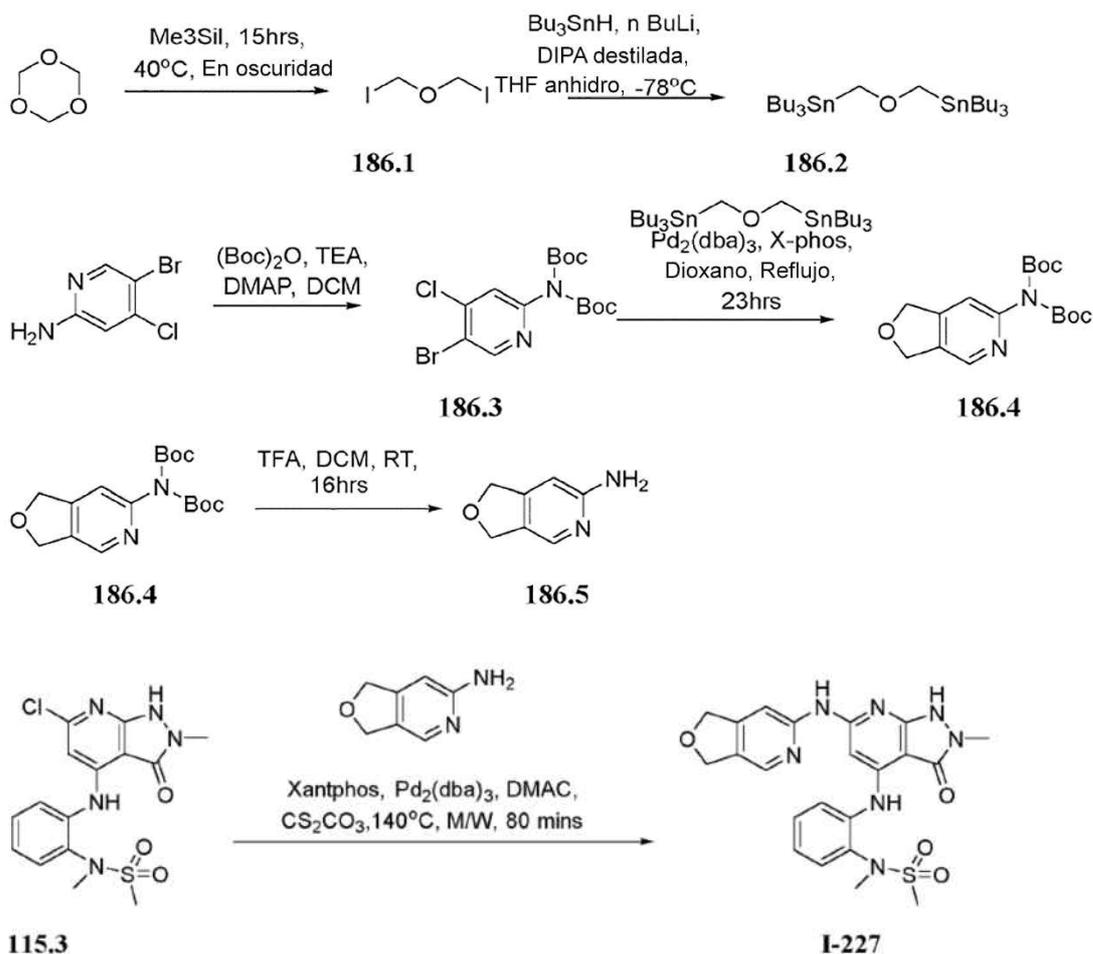
Síntesis del compuesto 185.5. A una solución de **185.4** (0,5 g, 3,59 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato de potasio (1,486 g, 10,77 mmol, 3,0 eq) a 0°C y 4-bromobut-1-eno (0,534 g, 3,95 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente para obtener **185.5** (0,34 g, 48,96%). MS(ES): m/z 194,21 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 185.6. A una solución de **185.5** (0,34 g, 1,76 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (7 ml) se añadió catalizador de Grubb de segunda generación (0,110 g, 0,176 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente para obtener **185.6** (0,19 g, 65,37%). MS(ES): m/z 166,15 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 185.7. A una solución de **185.6** (0,19 g, 1,15 mmol, 1,0 eq) en metanol (2 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,05 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **185.7** (0,13 g, 82,37%). MS(ES): m/z 138,19 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-222. El compuesto **I-222** se sintetizó a partir de **185.7** y **73.1** usando el procedimiento general B (rendimiento: 11,82%). MS(ES): m/z 440,32 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,23%, pureza por HPLC: 97,74%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,52 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,57-7,55 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,94 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,72-2,67 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H).

Ejemplo 186: Síntesis de N-(2-((6-((1,3-dihidrofuro[3,4-c]piridin-6-il)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)fenil)-N-metilmetanosulfonamida, I-227.



5 **Síntesis del compuesto 186.1.** La mezcla de reacción de 1,3,5-trioxano (12,0 g, 133,22 mmol, 1,0 eq) y yoduro de trimetilsililo (75,9 g, 379,6 mmol, 2,85 eq) se agitó a 40°C durante 48 h. El progreso de la reacción se siguió por análisis de RMN. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se purificó por destilación al vacío a 5 mmHg, 105°C para obtener el producto puro deseado **186.1** (35 g, 88,20%). ¹H RMN (CDCl₃ 400 MHz): 5,75 (s, 4H).

10 **Síntesis del compuesto 186.2.** Una solución de diisopropilamina (16,27 g, 161,16 mmol, 2,4 eq) en tetrahidrofurano (70 ml) se enfrió a -78°C seguido por n-butil litio (10,31 g, 161,16 mmol, 2,4 eq) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la misma temperatura. Se añadió hidruro de tributilestaño (46,90 g, 161,16 mmol, 2,4 eq) a la mezcla de reacción a la misma temperatura y después se mantuvo a 0°C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C, se añadió el compuesto 1 (20 g, 67,15 mmol, 1,0 eq) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a solución de salmuera y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó hexano como eluyente para obtener **186.2** (0,85 g, 2,03%). MS(ES): m/z 625,17 [M+H]⁺.

20 **Síntesis del compuesto 186.3.** A una solución de 5-bromo-4-cloropiridin-2-amina (2,0 g, 9,64 mmol, 1,0 eq), se añadieron dicarbonato de di-tert-butilo (5,25 g, 24,1 mmol, 2,5 eq) y trietilamina (2,423 g, 24,1 mmol, 2,5 eq) en tetrahidrofurano (10 ml). Después se añadió 4-dimetilaminopiridina (0,117 g, 0,964 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente para obtener **186.3** (2,10 g, 53,43%). MS(ES): m/z 408,69 [M+H]⁺.

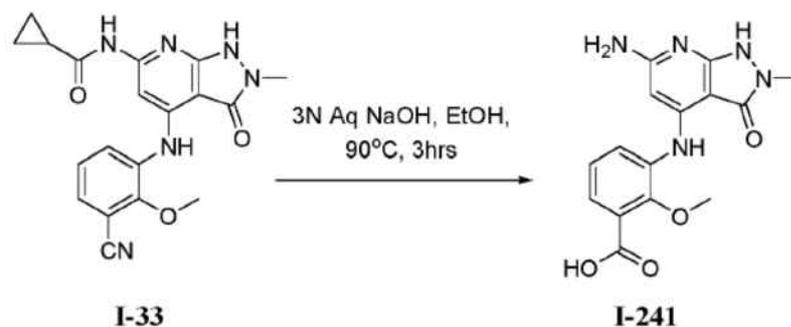
30 **Síntesis del compuesto 186.4.** A una solución de **186.3** (0,650 g, 1,59 mmol, 1,0 eq), oxibis(metileno)bis(tributilestano) (0,995 g, 1,59 mmol, 1,0 eq), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,146 g, 1,59 mmol, 0,1 eq), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (0,152 g, 3,19 mmol, 0,2 eq), en dioxano (20 ml) se añadió. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 20 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a acetato de etilo. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión

reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 18% en hexano como eluyente para obtener **186.4** puro (0,250 g, 46,61%). MS(ES): m/z 337,39 [M+H]⁺.

5 **Síntesis del compuesto 186.5.** El compuesto **186.5** se sintetizó a partir de **186.4** usando el procedimiento general C (rendimiento: 79,06%). MS(ES): m/z 137,15 [M+H]⁺.

10 **Síntesis del compuesto I-227.** El compuesto **I-227** se sintetizó a partir de **115.3** y **186.5** usando el procedimiento general B (rendimiento: 24,78%). MS(ES): m/z 482,36 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,38%, pureza por HPLC: 96,23%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,74 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,59-7,57 (d, J=8,0Hz, 1H), 1,50-1,48 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,00 (s, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,18 (s, 3H).

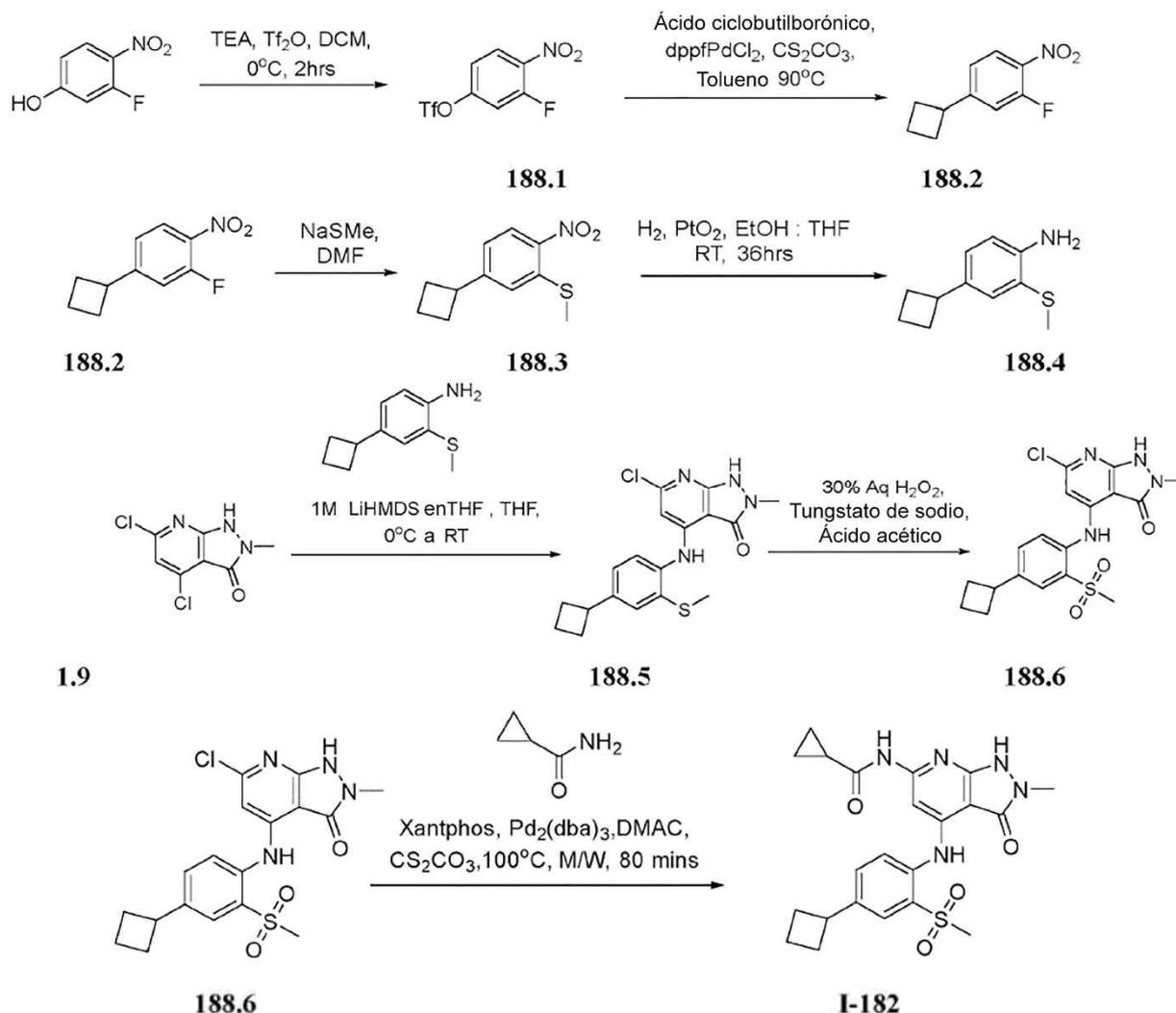
15 **Ejemplo 187: Síntesis de ácido 3-((6-amino-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)-2-metoxibenzoico, I-241.**



20 **Síntesis del compuesto I-241.** A una solución de **I-33** (0,070 g, 0,184 mmol, 1,0 eq) en etanol (1 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 3 N (5 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando ácido fórmico al 0,1% en agua/acetonitrilo en método en gradiente para obtener **I-241** puro (0,013 g, 21,34%). MS(ES): m/z 330,25 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100,00%, pureza por HPLC: 98,07%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,89 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,64-7,62 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,25-7,21 (t, J=8,0Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,18 (s, 3H).

25

Ejemplo 188: Síntesis de N-(4-((4-ciclobutil)-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-182.



5 **Síntesis del compuesto 188.1.** A una solución enfriada de 3-fluoro-4-nitrofenol (5,0 g, 31,83 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (50 ml) a 0°C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,520 g, 4,14 mmol, 2,0 eq), se agitó durante 15 min seguido por adición gota a gota de trietilamina (0,520 g, 4,14 mmol, 2,0 eq) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por
10 cromatografía en columna en alúmina neutra y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente para obtener **188.1** (3,0 g, 32,60%). MS(ES): m/z 290,16 [M+H]⁺.

15 **Síntesis del compuesto 188.2.** A una solución de **188.1** (3,0 g, 10,38 mmol, 1,0 eq) y ácido ciclobutilborónico (1,3 g, 12,97 mmol, 1,25 eq) en tolueno (30 ml) se añadió carbonato de cesio (6,74 g, 20,76 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. Se añadió el dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,607 g, 0,83 mmol, 0,08 eq), de nuevo la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a 90°C durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5% en hexano para obtener **188.2**
20 puro (0,32 g, 15,80%). MS(ES): m/z 196,19 [M+H]⁺.

25 **Síntesis del compuesto 188.3.** A una solución de **188.2** (0,34 g, 1,64 mmol, 1,0 eq) en mezcla de N,N-dimetilformamida (6 ml) y agua (4 ml) se añadió gota a gota solución en agua de tiometóxido de sodio (0,252 g, 3,61 mmol, 2,2 eq) a 0°C. La reacción se agitó a 15-20°C durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando en acetato de etilo al 5% en hexano para obtener **188.3** puro (0,24 g, 65,56%). MS(ES): m/z 224,29 [M+H]⁺.

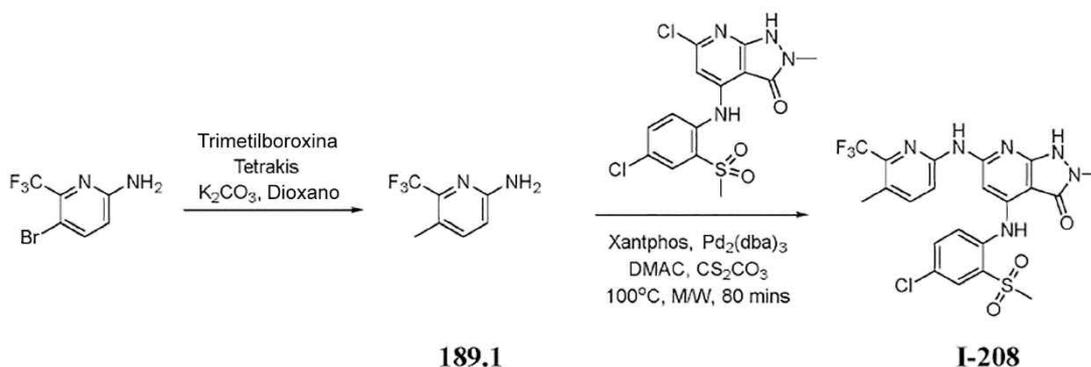
Síntesis del compuesto 188.4. A una solución de **188.3** (0,14 g, 0,623 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,05 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **188.4** (0,08 g, 66,01%). MS(ES): m/z 194,31 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 188.5. El compuesto **188.5** se sintetizó a partir de **1.9** y **188.4** usando el procedimiento general A (rendimiento: 58,16%). MS(ES): m/z 375,89 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 188.6. A una solución de **188.5** (0,075 g, 0,200 mmol, 1 eq) en ácido acético (1 ml) se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (0,114 g, 4,0 mmol, 20,0 eq) y tungstato de sodio dihidrato (0,066 g, 0,200 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo-agua y el producto precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo al 25% en hexano y se secó bien para obtener **188.6** (0,070 g, rendimiento: 85,99%). MS(ES): m/z 407,89 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-182. El compuesto **I-182** se sintetizó a partir de **188.6** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 31,90%). MS(ES): m/z 456,37 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,00%, pureza por HPLC: 98,84%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,80 (s, 2H), 9,05 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 0,77 (m, 4H).

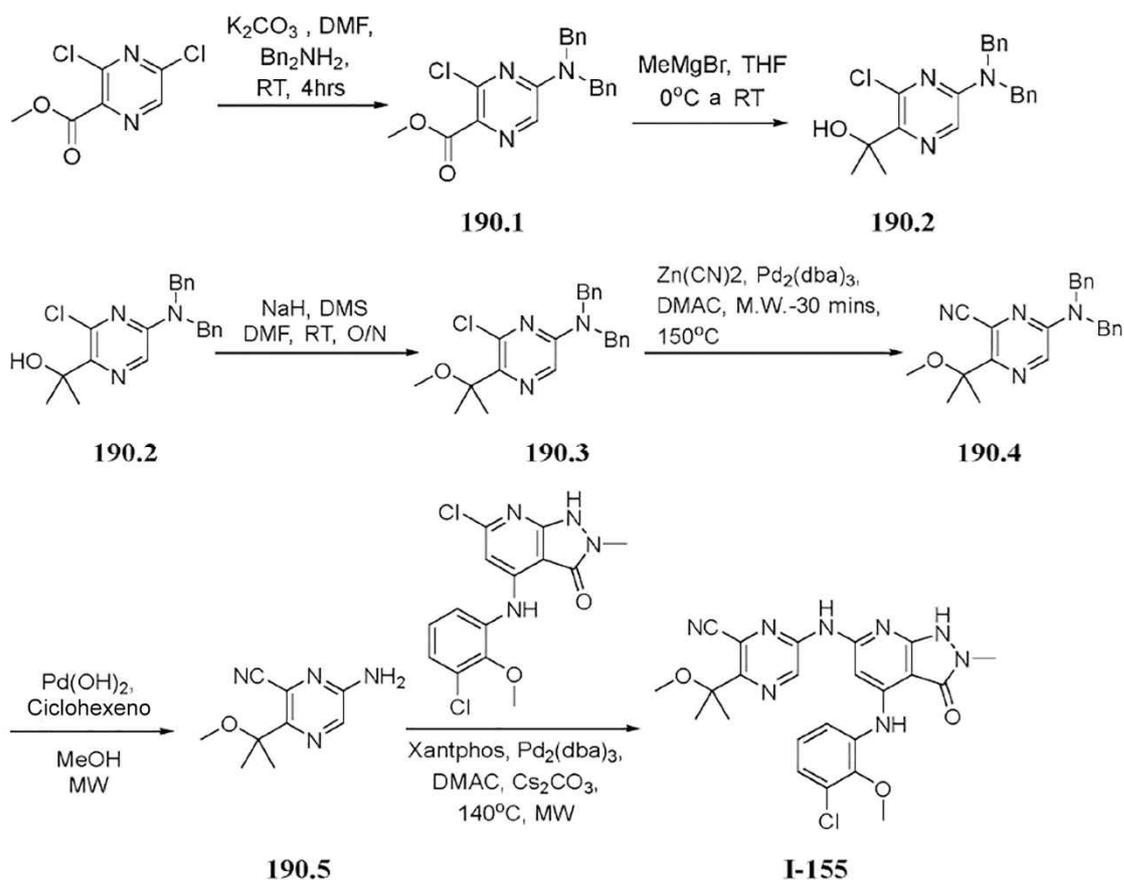
Ejemplo 189: Síntesis de 4-((4-cloro-2-(metilsulfonyl)fenil)amino)-2-metil-6-((5-metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-208.



Síntesis del compuesto 189.1. A una solución de 5-bromo-6-(trifluorometil)piridin-2-amina (0,500, 2,07 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió trimetilboroxina (0,520 g, 4,14 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. Carbonato de potasio (0,858 g, 6,22 mmol, 3,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,239 g, 0,207 mmol, 0,1 eq), de nuevo la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a 110°C durante 20 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando en acetato de etilo al 15% en hexano para obtener **189.1** puro (0,230 g, 62,94%). MS(ES): m/z 177,14 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-208. El compuesto **I-208** se sintetizó a partir de **189.1** y **118.4** usando el procedimiento general B (rendimiento: 7,10%). MS(ES): m/z 527,34 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,28%, pureza por HPLC: 96,27%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,83 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,91-7,90 (d, J=1,0Hz, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 190: Síntesis de 6-((4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)-3-(2-metoxiopropán-2-il)piracina-2-carbonitrilo, I-155.



Síntesis del compuesto 190.1. A una solución del compuesto 3,5-dicloropiracina-2-carboxilato de metilo (0,55 g, 2,6 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (5 ml), se añadieron carbonato de cesio (0,8 g, 3,1 mmol, 1,2 eq) y dibencilamina (0,61 g, 3,1 mmol, 1,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **190.1** (0,5 g, 51,16%). MS(ES): m/z 368,54 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 190.2. A una solución del compuesto **190.1** (0,18 g, 0,4 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió bromuro de metil magnesio (0,36 g, 1,09 mmol, 2,2 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **190.2** (0,15 g, 83,32%). MS(ES): m/z 368,43 [M+H]⁺.

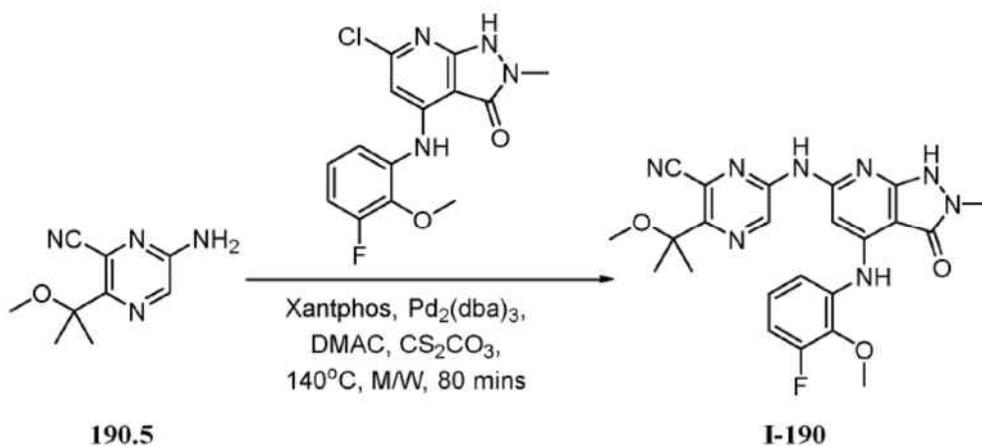
Síntesis del compuesto 190.3. A una solución de **190.2** (0,15 g, 0,413 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (1 ml), se añadió hidruro de sodio (0,025 g, 0,490 mmol, 1,2 eq) a 0°C en 5 min. Después se añadió yoduro de metilo (0,07 g, 0,490 mmol, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **190.3** (0,1 g, 64,22%). MS(ES): m/z 382,51 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 190.4. A una solución de **190.3** (0,08 g, 0,29 mmol, 1,0 eq) en dimetilacetamida (1 ml), se añadió polvo de cinc (0,003 g, 0,042 mmol, 0,2 eq) y cianuro de cinc (0,012 g, 0,10 mmol, 0,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 min y después se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) de paladio (0,02 g, 0,020 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se mantuvo con irradiación de microondas durante 30 min a 120°C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **190.4** (0,05 g, 64,08%). MS(ES): m/z 373,28 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 190.5. A una solución de **190.4** (0,08 g, 0,29 mmol, 1,0 eq) en metanol (1 ml), se añadieron ciclohexeno (0,003 g, 0,041 mmol, 0,2 eq) e hidróxido de paladio (0,012 g, 0,10 mmol, 0,5 eq). La mezcla de reacción se mantuvo con irradiación de microondas durante 4 h a 100°C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida a **190.5** (0,2 g, 38,75%). MS(ES): m/z 193,53 [M+H]⁺.

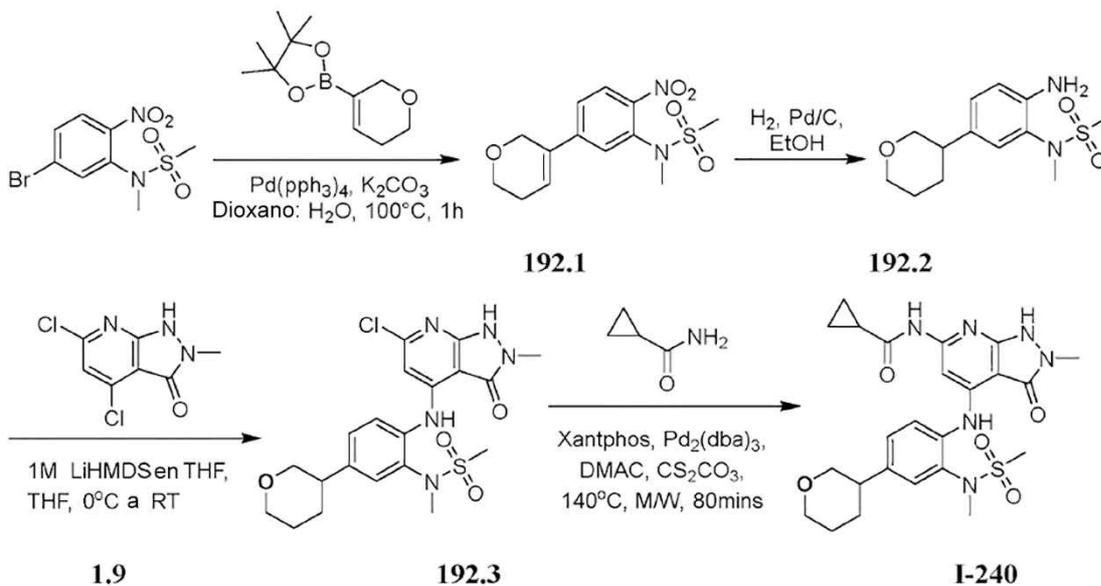
Síntesis del compuesto I-155. El compuesto **I-155** se sintetizó a partir de **190.5** y **73.1** usando el procedimiento general B (rendimiento: 29,13%). MS(ES): m/z 495,58 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,63%, pureza por HPLC: 98,19%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,95 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,64-7,61 (dd, J=1,6Hz, 8,0Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 191: Síntesis de 6-((4-((3-fluoro-2-metoxifenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino)-3-(2-metoxiopropan-2-il)piracina-2-carbonitrilo, I-190.



Síntesis del compuesto I-190. El compuesto **I-190** se sintetizó a partir de **190.5** y **55.1** usando el procedimiento general B (rendimiento: 14,92%). MS(ES): m/z 479,62 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,39%, pureza por HPLC: 95,38%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,92 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,48-7,46 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

Ejemplo 192: Síntesis de N-(4-((4-(3-metoxiacetidin-1-il)-2-(N-metilmetsulfonamido)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, I-240.



Síntesis del compuesto 192.1. A una solución de N-(5-bromo-2-nitrofenil)-N-metilmetsulfonamida (0,6 g, 1,94 mmol, 1,0 eq) en mezcla de 1,4-dioxano (4 ml) y agua (2 ml) se añadió 2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolano (0,611 g, 2,91 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. Carbonato de potasio (0,803 g, 5,82 mmol, 3,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,224 g, 0,194 mmol, 0,1 eq), de nuevo la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a 100°C durante 20 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en

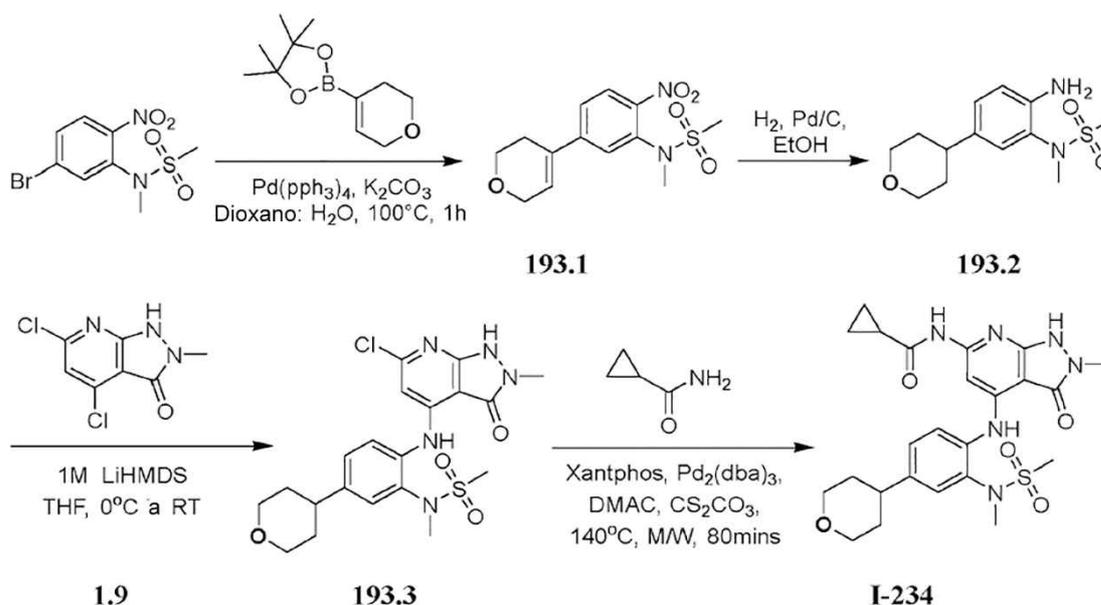
columna usando en acetato de etilo al 15% en hexano para obtener **192.1** puro (0,5 g, 82,48%). MS(ES): m/z 313,34 [M+H]⁺.

5 **Síntesis del compuesto 192.2.** A una solución de **192.1** (0,5 g, 1,6 mmol, 1,0 eq) en etanol (25 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,3 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **192.2** (0,4 g, 87,87%). MS(ES): m/z 285,37 [M+H]⁺.

10 **Síntesis del compuesto 192.3.** El compuesto **192.3** se sintetizó a partir de **1.9** y **192.2** usando el procedimiento general A (rendimiento: 19,56%). MS(ES): m/z 466,94 [M+H]⁺.

15 **Síntesis del compuesto I-240.** El compuesto **I-240** se sintetizó a partir de **192.3** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 28,97%). MS(ES): m/z 515,46 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,79%, pureza por HPLC: 98,19%, HPLC quiral: (43:57), ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,73 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,37-7,35 (d, J=8,0Hz, 1H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 0,87-0,80 (m, 4H).

20 **Ejemplo 193: Síntesis de 4-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-6-((6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxacin-1-il)amino)-2-metil-1,2-dihidro-3H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ona, I-234.**



25 **Síntesis del compuesto 193.1.** A una solución de N-(5-bromo-2-nitrofenil)-N-metilmetanosulfonamida (1,0 g, 3,58 mmol, 1,0 eq) en mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y agua (5 ml) se añadió 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolano (1,51 g, 7,16 mmol, 2,0 eq) y carbonato de potasio (1,48 g, 10,74 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. Dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,262 g, 0,358 mmol, 0,1 eq), de nuevo la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a 60°C durante 20 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando en acetato de etilo al 15% en hexano para obtener **193.1** puro (1,0 g, 98,86%). MS(ES): m/z 283,36 [M+H]⁺.

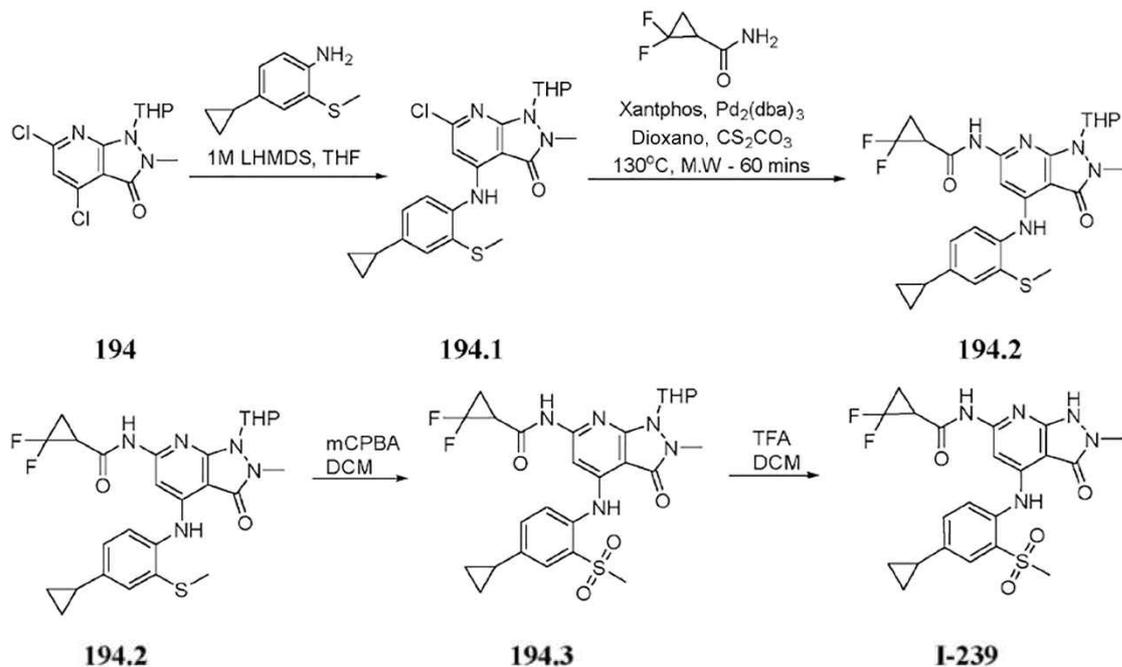
35 **Síntesis del compuesto 193.2.** A una solución de **193.1** (1 g, 3,54 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,15 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **193.2** (0,42 g, 41,70%). MS(ES): m/z 285,37 [M+H]⁺.

40 **Síntesis del compuesto 193.3.** El compuesto **193.3** se sintetizó a partir de **1.9** y **193.2** usando el procedimiento general A (rendimiento: 22,84%). MS(ES): m/z 466,95 [M+H]⁺.

45 **Síntesis del compuesto I-234.** El compuesto **I-234** se sintetizó a partir de **193.3** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 51,95%). MS(ES): m/z 515,46 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,21%, pureza por HPLC: 95,25%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,72 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s,

2H), 7,36-7,34 (d, J=8,0Hz, 1H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,74 (m, 4H), 0,87-0,79 (m, 4H).

Ejemplo 194: Síntesis de N-(4-((4-ciclopropil-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida, I-239.



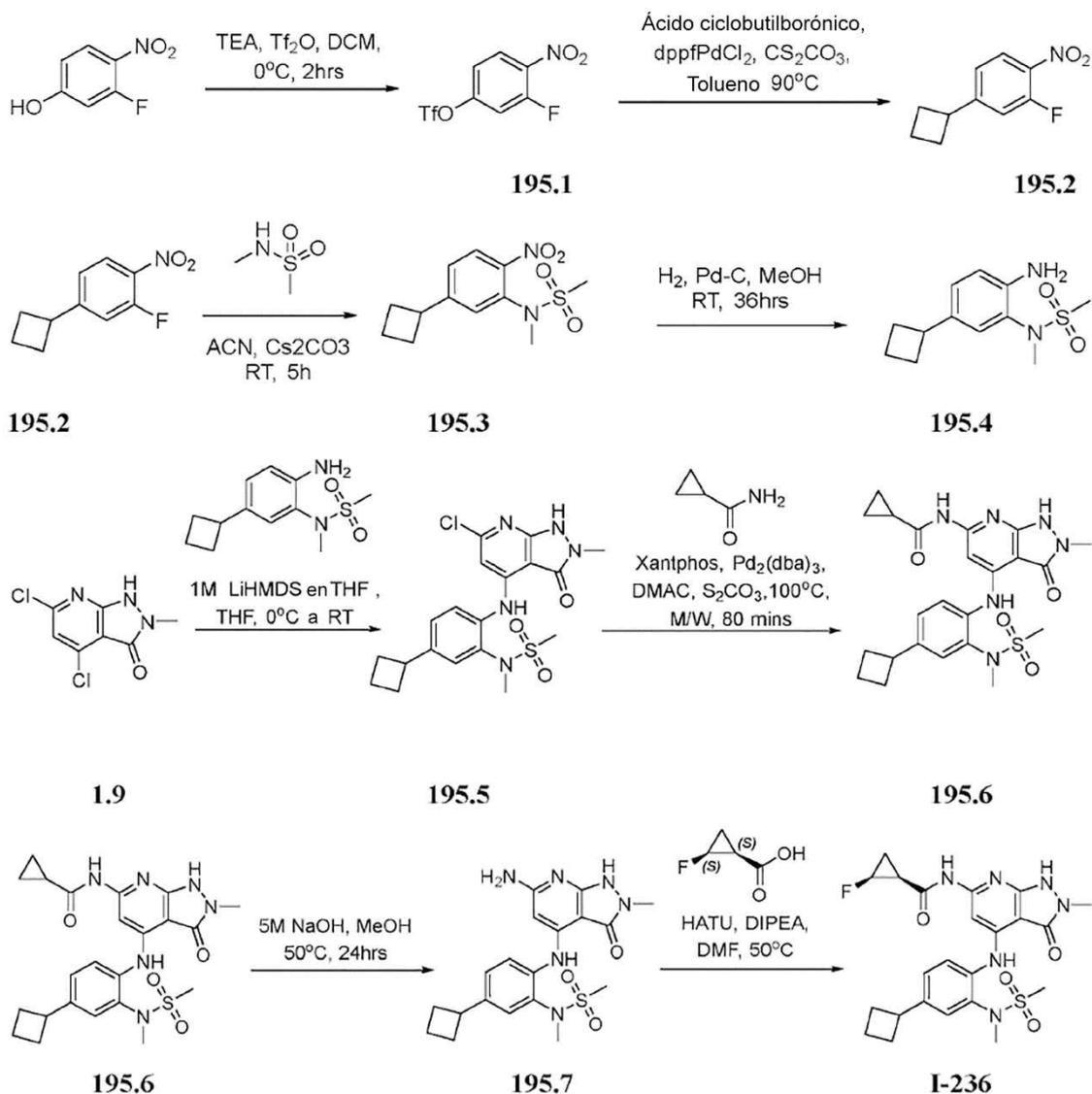
Síntesis del compuesto 194.1. A una solución del compuesto **194** (preparado por reacción de 1.9 con dihidropirano, 0,3 g, 0,25 mmol, 1,0 eq) y **109.4** en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,86 g, 0,75 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente para obtener **194.1** (0,28 g, 63,38%). MS(ES): m/z 445,58 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 194.2. A una solución del compuesto **194.1** (0,150 g, 0,33 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadieron 2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida (0,123 g, 1,013 mmol, 3,0 eq) y carbonato de cesio (0,44 g, 1,35 mmol, 4,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,031 g, 0,033 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,040 g, 0,65 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó después en microondas a 130°C durante 60 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando en acetato de etilo al 13% en hexano como eluyente para obtener **194.2** puro (0,140 g, 78,42%). MS(ES): m/z 530,46 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 194.3. A una solución de **194.2** (0,2 g, 0,040 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (3 ml), se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (0,28 g, 0,12 mmol, 3,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h. Después de completar la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener **194.3** (0,15 g, 70,73%). MS(ES): m/z 562,47 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-239. A una solución de **194.3** (0,150 g, 0,167 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a solución saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por trituración con mezcla de éter dietílico/n-pentano para obtener **I-239** puro (0,080 g, 62,73%). MS(ES): m/z 478,42 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,70%, pureza por HPLC: 98,80%, HPLC quiral (51:49), ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,98 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,65-7,63 (d, J=8,0Hz, 2H), 7,56-7,50 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,02-2,94 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 2H), 0,79-0,76 (m, 2H).

Ejemplo I-195: Síntesis de (1S,2S)-N-(4-((4-ciclobutil-2-(N-metilmetsulfonamido)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2-fluorociclopropano-1-carboxamida, I-236.



5 **Síntesis del compuesto 195.1.** A una solución enfriada de 3-fluoro-4-nitrofenol (5,0 g, 31,83 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (50 ml) a 0°C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,520 g, 4,14 mmol, 2,0 eq), se agitó durante 15 min seguido por adición gota a gota de trietilamina (0,520 g, 4,14 mmol, 2,0 eq) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por
10 cromatografía en columna en alúmina neutra y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente para obtener **195.1** (3,0 g, 32,60%). MS(ES): m/z 290,16 [M+H]⁺.

15 **Síntesis del compuesto 195.2.** A una solución de 1.1 (3,0 g, 10,38 mmol, 1,0 eq) y ácido ciclobutilborónico (1,3 g, 12,97 mmol, 1,25 eq) en tolueno (30 ml) se añadió carbonato de cesio (6,74 g, 20,76 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. Se añadió el dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,607 g, 0,83 mmol, 0,08 eq), de nuevo la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a 90°C durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5% en hexano para obtener **195.2**
20 puro (0,32 g, 15,80%). MS(ES): m/z 196,19 [M+H]⁺.

25 **Síntesis del compuesto 195.3.** A una solución de N-metil metano sulfonamida (0,615 g, 5,64 mmol, 1,1 eq) en acetonitrilo (6 ml) se añadió carbonato de cesio (3,33 g, 10,24 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El compuesto **195.2** (1,0 g, 5,12 mmol, 1,0 eq) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción

se filtró. El sólido filtrado se transfirió a agua, se agitó durante 30 min y se secó a presión reducida para obtener **195.3** puro (1,0 g, 68,65%). MS(ES): m/z 285,33 [M+H]⁺.

5 **Síntesis del compuesto 195.4.** A una solución de **195.3** (0,14 g, 0,492 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (0,05 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **195.4** (0,08 g, 63,88%). MS(ES): m/z 255,35 [M+H]⁺.

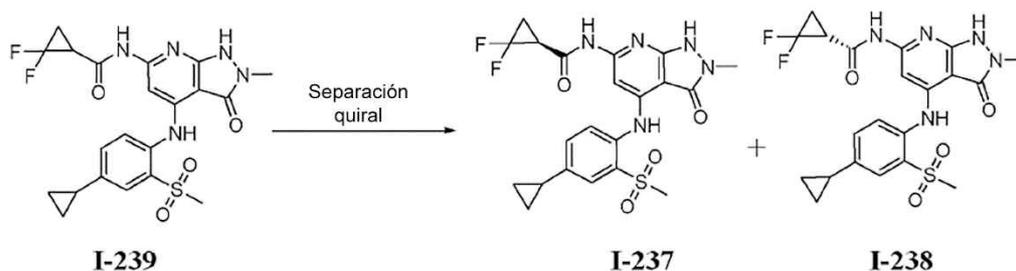
10 **Síntesis del compuesto 195.5.** El compuesto **195.5** se sintetizó a partir de **195.4** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general A (rendimiento: 22,51%). MS(ES): m/z 436,93 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 195.6. El compuesto **195.6** se sintetizó a partir de **195.6** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 33,32%). MS(ES): m/z 485,58 [M+H]⁺.

15 **Síntesis del compuesto 195.7.** A una solución de **195.6** (0,1 g, 0,206 mmol, 1 eq) en metanol (4 ml), y se añadió hidróxido de sodio 5 M (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 5% en diclorometano para obtener **195.7** puro (0,070 g, rendimiento: 81,44%). MS(ES): m/z 417,50 [M+H]⁺.

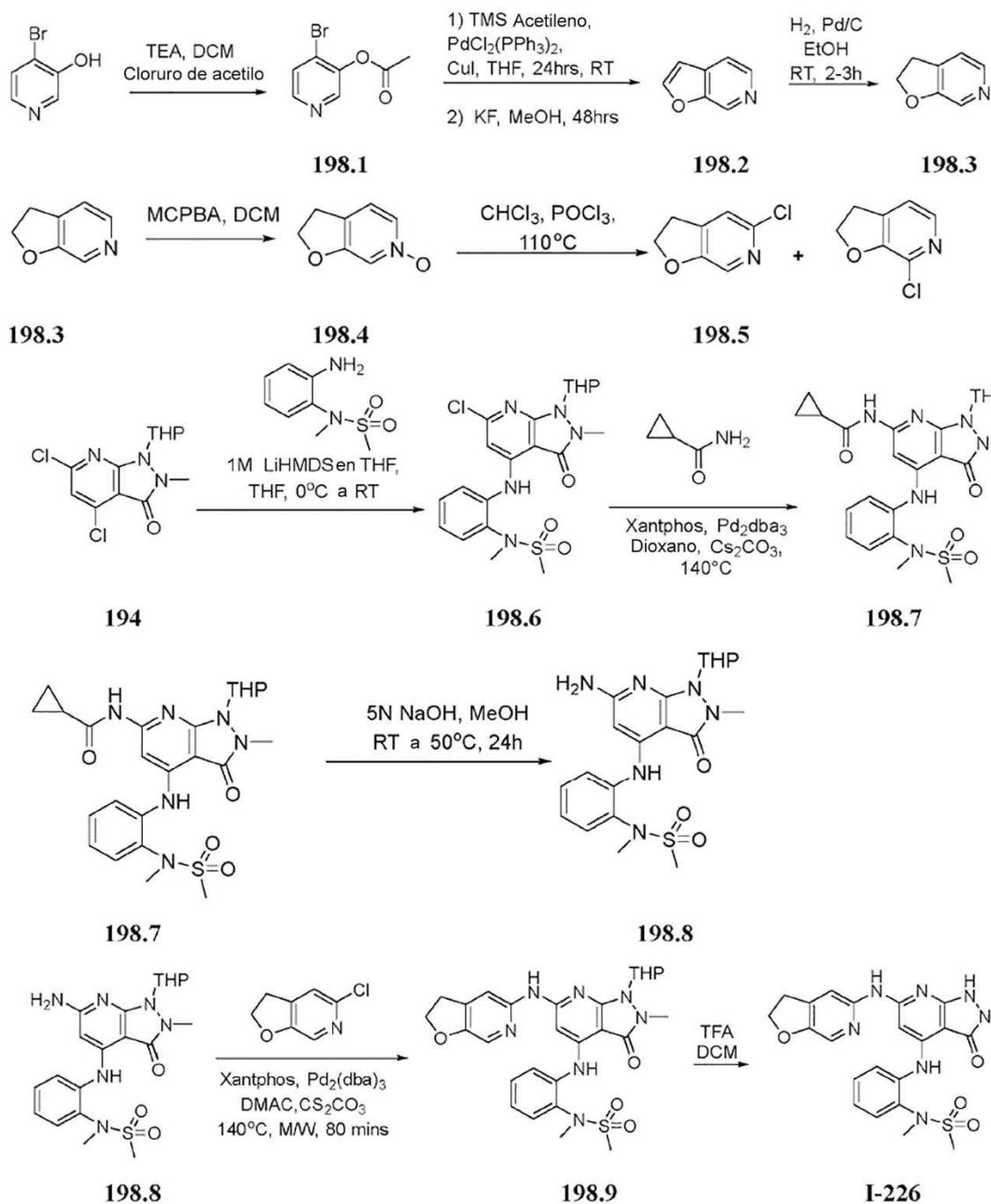
20 **Síntesis del compuesto I-236.** A una solución de **195.7** (0,070 g, 0,168 mmol, 1,0 eq) y ácido (1S,2S)-2-fluorociclopropano-1-carboxílico (0,026 g, 0,252 mmol, 1,5 eq) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y enfriada a 0°C. Se añadió (3-óxido hexafluorofosfato de (1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) (0,096 g, 0,252 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (0,065 g, 0,504 mmol, 3,0 eq) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en metanol al 5% en diclorometano para obtener **I-236** puro (0,024 g, 28,41%). MS(ES): m/z 503,41 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 94,63%, pureza por HPLC: 99,76%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,52 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,35-7,33 (d, J=8,0Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 5,23-5,06 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 2H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,401,36 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 1H).

35 **Ejemplos 196/197: Síntesis de (S)-N-(4-((4-ciclopropil-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida, I-237 y (R)-N-(4-((4-ciclopropil-2-(metilsulfonil)fenil)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamida, I-238.**



40 **Síntesis de los compuestos I-237 & I-238.** Los isómeros de **I-239** (0,090 g) se separaron usando la columna (CHIRAL PAK AD-H 250x4,6 mm, 5u) y 0,1 DEA en metanol como cosolvente con velocidad de flujo de 4 ml/min para conseguir la fracción 1 (FR-a) y la fracción a (FR-b) puras. FR-a se concentró a presión reducida a 30°C para dar **I-237** puro (0,021 g). MS(ES): m/z 478,46 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,96%, pureza por HPLC: 96,45%, pureza por HPLC quiral: 97,25% ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,80 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,49-7,47 (dd, J=2,0Hz, 8,4Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,121,08 (t, J=7,2Hz, 1H), 1,05-1,00 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 2H). FR-b se concentró a presión reducida a 30°C para dar **I-238** puro (0,022 g). MS(ES): m/z 478,51 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 95,67%, pureza por HPLC: 96,64%, pureza por HPLC quiral: 95% ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,79 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,48-7,46 (dd, J=2,0Hz, 8,4Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,11-1,08 (t, J=6,8Hz, 1H), 1,04-1,00 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 2H).

55 **Ejemplo 198: Síntesis de N-(2-((6-((2,3-dihidrofuro[2,3-c]piridin-5-il)amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)fenil)-N-metilmetanosulfonamida, I-226.**



Síntesis del compuesto 198.1. A una solución de 4-bromopiridin-3-ol (5,0 g, 28,74 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (75 ml) se añadió gota a gota trietilamina (11,61 g, 114,96 mmol, 4,0 eq) seguido por cloruro de acetilo (4,512 g, 57,48 mmol, 2,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró por un lecho de celite. El filtrado se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 5% en hexano como eluyente para obtener **198.1** (4,9 g, 78,93%). MS(ES): m/z 217,03 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 198.2. A una solución de **198.1** (16,0 g, 74,06 mmol, 1,0 eq), trimetilsililacetileno (9,43 g, 96,78 mmol, 1,3 eq) y trietilamina (112,2 g, 1110,9 mmol, 15 eq) en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. Se añadió el dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (1,6 g, 2,22 mmol, 0,03 eq) y yoduro de cobre (0,843 g, 4,44 mmol, 0,06 eq), de nuevo la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se

concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol (2,2 l) y se añadió fluoruro de potasio a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10% en hexano para obtener **198.2** puro (3,82 g, 43,30%). MS(ES): m/z 120,12 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 198.3. A una solución de **198.2** (3,82 g, 32,07 mmol, 1,0 eq) en metanol (300 ml), se añadió paladio al 10% en carbono (7,0 g). Se purgó hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2-3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **198.3** (3,5 g, 90,11%). MS(ES): m/z 122,14 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 198.4. A una solución de **198.3** (3,5 g, 28,89 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (140 ml) se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (5,96 g, 34,66 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna en alúmina básica usando metanol al 0,1% en diclorometano para obtener **198.4** puro (3,4 g, 85,81%). MS(ES): m/z 138,14 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 198.5. A una solución de **198.4** (1,1 g, 8,02 mmol, 1,0 eq) en cloroformo (33 ml) se añadió cloruro de fosforilo (4,91 g, 32,08 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó a 70°C durante 7 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo y se basificó con solución de bicarbonato de sodio después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el compuesto se eluyó en acetato de etilo al 15% en hexano como eluyente para obtener **198.5** (0,3 g, 24,04%). MS(ES): m/z 156,58 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 198.6. El compuesto **198.6** se sintetizó a partir de **194** y **115.2** usando el procedimiento general A (rendimiento: 38,91%). MS(ES): m/z 466,95 [M+H]⁺.

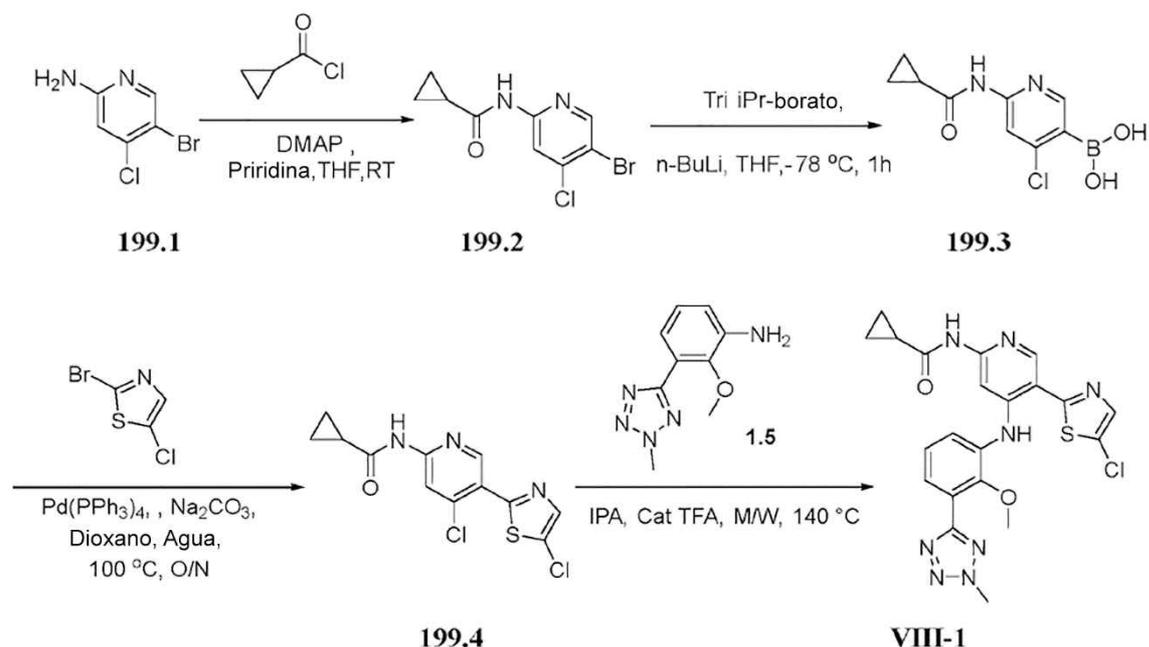
Síntesis del compuesto 198.7. El compuesto **198.7** se sintetizó a partir de **198.6** y ciclopropanocarboxamida usando el procedimiento general B (rendimiento: 72,44%). MS(ES): m/z 515,60 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 198.8. A una solución de **198.7** (0,16 g, 0,311 mmol, 1 eq) en metanol (6 ml) e hidróxido de sodio 5 N (1 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se trituró adicionalmente en éter dietílico al 30% en hexano para obtener **198.8** puro (0,12 g, 86,43%). MS(ES): m/z 447,53 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 198.9. El compuesto **198.9** se sintetizó a partir de **198.8** y **198.5** usando el procedimiento general B (rendimiento: 46,05%). MS(ES): m/z 566,65 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-226. A una solución de **198.9** (0,070 g, 0,123 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,21 g, 1,845 mmol, 15 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se transfirió a solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se trituró adicionalmente en éter dietílico para obtener **I-226** puro (0,05 g, 83,91%). MS(ES): m/z 482,53 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,03-6,99 (t, J=7,6Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,56-4,52 (t, J=8,4Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,22 (t, J=8,4Hz, 2H), 3,17 (s, 3H).

Ejemplo 199. Síntesis de N-(5-(5-clorotiazol-2-il)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, VIII-1



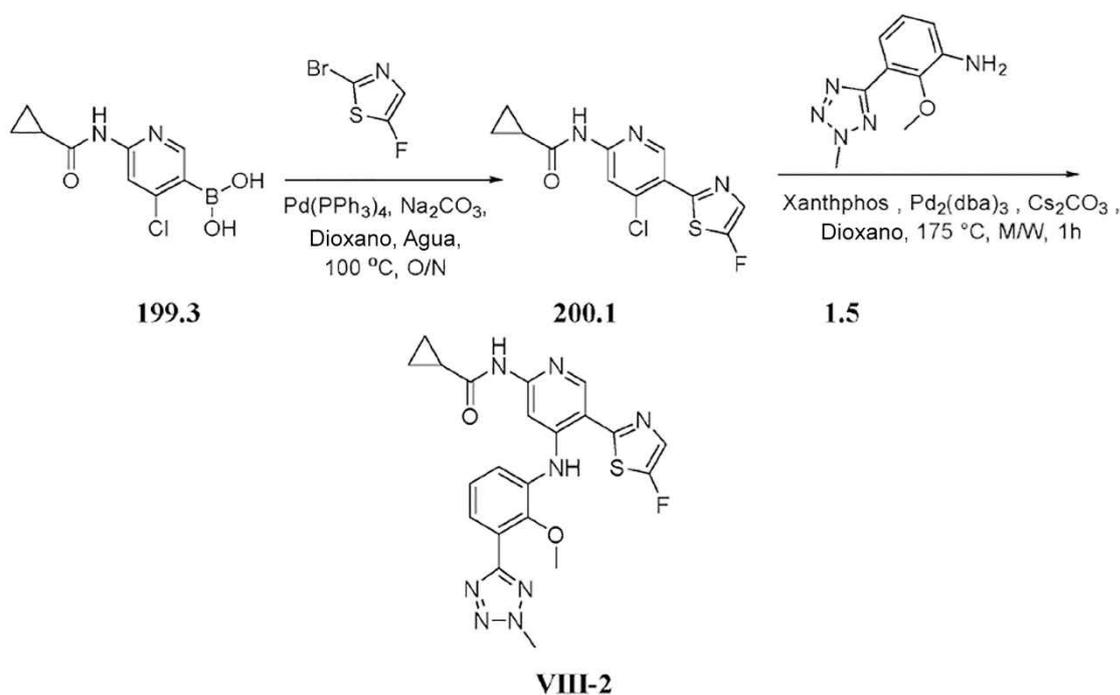
5 **Síntesis del compuesto 199.2.** A una solución de **199.1** (20,0 g, 96,4 mmol, 1,0 eq) en THF (200 ml) se añadió piridina (15,7 ml, 193,2 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. A esto se añadió DMAP (1,18 g, 9,64 mmol, 0,1 eq) seguido por cloruro de ciclopropanocarbonilo (15,12 g, 144,6 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se extinguió con hielo-agua. El precipitado se filtró y secó para proporcionar **199.2** (16,5 g, 62,1%). MS(ES): m/z 275,3 [M]⁺.

10 **Síntesis del compuesto 199.3.** A una solución de **199.2** (1,0 g, 3,63 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml) se añadió N-BuLi (7,5 ml, 18,18 mmol, 5,0 eq) a -78°C y se agitó durante 30 min. A la solución se añadió borato de triisopropilo (3,4 ml, 14,53 mmol, 4,0 eq) y la reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Después de completar la reacción se extinguió lentamente y los solventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se acidificó con HCl 1,0 N. El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua fría en hielo para proporcionar **199.3** (0,35 g, 40,1%). MS(ES): m/z 241,5 [M+H]⁺.

15 **Síntesis del compuesto 199.4.** A una solución de 2-bromo-5-clorotiazol (0,068 g, 0,34 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añadió el compuesto **199.3** (0,10 g, 0,41 mmol, 1,2 eq) seguido por la adición de Na₂CO₃ ac. 1 M (0,68 ml, 0,68 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,037 g, 0,034 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. Después de completar la reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna para dar **1.4** (0,025 g, 23,0%). MS(ES): m/z 314,4 [M]⁺.

25 **Síntesis del compuesto VIII-1.** A una solución de **199.4** (0,025 g, 0,079 mmol, 1,2 eq) en i-PrOH (2,5 ml) se añadió **1.5** (0,014 g, 0,066 mmol, 1,0 eq) seguido por la adición de TFA (catalítico). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140°C durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener material crudo. El crudo se purificó por HPLC preparativa para dar **VIII-1** (0,0035 g, 10,9%). MS(ES): m/z 483,7 [M+H]⁺; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 10,99 (s,1H), 8,35 (s,1H), 8,27 (s,1H), 8,18 (s,1H), 7,81-7,79 (d,1H), 7,74-7,72 (d,1H), 7,37-7,31 (m,2H), 4,44 (s,3H), 3,80 (s,3H), 1,59-1,52 (m,1H), 1,10-1,08 (m,2H), 0,90-0,87 (m,2H).

30 **Ejemplo 200. Síntesis de N-(5-(5-fluorotiazol-2-il)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, VIII-2**



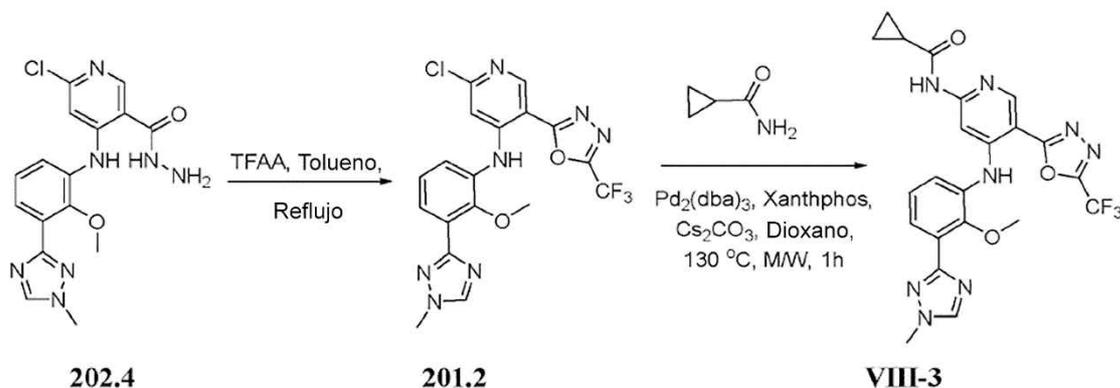
Síntesis del compuesto 2.1. El compuesto **200.1** se preparó a partir del compuesto **199.3** y 2-bromo-5-fluorotiazol usando el procedimiento descrito en el ejemplo 7.

5 **Síntesis del compuesto VIII-2.** A una solución de **200.1** (0,080 g, 0,268 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añadió **1.5** (0,055 g, 0,268 mmol, 1,0 eq) y Cs_2CO_3 (0,261 g, 0,804 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,025 g, 0,026 mmol, 0,1 eq) y XantPhos (0,030 g, 0,053 mmol, 0,2 eq). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La reacción se calentó después en microondas a 175°C durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material crudo que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **VIII-2** (0,025 g, 19,94%). MS(ES): m/z 467,48 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 11,02 (s,1H), 8,37 (s,1H), 8,29 (s,1H), 8,23 (s,1H), 7,84-7,81 (dd,1H), 7,77-7,75 (m,1H), 7,44-7,34 (m,2H), 4,47 (s,3H), 3,82 (s,3H), 1,58-1,55 (m,1H), 1,13-1,10 (m,2H), 0,90-0,87 (m,2H).

10

15

Ejemplo 201. Síntesis de N-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-5-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, VIII-3



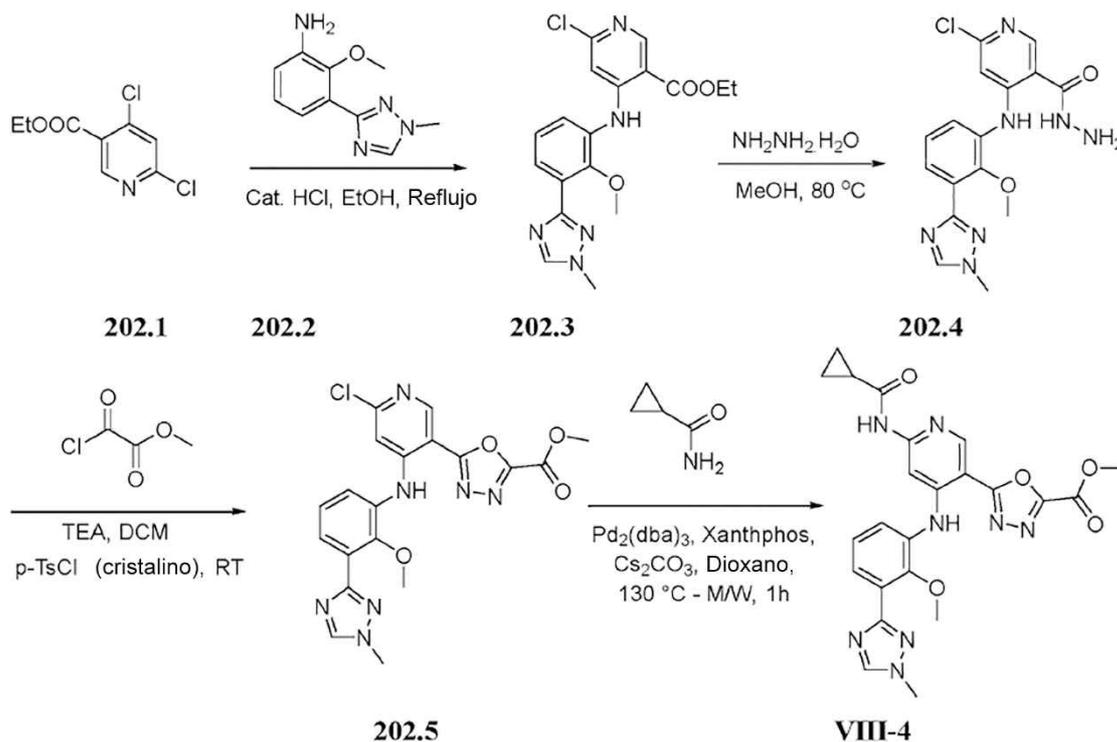
20 **Síntesis del compuesto 201.2.** El compuesto **202.4** (0,3 g, 0,802 mmol, 1,0 eq) en tolueno (3,0 ml) se añadió TFAA (1,5 ml) y la mezcla de reacción se sometió a refluxo durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener crudo que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **201.2** (0,070 g, 19,31%). MS(ES): m/z 452,7 $[\text{M}]^+$.

25

Síntesis del compuesto VIII-3. A **201.2** (0,050 g, 0,110 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añadió ciclopropanocarboxamida (0,011 g, 0,132 mmol, 1,0 eq) y Cs_2CO_3 (0,080 g, 0,27 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción

se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,010 g, 0,011 mmol, 0,1 eq) y XantPhos (0,012 g, 0,022 mmol, 0,2 eq). La suspensión se desgasificó durante cinco minutos adicionales. La reacción se calentó después en microondas a 130°C durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **VIII-3** (0,019 g, 34,3%). MS(ES): m/z 501,53 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9,86 (s,1H), 8,72 (s,1H), 8,26 (s,1H), 8,20 (s,1H), 8,13 (s, 1H), 7,86-7,84 (d,1H), 7,65-7,63 (d,1H), 7,33-7,28 (m,1H), 4,03 (s,3H), 3,81 (s,3H), 1,48-1,42 (m,1H), 1,12-1,11 (m,2H), 0,93-0,91 (m,2H).

Ejemplo 202. Síntesis de 5-(6-(ciclopropanocarboxamido)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de metilo, VIII-4



Síntesis del compuesto 202.3. A una solución del compuesto **202.1** (2,0 g, 9,09 mmol, 1,0 eq) en EtOH (20,0 ml) se añadió compuesto **202.2** (1,86 g, 9,09 mmol, 1,0 eq) seguido por la adición de HCl conc. (catalítico). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. Después de la completar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 saturado, salmuera después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida a presión para obtener material crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **202.3** (1,4 g, 39,7%). MS(ES): m/z 388,7 $[\text{M}]^+$.

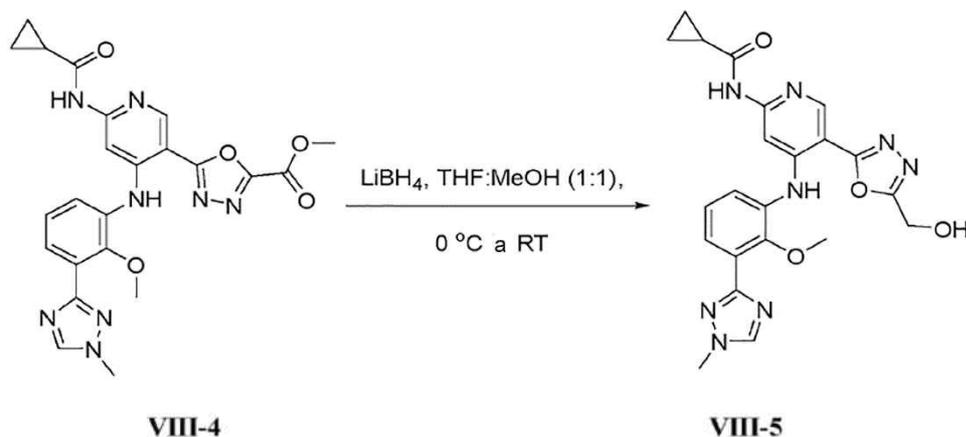
Síntesis del compuesto 202.4. A una solución de **202.3** (1,4 g, 3,61 mmol, 1,0 eq) en MeOH (20,0 ml) se añadió hidracina hidrato (g, 2,08 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. Después de completar la reacción, la muestra se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico para proporcionar **202.4** (0,83 g, 61,51%). MS(ES): m/z 374,5 $[\text{M}]^+$.

Síntesis del compuesto 202.5. A una solución de **202.4** (0,7 g, 1,87 mmol, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 (7,0 ml) se añadió Et_3N (0,56 g, 5,63 mmol, 3,0 eq). La solución se enfrió a 0°C, después se añadió cloruro de metiloxalilo (0,275 g, 2,25 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A esto se añadió p-TsCl (0,73 g, 3,75 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completar, la reacción se extinguió con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se combinó, se lavó con salmueras, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener un crudo que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **202.5** (0,3 g, 36,3%). MS(ES): m/z 442,6 $[\text{M}]^+$.

Síntesis del compuesto VIII-4. A **202.5** (0,10 g, 0,226 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añadió ciclopropanocarboxamida (0,021 g, 0,248 mmol, 1,0 eq) y Cs_2CO_3 (0,060 g, 0,44 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,022 g, 0,026 mmol, 0,1 eq) y XantPhos (0,025 g, 0,044 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se calentó en microondas a 130°C durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con

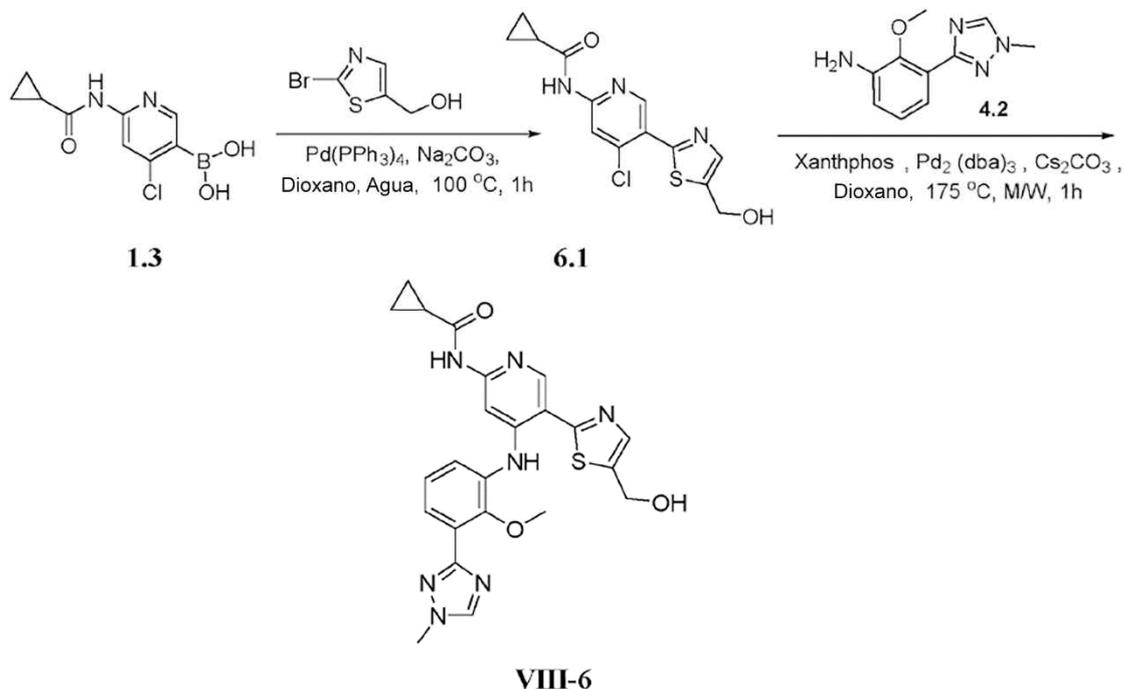
agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **VIII-4** (0,04 g, 36,0%). MS(ES): m/z 491,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 9,98 (s,1H), 8,80 (s,1H), 8,25 (s,1H), 8,18 (s,1H), 8,12 (s,1H), 7,84-7,83 (d,1H), 7,66-7,64 (d,1H), 7,34-7,30 (m,1H), 4,12 (s,3H), 4,03 (s,3H), 3,82 (s,3H), 1,58-1,55 (m,1H), 1,12-1,10 (m,2H), 0,92-0,90 (m,2H).

Ejemplo 203. Síntesis de N-(5-(5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, VIII-5



A una solución de **VIII-4** (0,030 g, 0,061 mmol, 1,0 eq) en MeOH (1,0 ml) y THF (1,0 ml) se añadió LiBH_4 (0,004 g, 0,183 mmol, 3,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completar la reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **VIII-5** (0,008 g, 28,2%). MS(ES): m/z 463,53 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,02 (s,1H), 8,70 (s,1H), 8,23 (s,1H), 8,18 (s,1H), 8,13 (s,1H), 7,82-7,81 (d,1H), 7,65-7,63 (d,1H), 7,33-7,28 (m,1H), 4,99 (s,2H), 4,03 (s,3H), 3,81 (s,3H), 1,58-1,55 (m,1H), 1,12-1,11 (m,2H), 0,92-0,88 (m,2H).

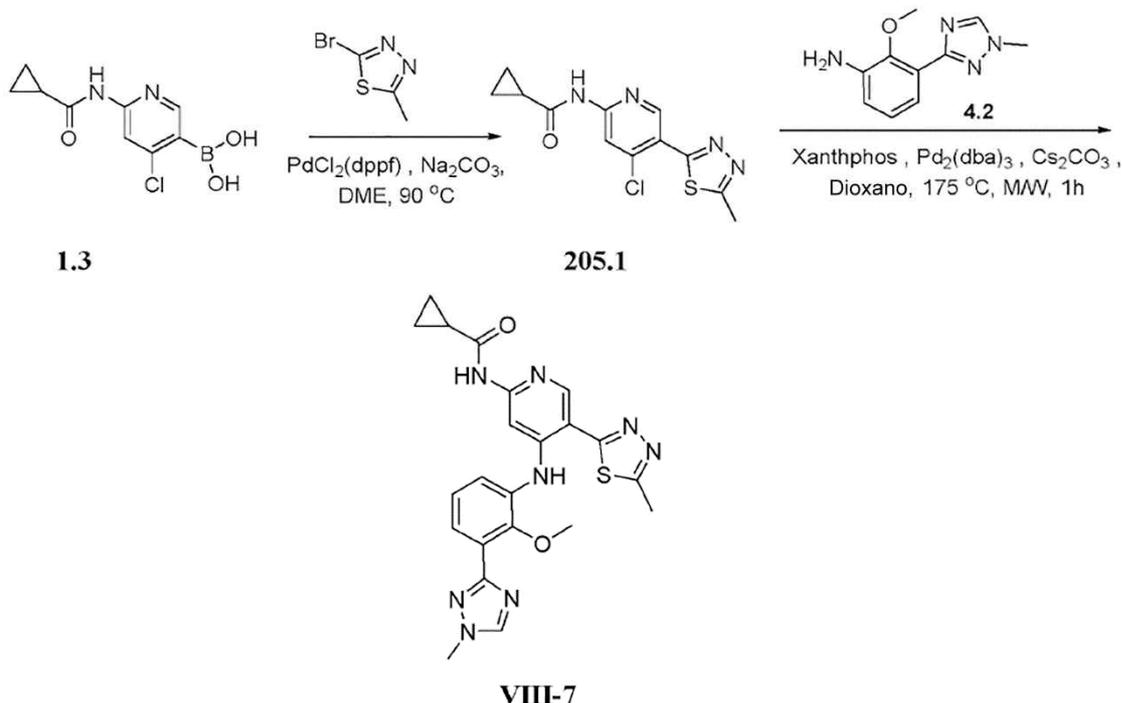
Ejemplo 204. Síntesis de N-(5-(5-(hidroximetil)tiazol-2-il)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, VIII-6



Síntesis del compuesto 6.1. El compuesto **6.1** se preparó a partir de **1.3** y (2-bromotiazol-5-il)metanol usando el procedimiento descrito en el ejemplo 7.

Síntesis del compuesto VIII-6. El compuesto VIII-6 se preparó a partir de 6.1 y 4.2 usando el procedimiento descrito en el ejemplo 8 (0,008 g, 3,71%). MS(ES): m/z 478,69 [M+H]⁺; ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,58 (s,1H), 8,49 (s,1H), 8,38 (s,1H), 8,18 (s,1H), 7,77 (s,1H), 7,70-7,68 (d,1H), 7,65-7,63 (d,1H), 7,32-7,28 (t,1H), 4,88 (s, 2H), 4,04 (s,3H), 3,74 (s,3H), 1,89 (bs,1H), 1,31 (bs,1H), 0,98-0,90 (m,4H).

5 **Ejemplo 205. Síntesis de N-(4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, VIII-7**



10 **Síntesis del compuesto 205.1.** A una solución de 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (0,62 g, 3,47 mmol, 1,0 eq) en DME (10 ml) se añadió compuesto 1.3 (1,0 g, 4,016 mmol, 1,2 eq) seguido por la adición de Na₂CO₃ (0,735 g, 6,94 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 min y se añadió (dppf)PdCl₂ (0,253 g, 0,347 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. Después de completar la reacción, la mezcla se transfirió a gua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener un crudo que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 7.1 (0,08 g, 7,83%). MS(ES): m/z 295,7 [M]⁺.

20 **Síntesis del compuesto VIII-7.** El compuesto VIII-7 se preparó a partir de 7.1 y 4.2 usando el procedimiento descrito en el ejemplo 8 (0,019 g, 15,1%). MS(ES): m/z 463,48 [M+H]⁺; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 10,80 (s,1H), 8,39 (s,1H), 8,20 (s,1H), 8,18 (s,1H), 8,12 (s,1H), 7,80-7,78 (d,1H), 7,66-7,64 (d,1H), 7,32-7,28 (m,1H), 4,06 (s,3H), 3,85 (s,3H), 2,83 (s,3H), 1,56-1,54 (m,1H), 1,12-1,10 (m,2H), 0,91-0,88 (m,2H).

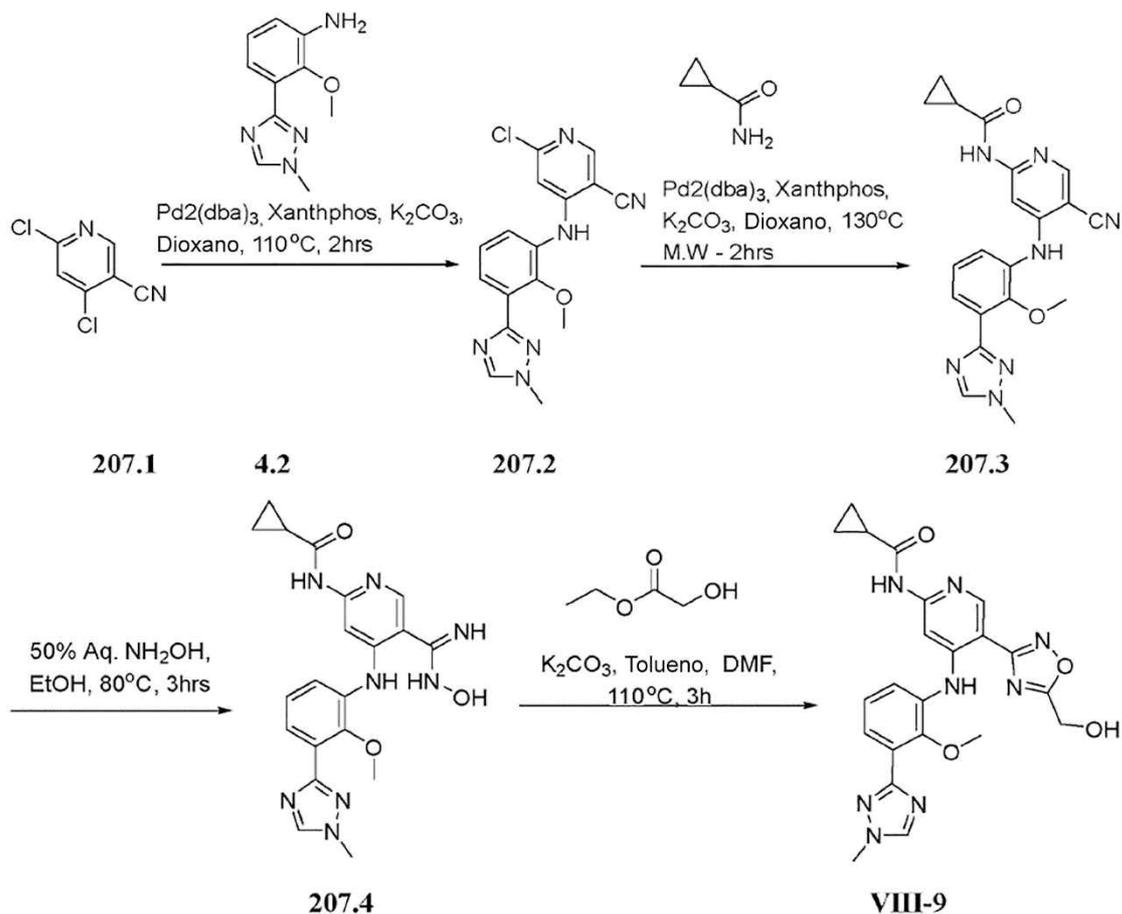
25 **Ejemplo 206. N-(5-(isoxazol-3-il)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, VIII-8**

Síntesis del compuesto 206.6. A una solución de compuesto **206.5** (0,060 g, 0,26 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de tetrahidrofurano (2,4 ml) y agua (0,4 ml), se añadió trifenilfosfina (0,14 g, 0,54 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el producto se eluyó en acetato de etilo al 10% en hexano para obtener **1.6** (0,050 g, 68,41%). MS(ES): m/z 196,35 [M]⁺.

Síntesis del compuesto 206.7. A una solución de compuesto **206.6** (0,050 g, 0,2 mmol, 1,0 eq) en piridina (0,5 ml), se añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,071 ml, 0,27 mmol, 2,0 eq) y cloruro de ciclopropilcarbonilo (0,1 ml, 1,22 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 90°C durante 1h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el producto se eluyó en acetato de etilo al 10% en hexano para obtener **206.7** (0,050 g, 74,15%). MS(ES): m/z 264,53 [M]⁺.

Síntesis del compuesto VIII-8. A una solución de compuesto **206.7** (0,050 g, 0,11 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió **1.5** (0,058 g, 0,22 mmol, 1,5 eq), carbonato de potasio (0,065 g, 0,47 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,017 g, 0,019 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,021 g, 0,037 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 30 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 5% en diclorometano como eluyente para obtener **VIII-8** (0,023 g, 28,05%). MS(ES): m/z 433,25 [M+H]⁺, pureza por LCMS; 97,99%, pureza por HPLC: 96,22%, ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 10,59 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46-8,40 (d, J=10,2Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, J=3,2Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,49 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,00-0,98 (m, 2H), 0,90 (s, 1H).

Ejemplo 207. N-(5-(5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, VIII-9



Síntesis del compuesto 207.2. A una solución de compuesto **4.2** (2 g, 9,8 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió **207.1** (1,7 g, 9,8 mmol, 1,0 eq), carbonato de potasio (3,38 g, 24,5 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,89 g, 0,098 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,13 g, 1,9 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 110°C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 1% en diclorometano como eluyente para obtener **207.2** puro (0,9 g, 22,84%). MS(ES): m/z 341,45 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 207.3. A una solución de **207.2** (0,270 g, 0,79 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió ciclopropanocarboxamida (0,101 g, 1,19 mmol, 1,5 eq), carbonato de potasio (0,27 g, 1,98 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,072 g, 0,079 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,091 g, 0,158 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 130°C durante 2 h con irradiación de microondas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para obtener **207.3** puro (0,250 g, 81,03%). MS(ES): m/z 390,25 [M+H]⁺.

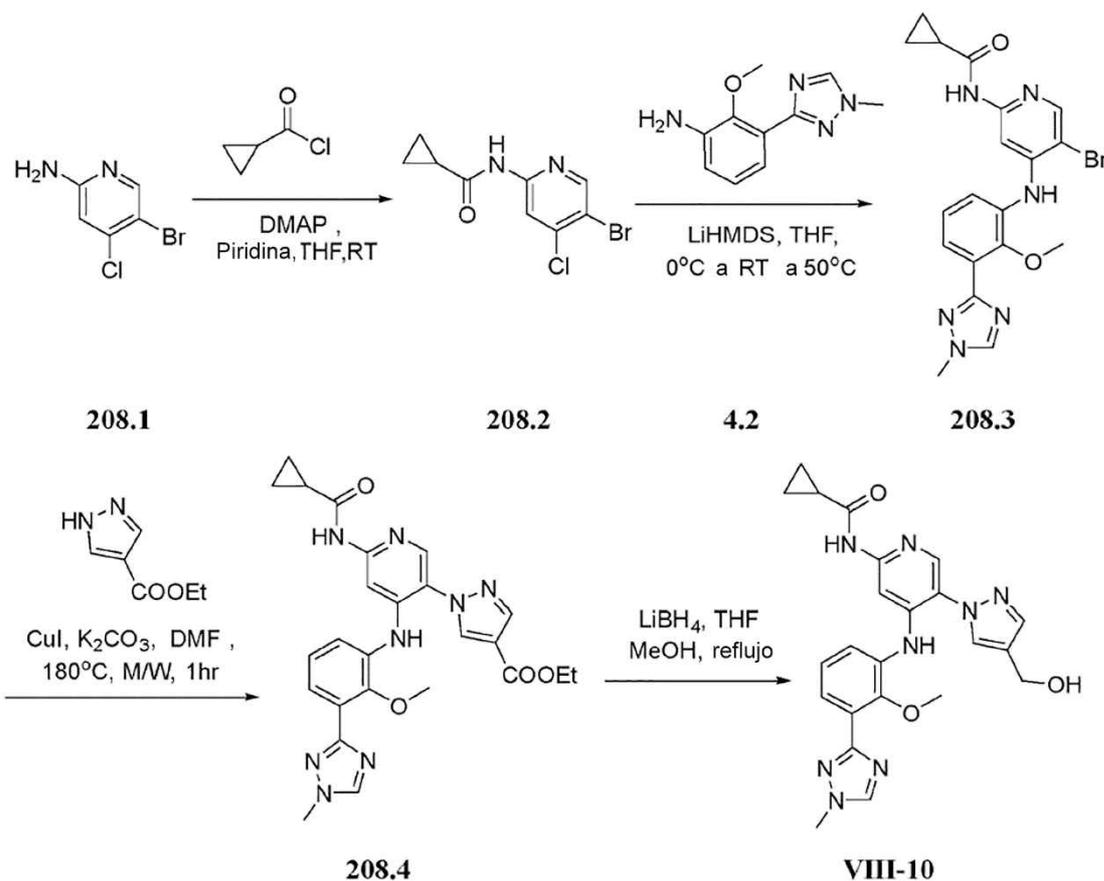
Síntesis del compuesto 207.4. A una solución de **207.3** (0,250 g, 0,64 mmol, 1,0 eq) en etanol (2 ml) se añadió hidroxilamina (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se evaporó para obtener el material crudo. Este se transfirió adicionalmente a agua con hielo para conseguir el precipitado sólido que se filtró, se secó bien para obtener **207.4** puro (0,220 g, 81,81%). MS(ES): m/z 432,58 [M+H]⁺.

Síntesis de VIII-9. A una solución de **207.4** (0,150 g, 0,35 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de tolueno (0,9 ml) y dimetilformamida (0,1 ml), se añadió carbonato de potasio (0,058 g, 0,42 mmol, 1,2 eq) y acetato de etil-2-hidroxi (0,055 g, 0,53 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 3 h. Después de completar la reacción,

la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para obtener **VIII-9** (0,028 g, 17,05%). MS(ES): m/z 463,59 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 98,10%, pureza por HPLC: 98,82%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,33 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,52-7,50 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,19-7,15 (t, J=16,0Hz, 1H), 6,15(s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H), 0,93-0,91 (m, 4H).

5

Ejemplo 208. N-(5-(4-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, VIII-10



10

Síntesis del compuesto 208.2. A una solución de **208.1** (20 g, 96,4 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió piridina (15,7 ml, 193,2 mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. A esto se añadió dimetilaminopiridina (1,18 g, 9,64 mmol, 0,1 eq) seguido por cloruro de ciclopropanocarboxilo (15,12 g, 144,6 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo-agua y el producto precipitado se filtró, se secó bien para obtener **208.2** (16,5 g, 62,1%). MS(ES): m/z 275,3 [M]⁺.

15

Síntesis del compuesto 208.3. A una solución de compuesto **208.2** (4,5 g, 13,36 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (60 ml) a 0°C, se añadió el compuesto **4.2** (4,0 g, 19,63 mmol, 1,2 eq). Después, se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (49 ml, 49,09 mmol, 3 eq) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30% en hexano para obtener **208.3** puro (3,5 g, 48,34%). MS(ES): m/z 444,25 [M]⁺.

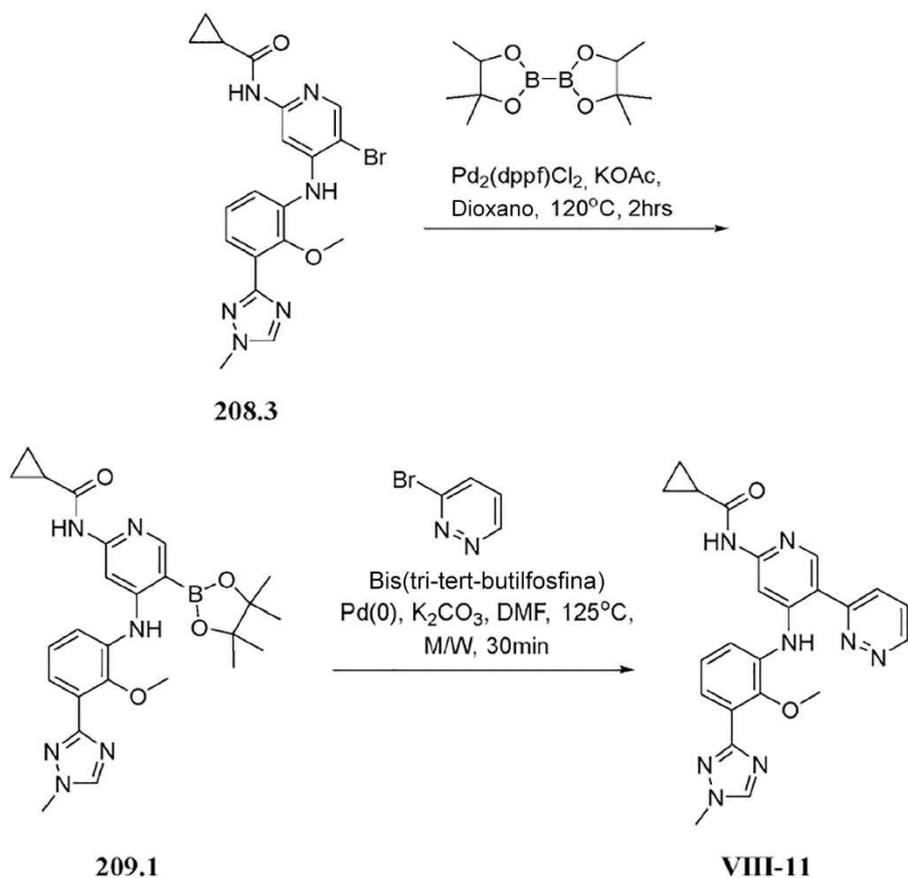
25

Síntesis del compuesto 208.4. A una solución de compuesto **208.3** (0,5 g, 1,12 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (5 ml), se añadió éster etílico de pirazol (0,48 g, 3,35 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Después, se añadieron yoduro de cobre (0,010 g, 0,05 mmol, 0,05 eq) y carbonato de potasio (0,4 g, 2,84 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se agitó en microondas a 180°C durante 40 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el producto se eluyó en metanol al 0,5% en diclorometano para obtener **208.4** (0,045 g, 7,94%). MS(ES): m/z 502,64 [M]⁺.

30

5 **Síntesis de VIII-10.** A una solución de **208.4** (0,040 g, 0,07 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) a 0°C, se añadió borohidruro de litio (0,008 g, 0,39 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en
 10 capa fina preparativa usando metanol al 5% en diclorometano como fase móvil para obtener **VIII-10** puro (0,014 g, 33,95%). MS(ES): m/z 461,53 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 99,77%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,49 (s, 1H), 8,26-8,21 (d, J=8,0Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62-7,57 (t, J=11,2Hz, 2H), 7,28-7,24 (t, J=1,6Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,88 (s, 1H), 0,98-0,90 (bs, 4H).

Ejemplo 209. N-(4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-5-(piridacin-3-il)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida, VIII-11

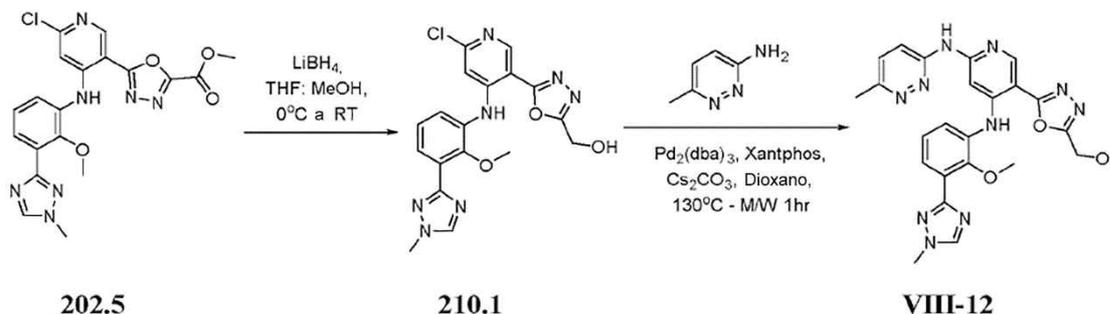


15 **Síntesis del compuesto 209.1.** A una solución de compuesto **208.3** (2,0 g, 4,50 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió bis-pinacolato-diboro (4,59 g, 18,02 mmol, 4,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Después, se añadió acetato de potasio (0,88 g, 9,05 mmol, 2,0 eq) y de nuevo se desgasificó con argón durante 10 min. Después se añadió complejo de dicloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) con diclorometano (0,36 g, 0,45 mmol, 0,1 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por trituración usando éter dietílico y hexano para obtener **209.1** (1,7 g, 76,84%).
 20 MS(ES): m/z 491,26 [M]⁺.

30 **Síntesis de VIII-11.** A una solución de compuesto **209.1** (1,0 g, 0,204 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de agua (0,5 ml) y dimetilformamida (1,5 ml) se añadió bromopiridacina (0,48 g, 0,306 mmol, 1,5 eq) y carbonato de potasio (0,098 g, 0,714 mmol, 3,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Después, se añadió bis(tri-tert-butilfosfina) paladio (0) (0,028 g, 0,040 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 125°C durante 30 min con irradiación de microondas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el producto se eluyó en metanol al 3% en diclorometano para obtener **VIII-11** (0,020 g, 22,16%). MS(ES):
 35 m/z 443,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS; 98,78%, pureza por HPLC: 99,38%, ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 11,48 (s, 1H),

9,14 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,66-7,64 (d, J=8Hz, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 1,61 (s, 1H), 1,12-1,11 (m, 2H), 0,91-0,89 (m, 2H).

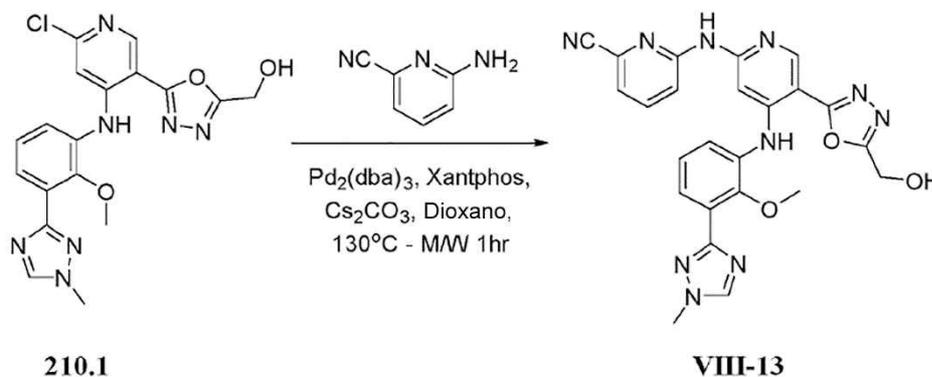
5 **Ejemplo 210. (5-(4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)-6-((6-metilpiridacin-3-il)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol, VIII-12**



10 **Síntesis del compuesto 210.1.** A una solución de compuesto **202.5** (0,15 g, 1,13 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de agua (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C, se añadió borohidruro de litio (2,93 ml, 20,9 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10% en hexano para obtener **210.1** puro (0,1 g, 71,18%). MS(ES): m/z 414,57 [M]⁺.

15 **Síntesis de VIII-12.** A una solución de compuesto **210.1** (0,150 g, 0,12 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió metilpiridacinamina (0,015 g, 0,14 mmol, 1,2 eq), carbonato de cesio (0,05 g, 0,36 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,011 g, 0,012 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,013 g, 0,024 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 1 h con irradiación de microondas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 1,5% en diclorometano como eluyente para obtener **VIII-12** puro (0,037 g, 20,98%). MS(ES): m/z 487,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS; 100%, pureza por HPLC: 99,01%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,24 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,96-7,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72-7,68 (t, J=11,5Hz, 2H), 7,47-7,44 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,33-7,29 (t, J=15,6Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

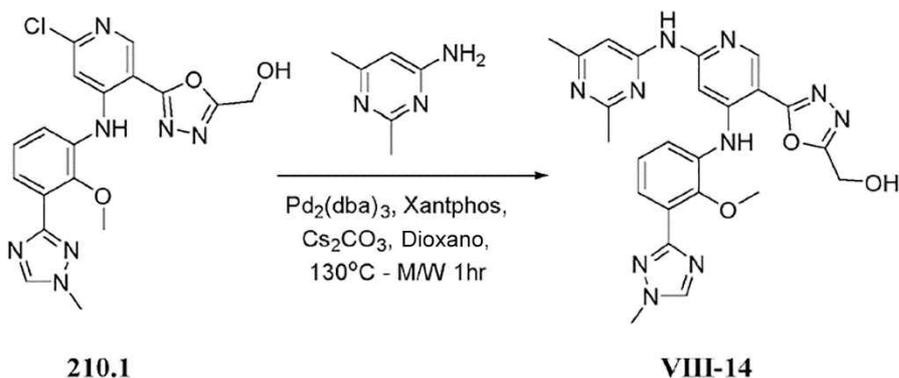
20 **Ejemplo 211. 6-((5-(5-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)piridin-2-il)amino)picolinonitrilo, VIII-13**



25 **Síntesis de VIII-13.** A una solución de compuesto **210.1** (0,150 g, 0,12 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió 6-aminopicolinonitrilo (0,051 g, 0,43 mmol, 1,2 eq), carbonato de potasio (0,15 g, 1,08 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,032 g, 0,036 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,041 g, 0,072 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 130°C durante 1 h con irradiación de microondas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de

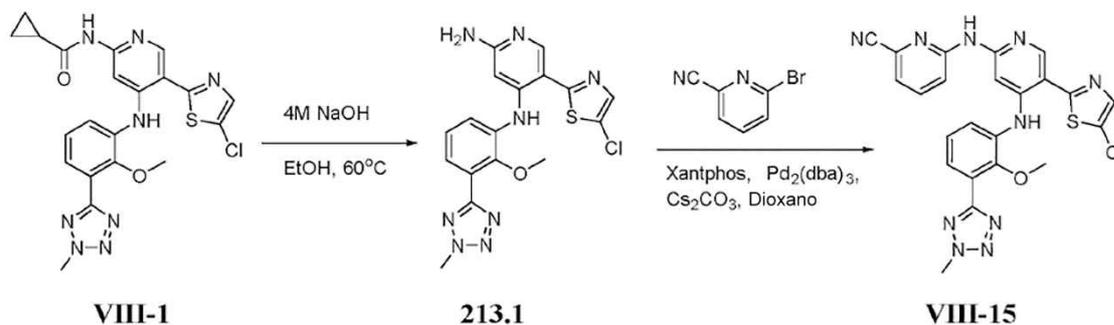
salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 1,5% en diclorometano como eluyente para obtener **VIII-13** puro (0,027 g, 15,00%). MS(ES): m/z 497,65 [M+H]⁺, pureza por LCMS; 97,91%, pureza por HPLC: 97,55%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,47 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91-7,89 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,77-7,47 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,53-7,4 (m, 1H), 6,03-6,00 (t, J=12,4Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Ejemplo 212. (5-(6-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)amino-4-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)amino)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol, VIII-14



Síntesis de VIII-14. A una solución de compuesto **210.1** (0,150 g, 0,36 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió dimetilpirimidinamina (0,059 g, 0,43 mmol, 1,2 eq), carbonato de potasio (0,15 g, 1,08mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,032 g, 0,036 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,041 g, 0,072 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 130°C durante 1 h con irradiación de microondas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 1,5% en diclorometano como eluyente para obtener **VIII-14** puro (0,021 g, 11,57%). MS(ES): m/z 501,58 [M+H]⁺, pureza por LCMS; 98,90%, pureza por HPLC: 98,6%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,27 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,03-6,00 (t, J=8,0Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,96 (s, 3H).

Ejemplo 213: 6-((5-(5-(clorotiazol-2-il)-4-((2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)amino)piridin-2-il)amino)picolinonitrilo, VIII-15

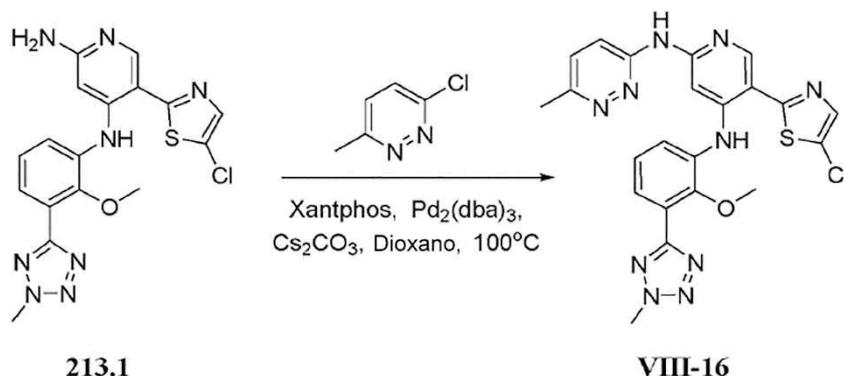


Síntesis del compuesto 213.1. A una solución de compuesto **VIII-1** (0,3 g, 0,62 mmol, 1,0 eq) en etanol (5 ml) se añadió solución de hidróxido de sodio 4 M (4,1 ml, 3,11 mmol, 5,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener residuo que se transfirió a agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener **213.1** (0,25 g, 83,15%). MS(ES): m/z 416,57 [M]⁺.

Síntesis de VIII-15. A una solución de compuesto **213.1** (0,08 g, 0,19 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió 6-bromopicolinonitrilo (0,04 g, 0,231 mmol, 1,2 eq), carbonato de cesio (0,187 g, 0,57 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,017 g, 0,019 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,027

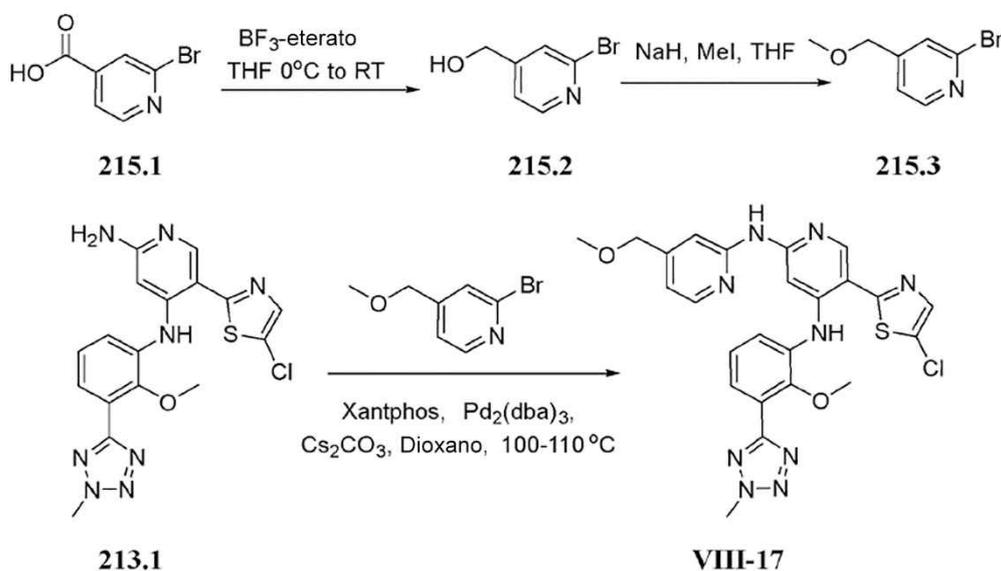
g, 0,037 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 30 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para obtener **VIII-15** puro (0,018 g, 18,06%). MS(ES): m/z 517,43 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 91,32%, pureza por HPLC: 95,86%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 11,05 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,78-7,76 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,67-7,65 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 4,45 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

10 **Ejemplo 214: 5-(5-(clorotiazol-2-il)-N4-(2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-N2-(6-metilpiridacin-3-il)piridina-2,4-diamina, VIII-16**



15 **Síntesis de VIII-16.** A una solución de compuesto **213.1** (0,08 g, 0,19 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió metilcloropiridacina (0,04 g, 0,231 mmol, 1,2 eq), carbonato de cesio (0,187 g, 0,57 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,017 g, 0,019 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,027 g, 0,037 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 100°C durante 30 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para obtener **VIII-16** puro (0,020 g, 20,46%). MS(ES): m/z 507,31 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 97,53%, pureza por HPLC: 97,31%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,84 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,83-7,81 (d, J=7,6Hz, 2H), 7,69-7,67 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,46-7,43 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,40-7,36 (t, J=13,2Hz, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

30 **Ejemplo 215: 5-(5-(clorotiazol-2-il)-N4-(2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-N2-(4-(metoximetil)piridin-2-il)piridina-2,4-diamina, VIII-17**

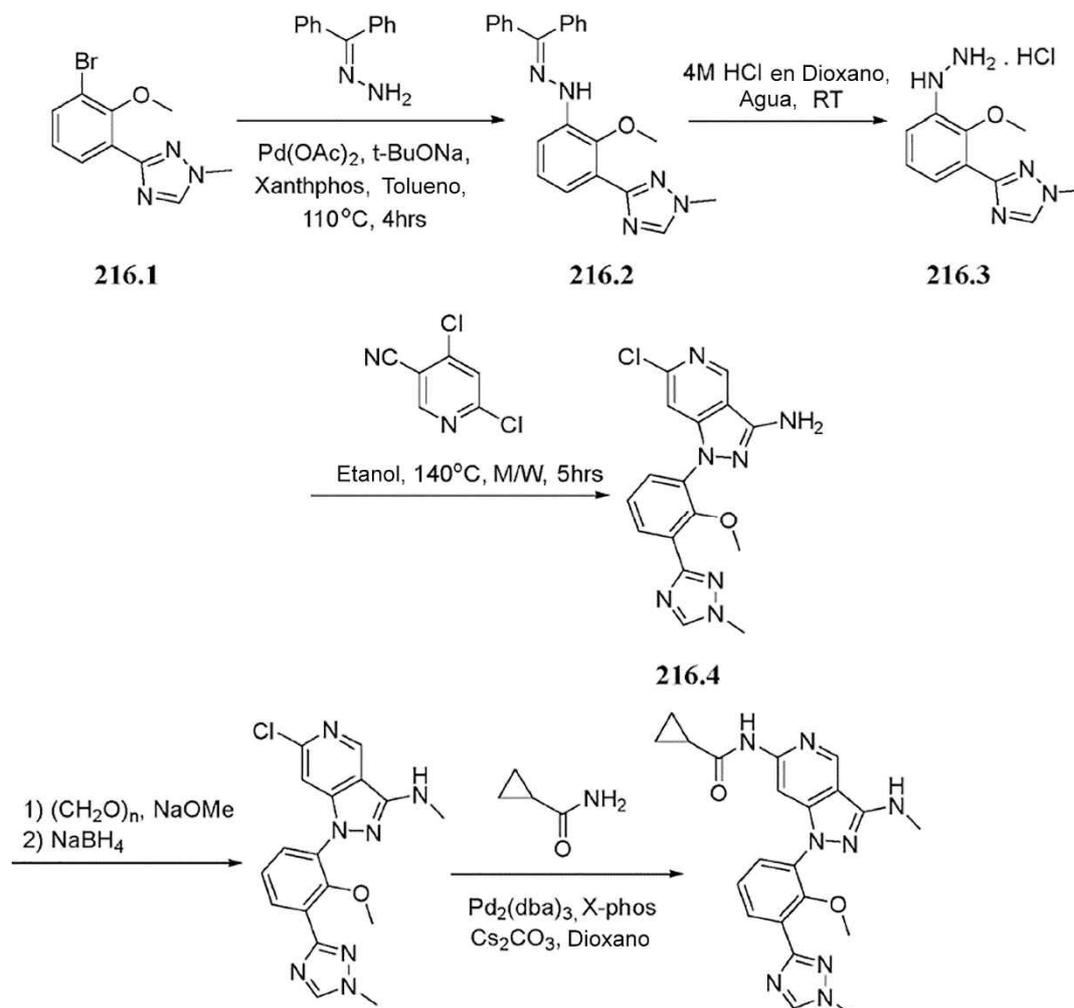


Síntesis del compuesto 215.2. A una solución de **215.1** (2 g, 9,9 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C, se añadió éterato de trifluoruro de boro (4,18 g, 29,7 mmol, 3,0 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo-agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener **1.1** (1,4 g, 75,21%). MS(ES): m/z 189,65 [M]⁺.

Síntesis del compuesto 215.3. A una solución de **215.2** (1,4 g, 7,4 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0°C, se añadió hidruro de sodio (0,35 g, 14,8 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min. Después, se añadió yoduro de metilo (1,57 g, 11,2 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a hielo-agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener **215.3** (0,7 g, 46,53%). MS(ES): m/z 203,58 [M]⁺.

Síntesis de VIII-17. A una solución de compuesto **215.3** (0,046 g, 0,23 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió **213.1** (0,080 g, 0,19 mmol, 1,0 eq), carbonato de cesio (0,187 g, 0,57 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,017 g, 0,019 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,027 g, 0,037 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 110°C durante 30 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para obtener **VIII-17** puro (0,016 g, 15,48%). MS(ES): m/z 536,35 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 96,59%, pureza por HPLC: 98,40%, ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 10,84 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,16-8,15 (d, J=5,60Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,88-7,86 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,67-7,65 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,47 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,34 (s, 3H).

Ejemplo 216: N-(1-(2-metoxi-3-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-3-(metilamino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, XVI-1



216.5

XVI-1

5 **Síntesis del compuesto 216.2.** A una solución de compuesto **216.1** (2,0 g, 7,4 mmol, 1,0 eq) en tolueno (10 ml), se añadieron el compuesto benzofenona hidrazona (1,5 g, 7,4 mmol, 1,0 eq) y tert-butóxido de sodio (1,8 g, 18,50 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,68 g, 0,74 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,86 g, 1,49 mmol, 0,2 eq). La reacción se agitó a 110°C durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 11% en diclorometano como eluyente para obtener **216.2** (1,5 g, 52,44%). MS(ES): m/z 384,15 [M+H]⁺.

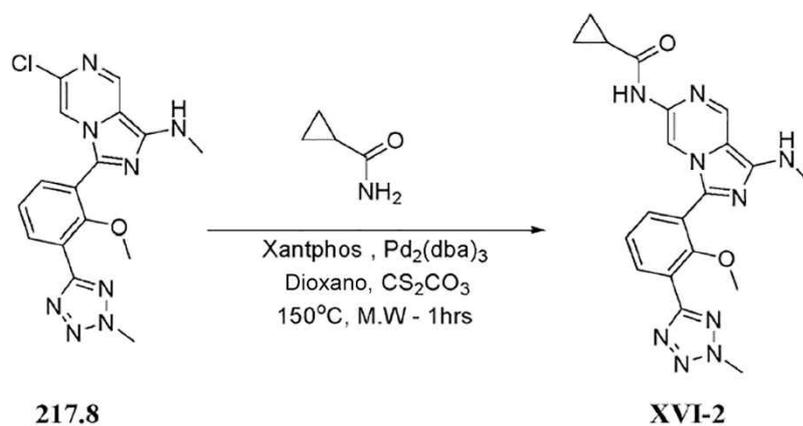
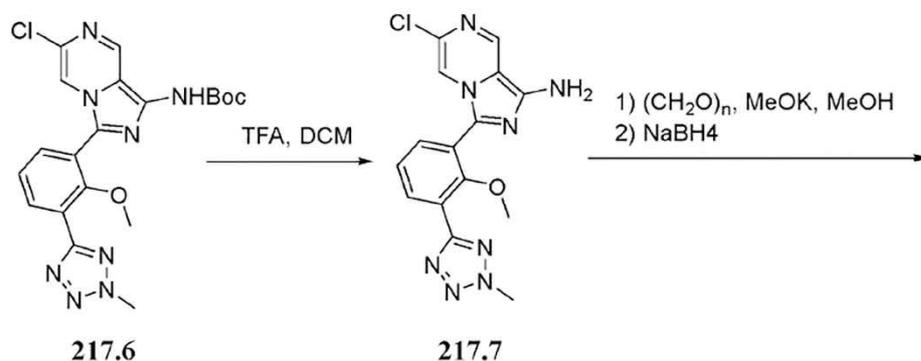
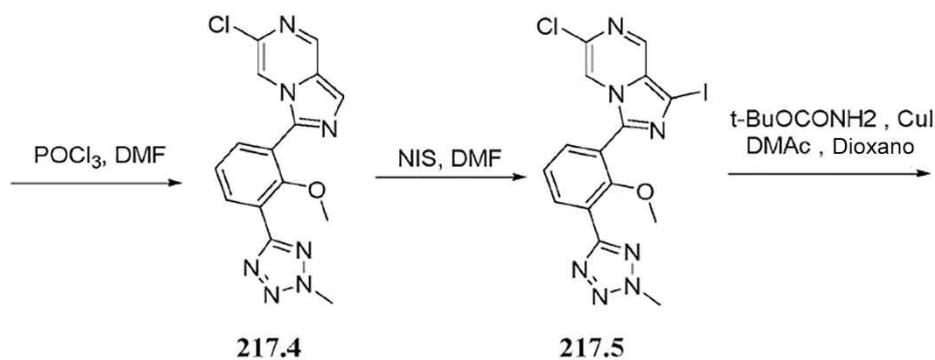
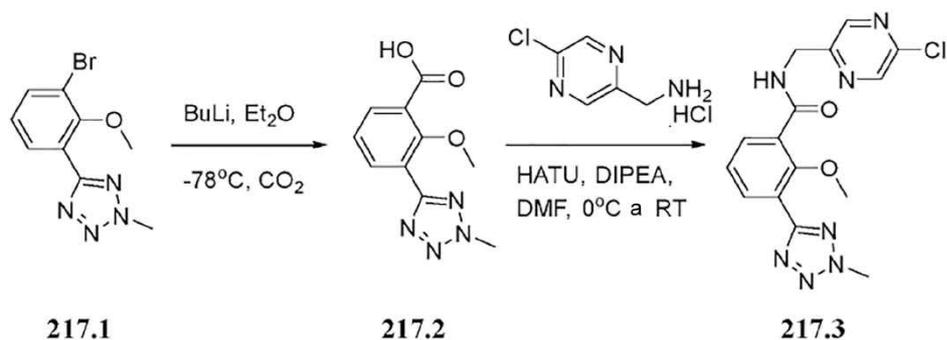
10 **Síntesis del compuesto 216.3.** A una suspensión de **216.2** (1,5 g, 3,91 mmol, 1,0 eq) en agua (3 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el material crudo. Este se purificó adicionalmente por trituración con diclorometano y éter dietílico para obtener **216.3** (0,7 g, 69,98%). MS(ES): m/z 256,46 [M+H]⁺.

15 **Síntesis del compuesto 216.4.** A una solución del compuesto **216.3** (0,4 g, 1,8 mmol, 1,0 eq) en etanol (5 ml), se añadió dicloropiridina carbonitrilo (0,35 g, 1,8 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140°C durante 5 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 5% en diclorometano para obtener **216.4** puro (0,09 g, 16,17%). MS(ES): m/z 356,48 [M]⁺.

20 **Síntesis del compuesto 216.5.** A una solución del compuesto **216.4** (0,050 g, 0,14 mmol, 1,0 eq) en metanol (5 ml), se añadieron paraformaldehído (0,025 g, 0,84 mmol, 6,0 eq) y metóxido de sodio (0,023 g, 0,43 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60-65°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió borohidruro de sodio (0,005 g, 0,35 mmol, 2,5 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó de nuevo a 60-65°C durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **216.5** (0,04 g, 76,97%). MS(ES): m/z 370,28 [M]⁺.

25 **Síntesis de XVI-1.** A una solución de compuesto **216.5** (0,040 g, 0,10 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió ciclopropanocarboxamida (0,010 g, 0,10 mmol, 1,0 eq), carbonato de cesio (0,08 g, 0,25 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,016 g, 0,010 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,013 g, 0,020 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 130°C durante 1 h con irradiación de microondas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 1,5% en diclorometano como eluyente para obtener **XVI-1** puro (0,010 g, 22,09%). MS(ES): m/z 419,48 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 99,86%, pureza por HPLC: 99,81%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,04-8,02 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,46-7,42 (t, J=11,5Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,02 (s, 2H), 0,92 (s, 2H).

40 **Ejemplo 217: (6-cloro3-(2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)imidazo[1,5-a]piracin-1-il)carbamato de tert-butilo, XVI-2**



5 **Síntesis del compuesto 217.2.** A una solución de compuesto **217.1** (0,1 g, 0,37 mmol, 1,0 eq) en éter dietílico (1 ml), se añadió n-butil litio (0,7 ml, 0,74 mmol, 2,0 eq) gota a gota en una atmósfera de argón a -78°C. la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 40 min y se burbujó dióxido de carbono a través de la mezcla de reacción durante 45 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a ácido clorhídrico 1 N y se neutralizó usando solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **217.2** (0,070 g, 80,43%). MS(ES): m/z 235,48

10 [M+H]⁺.

5 **Síntesis del compuesto 217.3.** A una solución de **217.2** (0,083 g, 0,35 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (0,1 g, 24,6 mmol, 1,0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 min. Después, se añadió el compuesto 1.2 y diisopropiletilamina a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a gua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el producto se eluyó en acetato de etilo al 10% en hexano para obtener **217.3** (0,080 g, 38,46%). MS(ES): m/z 360,54 [M+H]⁺.

10 **Síntesis del compuesto 217.4.** A una solución del compuesto **217.3** (0,1 g, 0,27 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (0,7 ml), se añadió oxiclورو de fósforo (0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se extinguió usando solución acuosa de amoníaco y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 1% en diclorometano para obtener **217.4** puro (0,070 g, 73,69%). MS(ES): m/z 342,52 [M]⁺.

20 **Síntesis del compuesto 217.5.** A una solución del compuesto **217.4** (0,050 g, 0,14 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (1 ml), se añadió N-yodosuccinimida (0,035 ml, 0,15 mmol, 1,05 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 0,2% en diclorometano para obtener **217.5** puro (0,045 g, 65,77%). MS(ES): m/z 468,51 [M]⁺.

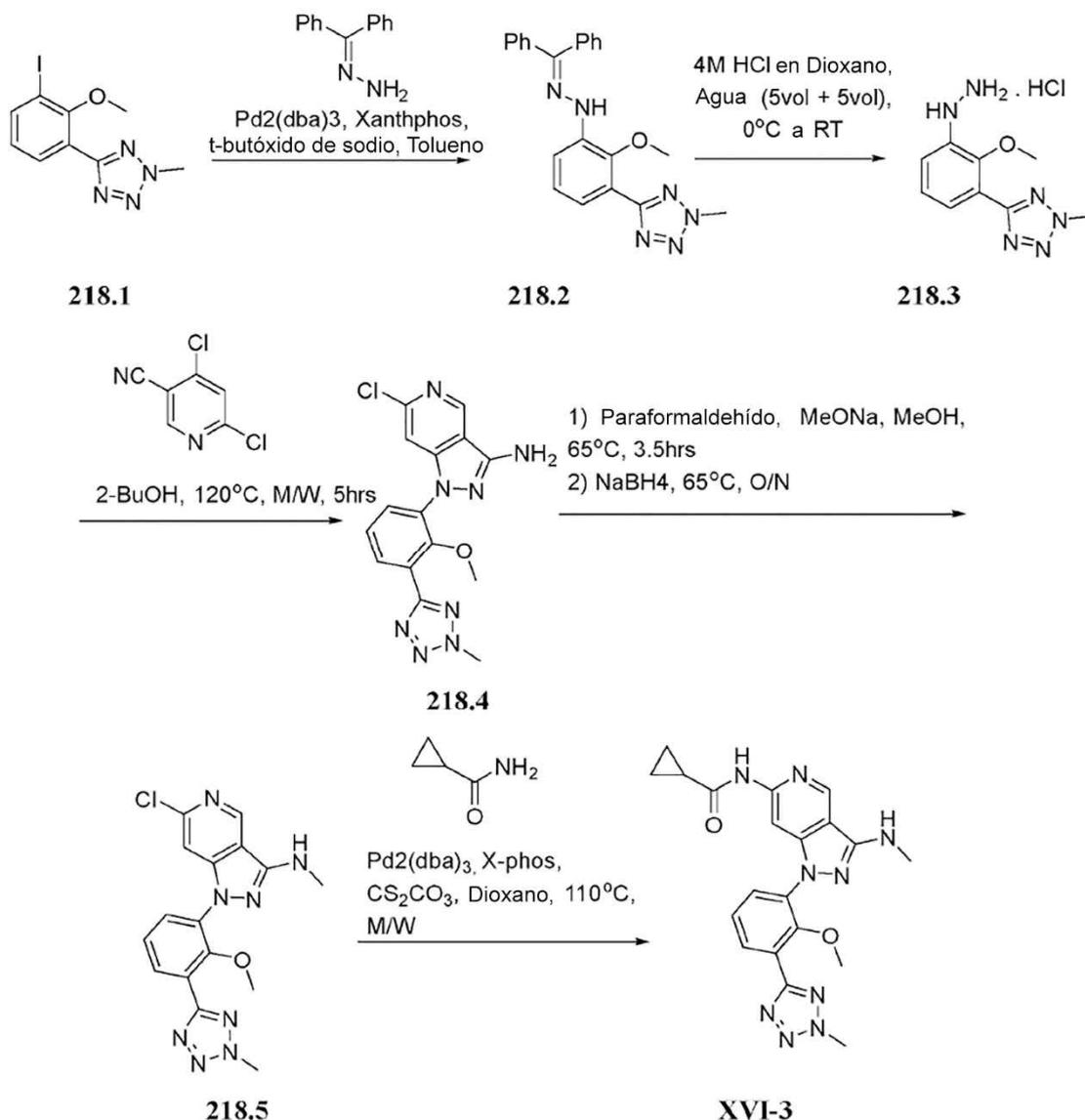
25 **Síntesis del compuesto 217.6.** A una solución del compuesto **217.5** (0,16 g, 0,34 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (10 ml), se añadió carbamato de tert-butilo (0,4 g, 3,42 mmol, 10,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min seguido por la adición de N,N-dimetilciclohexilamina (0,097 g, 0,68 mmol, 2,0 eq) y se desgasificó otra vez con argón durante 5 min. Después, se añadió yoduro de cobre (0,067 g, 0,34 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 6 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 40% en hexano para obtener **217.6** puro (0,055 g, 35,18%). MS(ES): m/z 457,82 [M]⁺.

35 **Síntesis del compuesto 217.7.** A una solución del compuesto **217.6** (0,055 g, 0,12 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua, se neutralizó usando solución de bicarbonato de sodio y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **217.7** (0,037 g, 86,15%). MS(ES): m/z 357,28 [M]⁺.

40 **Síntesis del compuesto 217.8.** A una solución del compuesto **217.7** (0,037 g, 0,10 mmol, 1,0 eq) en metanol (2,3 ml), se añadieron paraformaldehído (0,020 g, 0,62 mmol, 6,0 eq) y metóxido de sodio (0,017 g, 0,312 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió borohidruro de sodio (0,011 g, 0,270 mmol, 2,6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 45 min. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se transfirió a gua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **217.8** (0,025 g, 65,01%). MS(ES): m/z 371,47 [M]⁺.

50 **Síntesis de XVI-2.** A una solución de compuesto **217.8** (0,025 g, 0,067 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió ciclopropanocarboxamida (0,040 g, 0,47 mmol, 7,0 eq), carbonato de cesio (0,087 g, 0,26 mmol, 4,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,006 g, 0,006 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,008 g, 0,013 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 150°C durante 1 h con irradiación de microondas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 1,5% en diclorometano como eluyente para obtener **XVI-2** puro (0,006 g, 21,22%). MS(ES): m/z 420,53 [M+H]⁺, pureza por LCMS; 99,42%, pureza por HPLC: 96,00%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,65 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,74-7,73 (d, J=4,0Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,48 (s, 3H), 3,41(s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,81 (s, 1H), 1,30 (s, 2H), 0,92-0,82 (m, 4H).

60 **Ejemplo 218: N-1-(2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-3-(metilamino)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, XVI-3**

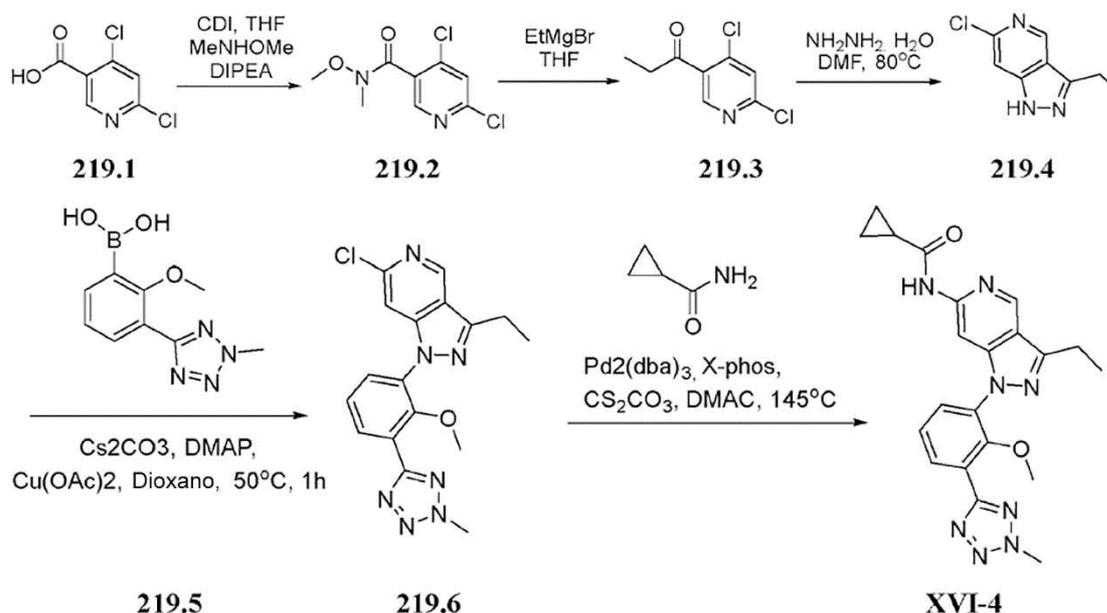


- 5 **Síntesis del compuesto 218.2.** A una solución de compuesto **218.1** (2,0 g, 7,4 mmol, 1,0 eq) en tolueno (15 ml), se añadieron el compuesto benzofenonahidrazona (1,8 g, 8,9 mmol, 1,2 eq) y tert-butóxido de sodio (1,8 g, 18,5 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 15 min. Después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,68 g, 0,74 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (0,86 g, 1,49 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 4 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para obtener **218.2** (1,6 g, 65,78%). MS(ES): m/z 384,15 [M+H]⁺.
- 10
- 15 **Síntesis del compuesto 218.3.** A una suspensión de **218.2** (1,7 g, 4,4 mmol, 1,0 eq) en agua (2 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (17 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por trituración con diclorometano y éter dietílico para obtener **218.3** (0,8 g, 70,48%). MS(ES): m/z 256,46 [M+H]⁺.
- 20 **Síntesis del compuesto 218.4.** A una solución de dicloropiridinacarbonitrilo (0,3 g, 1,3 mmol, 1,0 eq) en butanol (2 ml), se añadió compuesto **218.3** (0,23 g, 1,3 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 120°C durante 5 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 5% en diclorometano para obtener **218.4** puro (0,17 g, 40,77%). MS(ES): m/z 357,48 [M]⁺.

Síntesis del compuesto 218.5. A una solución del compuesto **218.4** (0,2 g, 0,56 mmol, 1,0 eq) en metanol (2 ml), se añadieron paraformaldehído (0,1 g, 3,3 mmol, 6,0 eq) y metóxido de sodio (0,09 g, 0,43 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60-65°C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió borohidruro de sodio (0,005 g, 0,14 mmol, 2,5 eq) en porciones. La mezcla de reacción de nuevo se agitó a 60-65°C durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **218.5** (0,12 g, 57,73%). MS(ES): m/z 371,48 [M]⁺.

Síntesis de XVI-3. A una solución de compuesto **218.5** (0,050 g, 0,13 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió ciclopropanocarboxamida (0,057 g, 0,67 mmol, 5,0 eq), carbonato de cesio (0,1 g, 3,3 mmol, 2,5 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,012 g, 0,013 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,015 g, 0,021 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 110°C durante 1 h con irradiación de microondas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 1,5% en diclorometano como eluyente para obtener **XVI-3** puro (0,015 g, 26,52%). MS(ES): m/z 420,38 [M+H]⁺, pureza por LCMS: 100%, pureza por HPLC: 100%, ¹H RMN (MeOD, 400 MHz): 8,99 (s, 1H), 8,18-8,17 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 4,48 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,04-1,01 (m, 2H), 0,99-0,90 (m, 2H).

Ejemplo 219: N-(3-etil-1-(2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il)ciclopropanocarboxamida, XVI-4



Síntesis del compuesto 219.2. A una solución de compuesto **219.1** (0,5 g, 2,61 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió 1,1'-carbonildimidazol (0,63 g, 3,91 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, se añadieron diisopropiletilamina (0,67 g, 5,22 mmol, 2,0 eq) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,30 g, 3,13 mmol, 1,2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener el material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20% en hexano para obtener **219.2** puro (0,3 g, 49,01%). MS(ES): m/z 236,06 [M+H]⁺.

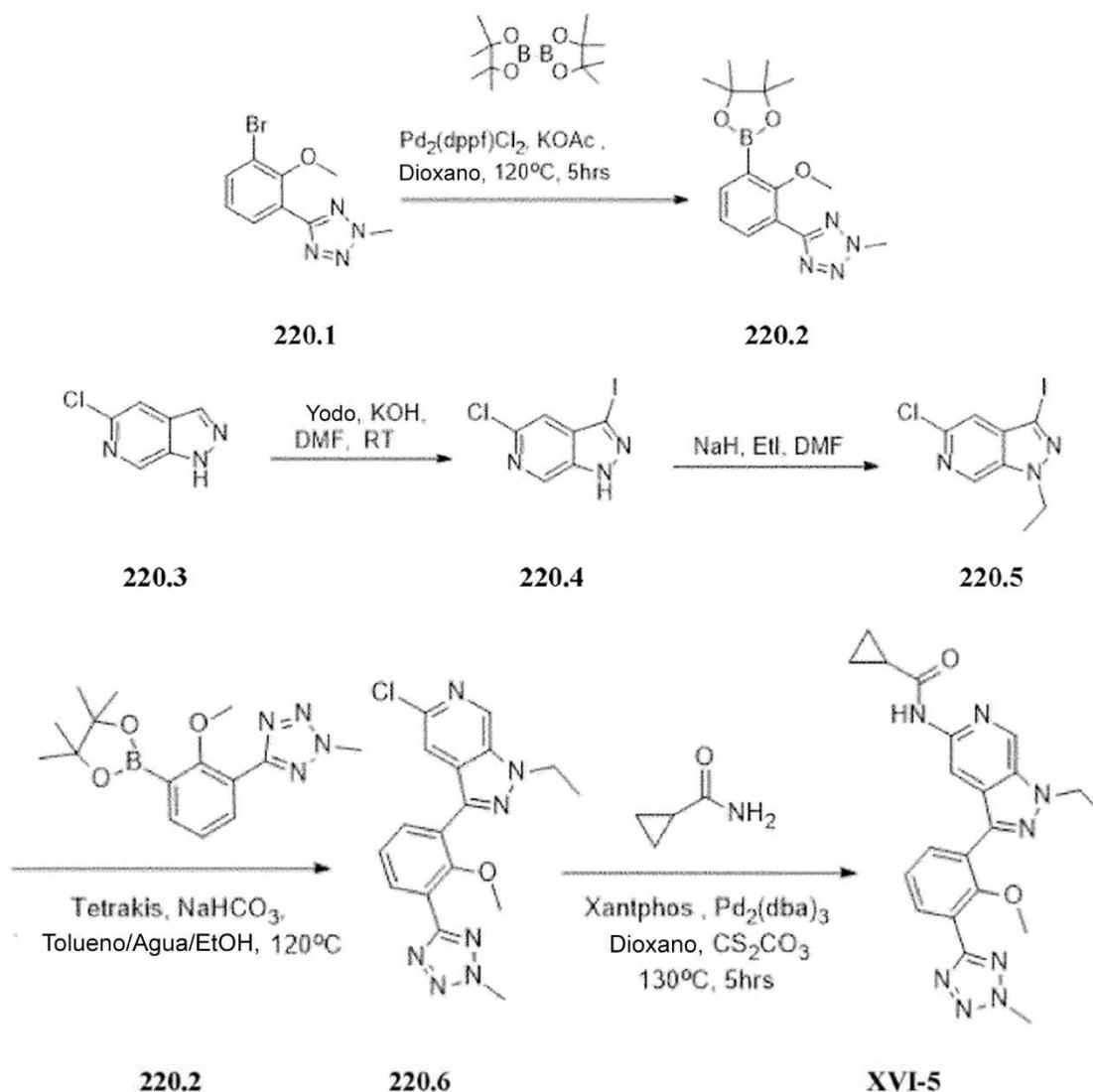
Síntesis del compuesto 219.3. A una solución de **219.2** (0,1 g, 0,42 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió bromuro de etil magnesio (1 M en THF) (0,84 ml, 0,84 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a cloruro de amonio y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el producto se eluyó en acetato de etilo al 10% en hexano para obtener **219.3** (0,8 g, 92,16%). MS(ES): m/z 205,48 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 219.4. A una solución de compuesto **219.3** (0,028 g, 0,13mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (0,5 ml), se añadieron diisopropiletilamina (0,084 g, 0,65 mmol, 5 eq) e hidracina hidrato (0,022, 0,45 mmol, 3,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener **1.3** (0,023 g, 99,99%). MS(ES): m/z 182,37 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 219.6. A una solución de compuesto **219.4** (0,07 g, 0,38 mmol, 1,0 eq) en dioxano (5 ml), se añadió el compuesto **219.5** (0,18 ml, 0,77 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min. Después, se añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,188 g, 1,54 mmol, 4,0 eq) y carbonato de cesio (0,32 g, 0,98 mmol, 2,5 eq) y de nuevo se desgasificó durante 15 min. Después, se añadió acetato de cobre (0,07 g, 0,42 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 12% en hexano para obtener **219.6** puro (0,05 g, 41,45%). MS(ES): m/z 370,48 [M]⁺.

Síntesis de XVI-4. A una solución de compuesto **219.6** (0,05 g, 0,14 mmol, 1,0 eq) en N,N'-dimetilacetamida (1 ml) se añadió ciclopropanocarboxamida (0,038 g, 0,44 mmol, 3,0 eq), carbonato de cesio (0,14 g, 0,44 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,013 g, 0,013 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,017 g, 0,029 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 1 h con irradiación de microondas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 1,5% en diclorometano como eluyente para obtener **XVI-4** puro (0,020 g, 32,14%). MS(ES): m/z 419,63 [M+H]⁺, pureza por LCMS; 100%, pureza por HPLC: 100%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,06-8,04 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,53-7,49 (t, J=11,5Hz, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,42-1,39 (t, J=11,5Hz, 3H), 0,77-0,74 (m, 4H).

Ejemplo 220: N-(1-etil-3-(2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-5-il)ciclopropanocarboxamida, XVI-5



5 **Síntesis del compuesto 220.2.** A una solución de compuesto **220.1** (0,5 g, 1,85 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1 ml), se añadió compuesto bispinacolato diboro (0,70 g, 2,2 mmol, 1,2 eq), dicloruro de bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio(II) (0,04 g, 0,05 mmol, 0,03 eq) y acetato de potasio (0,54 g, 5,52 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min y después se agitó a 120°C durante 5 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 20% en hexano como eluyente para obtener **220.2** puro (0,4 g, 68,09%). MS(ES): m/z 317,58 [M+H]⁺.

15 **Síntesis del compuesto 220.4.** A una solución de **220.3** (1,0 g, 0,50 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (10 ml) se añadió hidróxido de potasio (0,54 g, 0,75 mmol, 1,5 eq) y yodo (2,2 g, 0,75 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, a la mezcla de reacción se añadió solución de carbonato de sodio lentamente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y concentró a presión reducida para obtener **220.4** (1,3 g, 71,44%). MS(ES): m/z 280,53 [M+H]⁺.

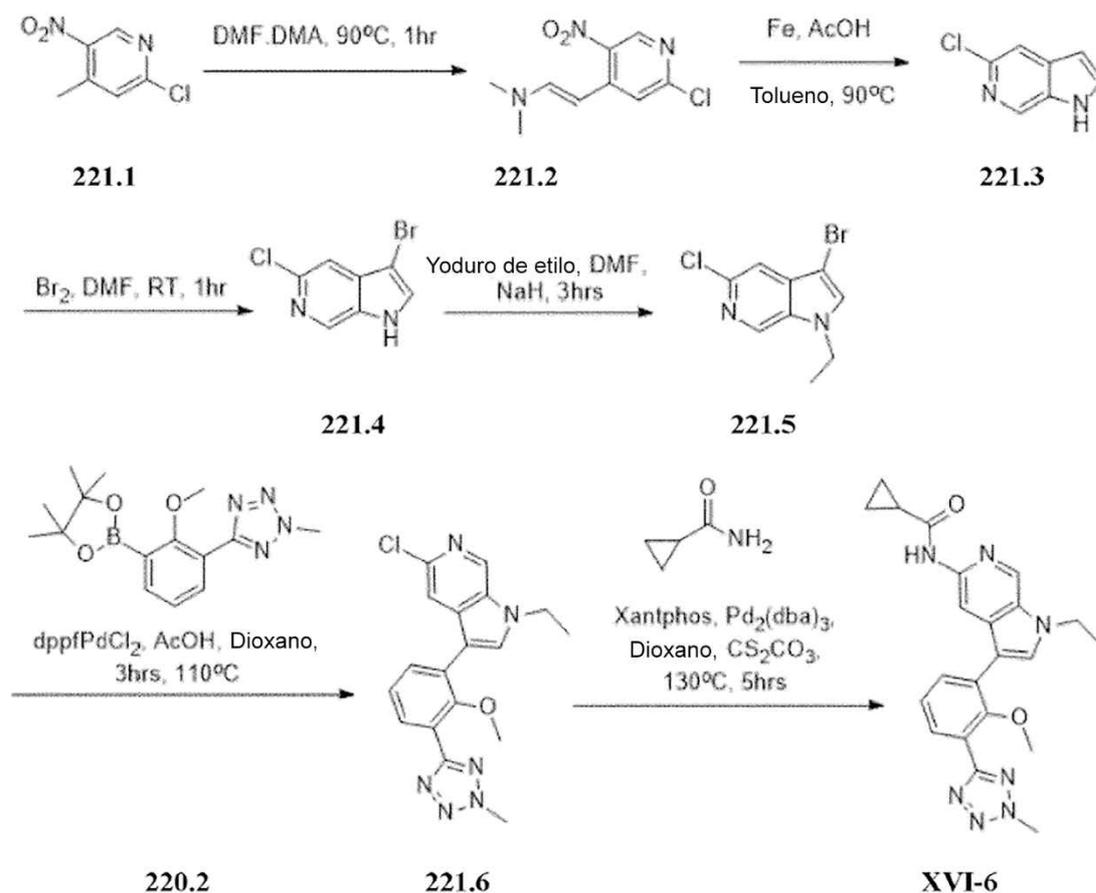
20 **Síntesis del compuesto 220.5.** A una solución de compuesto **220.5** (1,5 g, 5,30 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (15 ml) a 0°C , se añadió yoduro de etilo (0,32 g, 6,3 mmol, 1,2 eq). Después, se añadió hidruro de sodio (1,0 g, 7,9 mmol, 1,5 eq) en porciones a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10% en hexano como eluyente para obtener **220.5** puro (1,0 g, 60,58%). MS(ES): m/z 308,56 [M]⁺.

25

Síntesis del compuesto 220.6. A una solución de compuesto **220.5** (0,1 g, 0,32 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de tolueno (1,0 ml), etanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml), se añadió el compuesto **220.2** (0,12 g, 0,39 mmol, 1,2 eq). Después, se añadieron bicarbonato de sodio (0,08 g, 0,9 mmol, 3,0 eq) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,030 g, 0,032 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 60% en hexano como eluyente para obtener **220.6** puro (0,033 g, 27,44%). MS(ES): m/z 370,43 [M]⁺.

Síntesis de XVI-5. A una solución de compuesto **220.6** (0,150 g, 0,40 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se añadió ciclopropanocarboxamida (0,052 g, 0,60 mmol, 1,5 eq), carbonato de cesio (0,26 g, 0,81 mmol, 2,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,037 g, 0,040 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,047 g, 0,081 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 130°C durante 5 h con irradiación de microondas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 1,5% en diclorometano como eluyente para obtener **XVI-5** puro (0,030 g, 17,67%). MS(ES): m/z 419,48 [M+H]⁺, pureza por LCMS; 98,63%, pureza por HPLC: 96,58%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,77 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,78-7,76 (d, J=11,5Hz, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 2H), 4,45 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 1,99-1,96 (d, J=13,2Hz, 1H), 1,52-1,48 (m, 2H), 0,74 (s, 4H).

Ejemplo 221: N-(1-etil-3-(2-metoxi-3-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-5-il)ciclopropanocarboxamida, XVI-6



Síntesis del compuesto 221.2. A una solución de compuesto **221.1** (2 g, 11,62 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (10 ml), se añadió dimetilformamida dimetil acetal (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener **221.2** (1,2 g, 45,48%). MS(ES): m/z 228,15 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 221.3. A una solución de **221.2** (1,0 g, 4,4 mmol, 1,0 eq) en ácido acético (10 ml) se añadió polvo de hierro (1,2 g, 22,0 mmol, 5,0 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. Después de completar la reacción, a la mezcla de reacción se añadió solución de carbonato de sodio lentamente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se combinó, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna y el producto se eluyó en acetato de etilo al 30% en hexano para obtener **221.3** (0,65 g, 96,98%). MS(ES): m/z 153,47 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 221.4. A una solución de compuesto **221.3** (1,2 g, 7,7 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (5 ml), se añadió solución de bromo (1,2 g, 7,7 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua para obtener el precipitado que se filtró, lavó con agua y secó bien al vacío para obtener **221.4** (1,1 g, 60,42%). MS(ES): m/z 232,53 [M]⁺.

Síntesis del compuesto 221.5. A una solución de compuesto **221.4** (1,1 g, 7,2 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (20 ml) a 0°C, se añadió hidruro de sodio (0,5 ml, 10,8 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min. Después, se añadió yoduro de etilo (1,6 ml, 10,8 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se transfirió a agua para obtener el precipitado que se filtró, lavó con agua y secó bien al vacío para obtener **221.5** (0,9 g, 72,97%). MS(ES): m/z 260,37 [M]⁺.

Síntesis del compuesto 221.6. A una solución de compuesto **221.5** (0,5 g, 1,5 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de agua (2 ml), etanol (4 ml) y tolueno (4 ml), se añadió el compuesto **220.2** (0,63 ml, 2,0 mmol, 1,3 eq) y bicarbonato de sodio (0,3 g, 3,6 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 15 min. Después, se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,17 g, 0,15 mmol, 0,1 eq) y de nuevo se desgasificó durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 24 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se concentró, se transfirió a agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 55% en hexano para obtener **221.6** puro (0,15 g, 26,39%). MS(ES): m/z 369,43 [M]⁺.

Síntesis de XVI-6. A una solución de compuesto **221.6** (0,150 g, 0,40 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió ciclopropanocarboxamida (0,052 g, 0,61 mmol, 1,5 eq), carbonato de potasio (0,1 g, 1,92 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,058 g, 0,040 mmol, 0,1 eq) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,036 g, 0,080 mmol, 0,2 eq), de nuevo se desgasificó durante 5 min. La reacción se agitó a 130°C durante 5 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener material crudo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando metanol al 2% en diclorometano como eluyente para obtener **XVI-6** puro (0,050 g, 29,45%). MS(ES): m/z 418,48 [M+H]⁺, pureza por LCMS; 99,91%, pureza por HPLC: 100%, ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 10,58 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79-7,76 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,69-7,67 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,41-7,37 (t, J=15,6Hz, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,41-4,35 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,48-1,44 (t, J=14,4, 3H), 0,77-0,74 (m, 4H).

45 Ejemplo 222. Ensayo de unión al dominio JH2 de TYK2

Las constantes de unión para compuestos de la presente invención frente al dominio JH2 se determinaron mediante el siguiente protocolo para un ensayo KINOMEscan® (DiscoverX). Una proteína de fusión de una construcción de longitud parcial de TYK2 humana (dominio pseudoquinasa JH2) (aminoácidos G556 a D888 basado en la secuencia de referencia NP_003322.3) y el dominio de unión a ADN de NFκB se expresó en células HEK293 transitoriamente transfectadas. De estas células HEK293, se prepararon extractos en tampón de extracción M-PER (Pierce) en presencia de mezcla de inhibidores de proteasas completa (Roche) y conjunto II de mezcla de inhibidores de fosfatasa (Merck) según las instrucciones de los fabricantes. La proteína de fusión de TYK2 (dominio pseudoquinasa JH2) se marcó con una etiqueta de ADN bicatenario quimérico que contenía el sitio de unión de NFκB (5'-GGGAATTC-3') fusionado a un amplicón para lectura por qPCR, que se añadió directamente al extracto de expresión (la concentración final de la etiqueta de ADN en la reacción de unión es 0,1 nM).

Se trataron perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina (Dynal M280) con ligando de molécula pequeña biotinilado durante 30 minutos a temperatura ambiente para generar resinas de afinidad del ensayo de unión. Las perlas con ligando se bloquearon con exceso de biotina y se lavaron con tampón de bloqueo (SeaBlock (Pierce), BSA al 1%, Tween 20 al 0,05%, DTT 1 mM) para eliminar el ligando sin unir y para reducir la unión no específica.

La reacción de unión se montó combinando 16 µl de extracto de quinasa etiquetado con ADN, 3,8 µl de perlas de afinidad con ligando, y 0,18 µl de compuesto de prueba (PBS/Tween 20 al 0,05%/DTT 10 mM/BSA al 0,1%/ADN de esperma de salmón sonificado 2 µg/ml). Los extractos se usaron directamente en los ensayos de unión sin ninguna etapa de purificación de enzima a ≥10.000 veces de dilución de la solución madre total (concentración final de la

enzima etiquetada con ADN <0,1 nM). Los extractos se cargaron con etiqueta de ADN y se diluyeron en la reacción de unión en un proceso de dos etapas. Primero, los extractos se diluyeron 1:100 en tampón de unión 1x (PBS/Tween 20 al 0,05%/DTT 10 mM/BSA al 0,1%/ADN de esperma de salmón sonicado 2 µg/ml) que contenía etiqueta de ADN 10 nM. Se dejó que esta dilución se equilibrara a temperatura ambiente durante 15 minutos y entonces se diluyó posteriormente 1:100 en tampón de unión 1x. Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 111x en DMSO al 100%. Las K_d se determinaron usando una serie de dilución del compuesto 3 veces de 11 puntos con tres puntos de control de DMSO. Todos los compuestos para medidas de K_d se distribuyen por transferencia acústica (dispensación sin contacto) en DMSO al 100%. Los compuestos se diluyeron después directamente en los ensayos de modo que la concentración final de DMSO fue el 0,9%. Todas las reacciones se realizaron en placas de 384 pocillos de polipropileno. Cada una tenía un volumen final de 0,02 ml. Los ensayos se incubaron con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después las perlas se precipitaron y lavaron con tampón de lavado (PBS 1x, Tween 20 al 0,05%) para eliminar la quinasa desplazada y el compuesto de prueba. Las perlas lavadas se resuspendieron en tampón de elución (PBS 1x, Tween 20 al 0,05%, ligando de afinidad no biotinilado 0,5 µM) y se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La concentración de la quinasa en los eluatos se midió por qPCR. Las reacciones de qPCR se montaron añadiendo 2,5 µl de eluato de quinasa a 7,5 µl de mezcla maestra de qPCR que contenía cebadores de amplicón 0,15 µM y sonda de amplicón 0,15 µM. El protocolo de qPCR consistía en un inicio caliente de 10 minutos a 95°C, seguido por 35 ciclos de 95°C durante 15 segundos, 60°C durante 1 minuto.

Los compuestos de prueba se prepararon como soluciones madre 111x en DMSO al 100%. Las K_d se determinaron usando una serie de dilución del compuesto 3 veces de 11 puntos con tres puntos de control de DMSO. Todos los compuestos para medidas de K_d se distribuyen por transferencia acústica (dispensación sin contacto) en DMSO al 100%. Los compuestos se diluyeron después directamente en los ensayos de modo que la concentración final de DMSO fue el 0,9%. Las K_d se determinaron usando una concentración superior de compuesto de 30.000 nM. Las medidas de K_d se realizaron en duplicado.

Las constantes de unión (K_d) se calcularon con una curva de dosis y respuesta estándar usando la ecuación de Hill:

$$Respuesta = Fondo + \frac{(Señal-Fondo)}{\left(1 + \left(\frac{K_d^{Pendiente\ de\ Hill}}{Dosis^{Pendiente\ de\ Hill}}\right)\right)}$$

La pendiente de Hill se ajustó a -1. Las curvas se ajustaron usando ajuste de mínimos cuadrados no lineal con el algoritmo de Levenberg-Marquardt (Levenberg, K., A method for the solution of certain non-linear problems in least squares, *Q. Appl. Math.* **2**, 164-168 (1944)). En algunos casos

Los resultados del ensayo de unión a JH2 se describen en la tabla 4. Los compuestos descritos como "A" tienen una K_d menor de 100 pM. Los compuestos descritos como "B" tienen una K_d igual a o mayor de 100 pM y menor de 500 pM. Los compuestos descritos como "C" tienen una K_d igual a o mayor de 500 pM y menor de 1 nM. Los compuestos descritos como "D" tienen una K_d igual a o mayor de 1 nM y menor de 10 nM. Los compuestos descritos como "E" tienen una K_d igual a o mayor de 10 nM.

Tabla 4. Ensayo de unión a JH2

Compuesto	K _d JH2
I-1	A
I-2	B
I-3	B
I-4	B
I-5	E
I-6	E
I-7	D
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	E
I-12	A
I-13	A
I-14	B
I-15	B
I-16	B
I-17	A
I-18	B
I-19	D
I-20	B
I-21	B
I-22	C
I-23	E
I-24	B
I-25	B
I-27	E
I-28	D
I-29	B
I-30	E
I-31	A
I-32	E
I-33	E
I-34	E
I-35	E
I-36	E
I-37	E
I-38	E
I-39	E
I-40	E
I-41	E
I-42	E
I-43	E
I-44	D
I-45	D

I-46	C
I-47	E
I-48	C
I-49	C
I-50	D
I-51	E
I-52	D
I-53	B
I-54	C
I-55	C
I-56	C
I-57	A
I-58	E
I-59	B
I-60	B
I-61	D
I-62	A
I-63	B
I-64	A
I-65	B
I-66	C
I-67	D
I-68	B
I-69	D
I-70	B
I-71	C
I-72	D
I-73	D
I-74	B
I-75	B
I-76	D
I-77	D
I-78	D
I-79	D
I-80	D
I-81	B
I-82	B
I-83	D
I-84	D
I-85	C
I-86	D
I-87	D
I-88	D
I-89	D
I-90	E

I-91	D
I-92	B
I-93	D
I-94	D
I-95	D
I-96	B
I-97	C
I-98	C
I-99	C
I-100	A
I-101	D
I-102	E
I-103	E
I-104	E
I-105	D
I-106	D
I-107	B
I-108	B
I-109	B
I-110	D
I-111	B
I-112	A
I-113	B
I-114	D
I-115	D
I-116	E
I-117	E
I-118	E
I-119	D
I-120	D
I-121	C
I-122	B
I-123	B
I-124	D
I-125	E
I-126	E
I-127	E
I-128	B
I-129	B
I-130	B
I-131	B
I-132	B
I-133	B
I-134	B
I-135	D

I-136	D
I-137	C
I-138	C
I-139	B
I-140	D
I-141	D
I-142	B
I-143	B
I-144	B
I-145	B
I-146	E
I-147	E
I-148	E
I-149	E
I-151	E
I-152	C
I-155	C
I-156	E
I-157	C
I-158	E
I-182	B
I-190	C
I-191	E
I-198	B
I-199	B
I-201	A
I-203	C
I-206	C
I-207	D
I-208	C
I-209	C
I-210	B
I-211	C
I-212	E
I-213	B
I-214	B
I-215	B
I-216	B
I-217	A
I-218	A
I-219	B
I-220	B
I-221	B
I-222	D
I-223	D

I-225	A
I-226	B
I-227	A
I-228	B
I-229	A
I-230	C
I-231	D
I-232	A
I-234	B
I-235	B
I-236	E
I-237	D
I-238	B
I-239	B
I-240	B
I-241	E

5 Los resultados del ensayo de unión a JH2 se describen en la **tabla 5**, a continuación. Los compuestos designados como "A" tienen una K_d entre 100 pM y 1 nM. Los compuestos designados como "B" tienen una K_d entre 1 nM y 10 nM. Los compuestos designados como "C" tienen una K_d entre 10 nM y 100 nM. Los compuestos designados como "D" tienen una K_d mayor de 100 nM.

Tabla 5. Resultados del ensayo de unión al dominio JH2 de Tyk2

Compuesto	K_d JH2
VIII-1	B
VIII-2	C
VIII-3	D
VIII-4	B
VIII-5	B
VIII-6	C
VIII-7	B
VIII-8	D
VIII-9	D
VIII-10	D
VIII-11	C

VIII-12	A
VIII-13	A
VIII-14	A
VIII-15	B
VIII-16	A
VIII-17	A
XVI-1	C
XVI-2	D
XVI-3	D
XVI-4	A
XVI-5	C
XVI-6	C

Los resultados del ensayo de unión al dominio JH2 de Tyk2 indican que los compuestos **XVI-1** y **XVI-3** tienen una K_d entre 7-10 μ M, y los compuestos **XVI-2** y **XVI-4** hasta **XVI-6** tienen una K_d entre 10-185 nM.

5

Ejemplo 223. Ensayo quinasa radioactivo de Tyk2 & JAK2

Se prepara el sustrato péptido, [KKSRGDYMTMQIG], (20 μ M) en tampón de reacción (Hepes 20 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02%, BSA 0,02 mg/ml, Na₃PO₄ 0,1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1%. Se añade la quinasa TYK2 (Invitrogen), seguido por los compuestos en DMSO. Se añade 33ATP para iniciar la reacción en ATP a 10 μ M. La reacción de quinasa se incuba durante 120 min a temperatura ambiente y las reacciones se echan en papel de intercambio iónico P81 (Whatman #3698-915), y después se lava extensamente en ácido fosfórico al 0,75%, antes de leer las cuentas de radioactividad. Para el ensayo quinasa de JAK2 (Invitrogen) se usa el sustrato péptido poli[Glu:Tyr] (4:1), 0,2 mg/ml, en la reacción llevada a cabo igual que para TYK2.

10

15

Los resultados del ensayo quinasa activa indican que los compuestos **I-1** y **I-2** no tienen actividad inhibitora detectable frente a la función quinasa de JH1 de TYK2.

20

Los resultados del ensayo de quinasa activa indican que los compuestos **VIII-1**, **VIII-2**, **VIII-3** y **VIII-4** no tienen actividad inhibitora detectable frente a la función quinasa de JH1 de TYK2 o JAK2.

Ejemplo 224. Ensayo Caliper de Tyk2 & JAK2

La máquina de Caliper emplea un ensayo de movilidad fuera de chip para detectar sustratos péptidos fosforilados de ensayos quinasa, usando tecnología de microfluidos. Los ensayos se llevan a cabo a una concentración de ATP equivalente a la K_m de ATP y a ATP 1 mM. Los compuestos se diluyen en serie en DMSO después se diluyen adicionalmente en tampón de ensayo (HEPES 25 mM pH 7,5, Brij-35 al 0,01%, Triton al 0,01%, EGTA 0,5 mM). Se añadieron 5 μ l de compuesto diluido en los pocillos primero, después se añadieron 10 μ l de mezcla de enzima a los pocillos, seguido por 10 μ l de mezcla de sustratos (péptido y ATP en MgCl₂ 10 mM) para empezar la reacción. La reacción se incubó a 28°C durante 25 min y después se añadieron 25 μ l de tampón de parada (HEPES 100 mM, Brij-35 al 0,015%, EDTA 50 mM), seguido por lectura con Caliper. JAK2 a una concentración final de 1 nM y TYK2 a 9,75 nM son de Carna, y los sustratos usados con ATP a 20 y 16 μ M, respectivamente. El ensayo de JAK2 usa el péptido 22 y TYK2 usa péptido 30 (Caliper), cada uno a 3 μ M.

25

30

Ejemplo 225. pSTAT4 inducida por IL-12 en CMSP humanas

Se aíslan CMSP humanas de capa leucocítica y se almacenan congeladas para ensayos según se necesiten. Las células para el ensayo se descongelan y resuspenden en medio completo que contiene suero, después las células se diluyen a 1,67 E6 células/ml de modo que 120 μ l por pocillo son 200.000 células. Se añaden 15 μ l de compuesto o DMSO al pocillo a las concentraciones deseadas y se incuba 1 h a 37°C. Se añaden 15 μ l de estímulo (concentración final de IL-12 1,7 ng/ml) durante 30 minutos antes del análisis de pSTAT4 y STAT4 total usando lisados celulares preparados y analizados por reactivos MSD según el protocolo del fabricante. La concentración final de DMSO de compuesto en el ensayo es el 0,1%.

40

Los resultados del ensayo de pSTAT4 inducida por IL-12 en CMSP humanas indican que cada uno de los compuestos VIII-1 a VIII-7 inhibieron la producción de pSTAT4 con una CI_{50} de entre 100 nM y 10 μ M.

Ejemplo 226. pSTAT5 inducida por GM-CSF en CMSP humanas

Las células se preparan para análisis como en el procedimiento anterior y se añaden 15 μ l de GM-CSF (concentración final 5 ng/ml) durante 20 minutos antes del análisis de pSTAT5 y STAT5 total usando lisados celulares preparados y analizados por reactivos MSD según el protocolo del fabricante. La concentración final de DMSO de compuesto en el ensayo es el 0,1%.

Los resultados del ensayo de pSTAT4 inducida por GM-CSF en CMSP humanas indican que el compuesto VIII-1 inhibe la producción de pSTAT5 con una CI_{50} de más de 50 μ M.

Ejemplo 227. Estudios de IFN γ inducido por IL-12 en ratón ex vivo

Se da a ratones C57/BL6 una única dosis oral de vehículo o diferentes dosis de compuesto a un volumen de 10 ml/kg. De 30 minutos a 1 hora después de la dosis, los animales se sacrifican y se recogió sangre a través de la vena cava en tubos de recogida de sangre con heparina sódica y se invirtieron varias veces. La sangre se plaquea después en placas recubiertas con anti-CD3 y se estimula con 2 ng/ml de IL-12 de ratón en medio RPMI durante 24 horas a 37°C en incubador humidificado con CO₂ al 5%. Al final de la incubación, la sangre se centrifuga a 260g durante 5 minutos para recoger el sobrenadante. La concentración de IFN γ en el sobrenadante se determina con el kit MSD de IFN γ de ratón según las instrucciones del fabricante (Meso Scale Discovery). En el momento de la recogida de sangre, se recoge plasma para análisis del nivel de fármaco por LC-MS/MS.

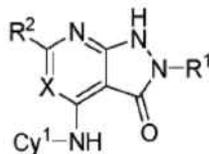
Ejemplo 228. Ensayo de proliferación celular de T-LLA

Se cultivan las líneas celulares de T-LLA KOPT-K1, HPB-ALL, DND-41, PEER y CCRF-CEM en medio RPMI-1640 con suero bovino fetal al 10% y penicilina/estreptomicina. Las células se siembran en triplicado a 1×10^4 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Las líneas celulares de T-LLA DU.528, LOUCY, y SUP-T13 se cultivan en el mismo medio y se siembran a una densidad de $1,5 \times 10^4$ células por pocillo. Las células se tratan con DMSO o diferentes concentraciones de cada compuesto de la invención. Se evalúa la viabilidad celular a las 72 horas de exposición al fármaco por el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega). Se añade el reactivo de CellTiter-Glo al pocillo y se incuba durante 10 minutos. La luminiscencia se mide posteriormente usando un lector de luminiscencia de placas de 96 pocillos. La viabilidad celular se calcula usando las muestras tratadas con DMSO como el 100%. El valor de CI_{50} se calcula por regresión no lineal usando el software GraphPad Prism.

Mientras que hemos descrito un número de formas de realización de esta invención, es aparente que nuestros ejemplos básicos se pueden alterar para proporcionar otras formas de realización que utilicen los compuestos y compuestos para uso de esta invención. Por tanto, se apreciará que el ámbito de esta invención se va a definir por las reivindicaciones adjuntas más que por las formas de realización específicas que se han presentado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula **Ia**:

**Ia**

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

X es N o C(R³);

R¹ es R, R^D, o -OR;

10 R² es H, R^C, -N(R)C(O)Cy², -N(R)Cy², -N(R)S(O)₂Cy², -OCy², -SCy², o Cy²;

R³ es H, halógeno, o alifático de C₁₋₆; o

R² y R³ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con m casos de R⁴;

15 cada uno de Cy¹ y Cy² es independientemente fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy¹ está sustituido con n casos de R⁵; y en el que Cy² está sustituido con p casos de R⁶;

25 cada caso de R⁴, R⁵, y R⁶, es independientemente R^A o R^B, y está sustituido por q casos de R^C; cada caso de R^A es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -OR^D, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, o -N(R)S(O)₂R;

30 cada caso de R^B es independientemente alifático de C₁₋₆; fenilo; un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico monocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

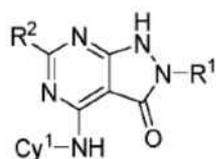
35 cada caso de R^C es independientemente oxo, halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -S(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, o -N(R)S(O)₂R o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

40 R^D es un grupo alifático de C₁₋₄ en donde uno o más hidrógenos están sustituidos por deuterio; cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático de C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

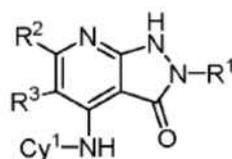
45 dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo de 4-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y

50 cada uno de m, n, p y q es independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula **II-a** o **II-b**:



II-a



II-b

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula **III-a** o **III-b**:



III-a

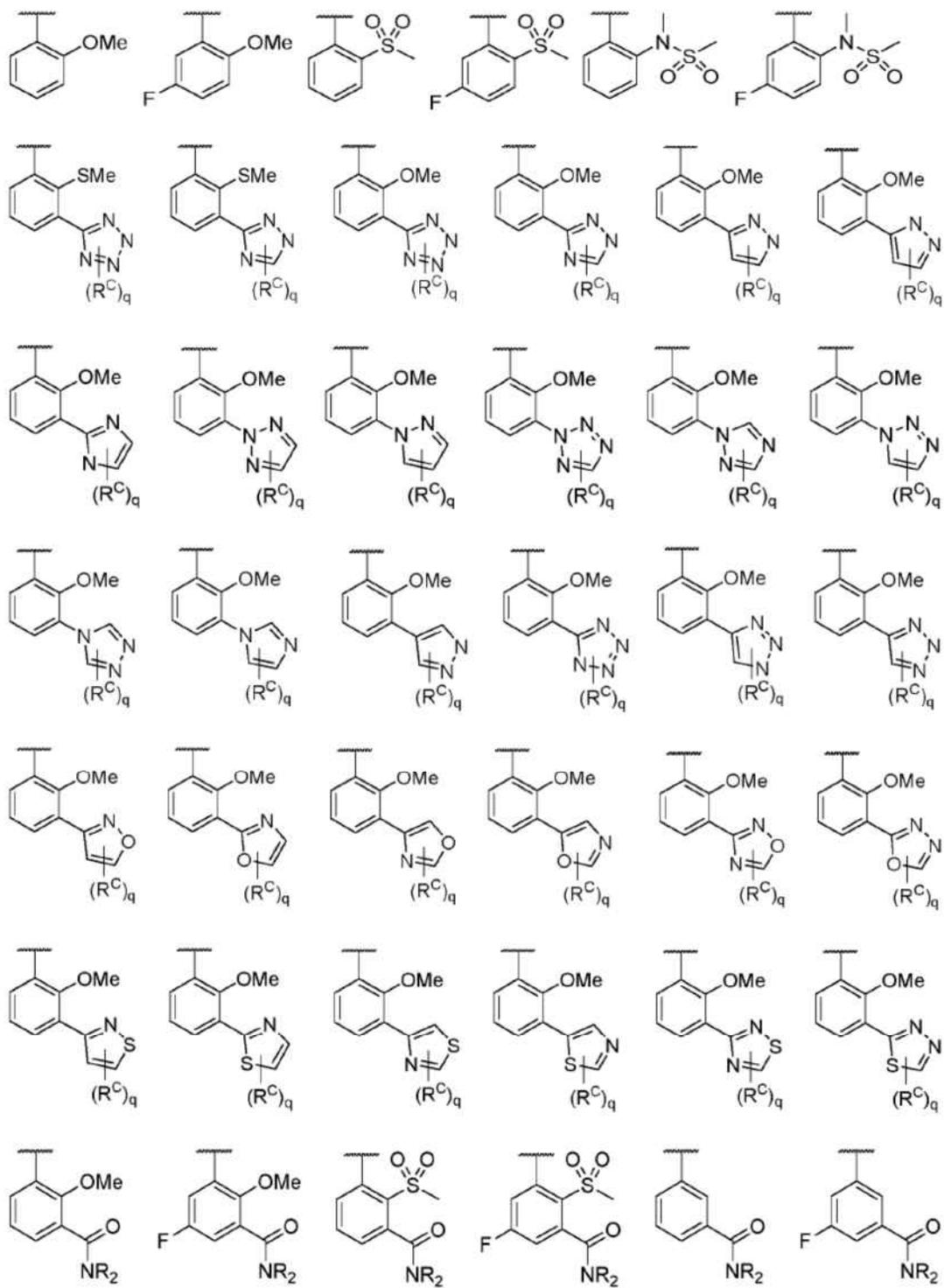


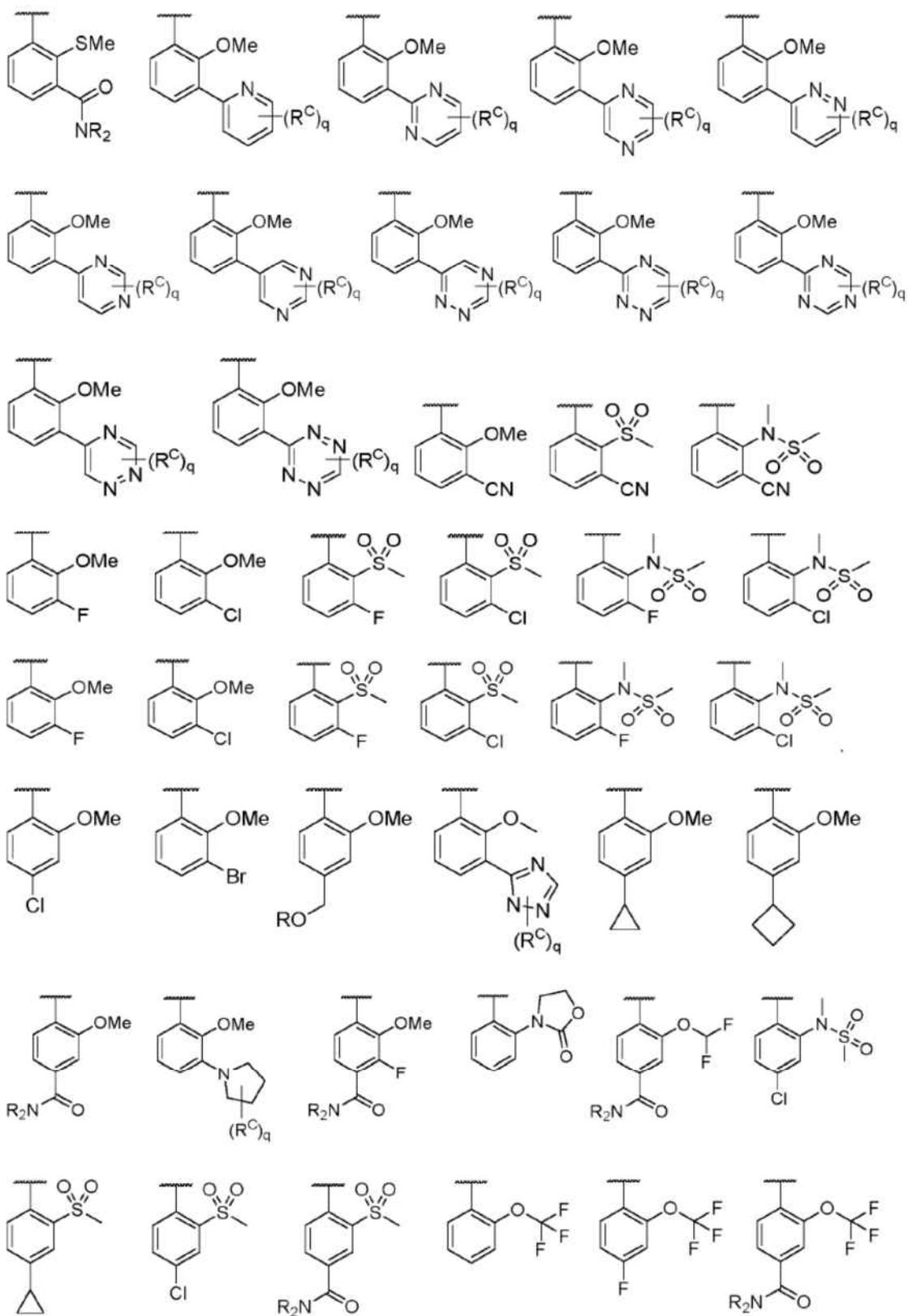
III-b

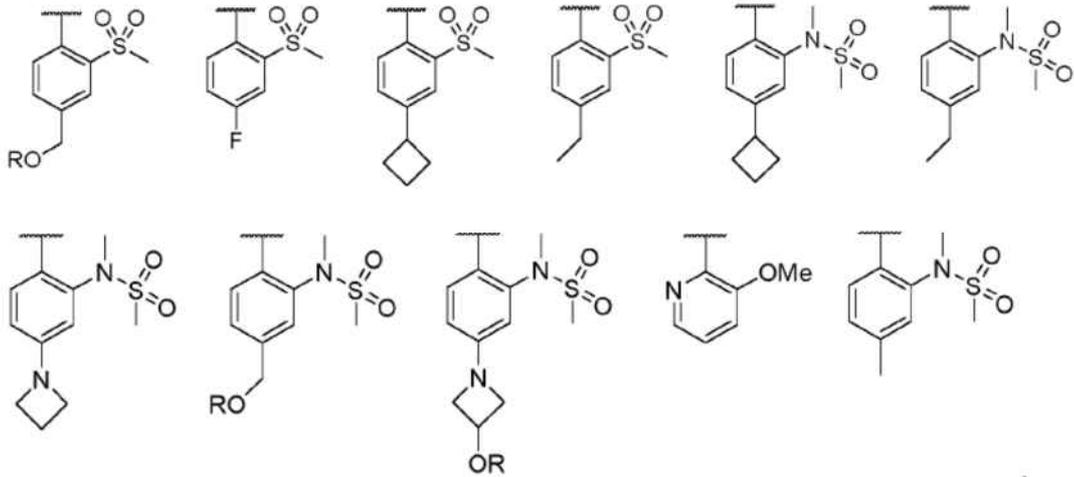
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10

4. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde $Cy^1(R^5)_n$ tomados juntos es uno de los siguientes:

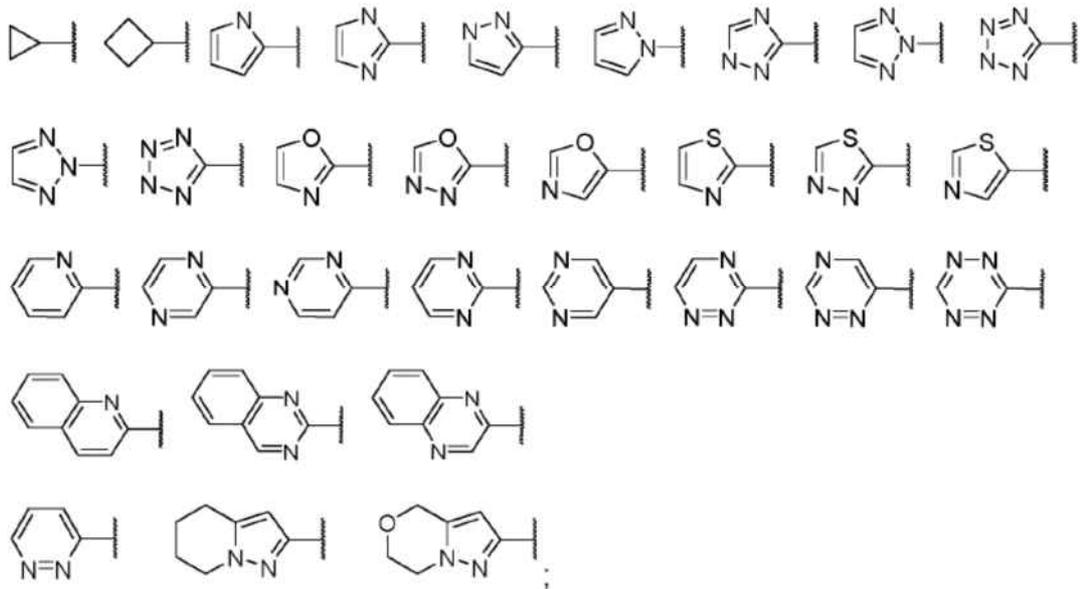






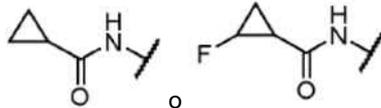
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde

5 (I) Cy² se selecciona de los siguientes:



cada uno de los cuales está sustituido por p casos de R⁶; y/o:

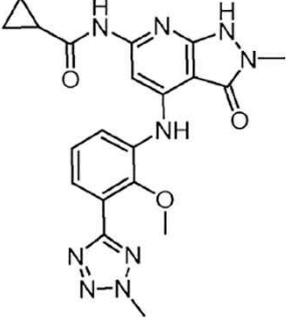
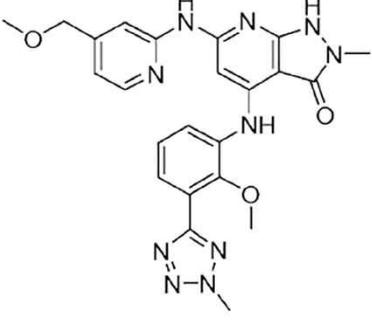
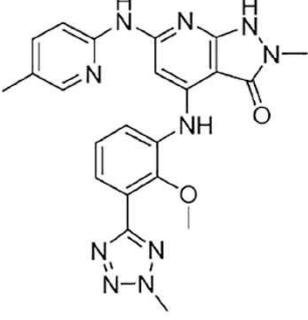
(II) R² es -N(H)Cy² o -N(H)C(O)Cy²; y/o:

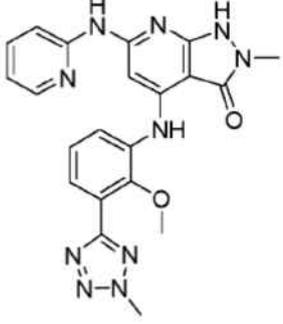
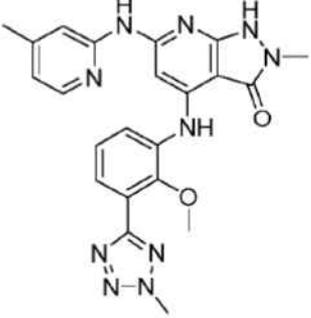
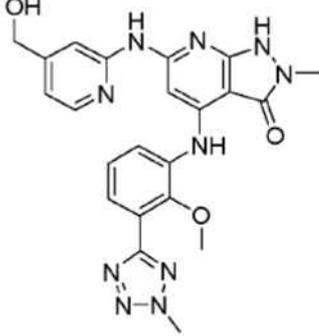
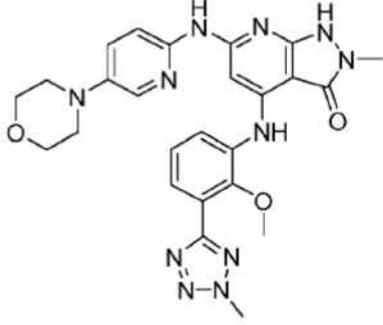


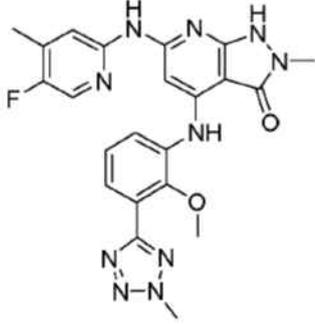
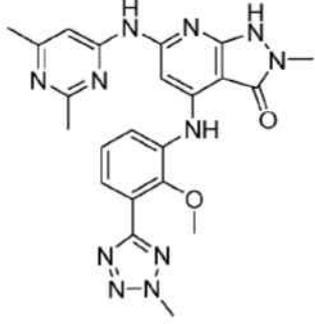
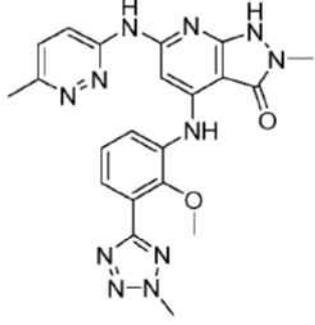
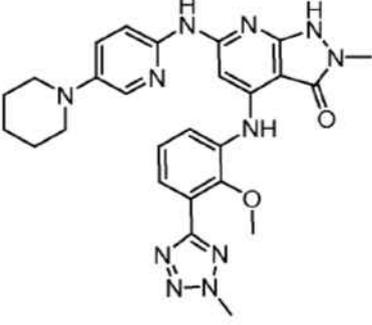
10 (III) R² es ; y/o:

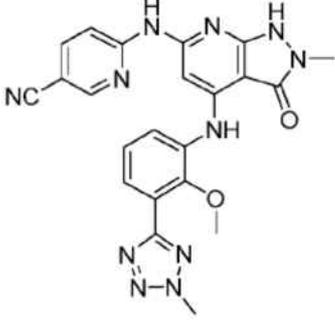
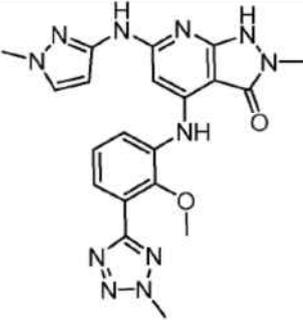
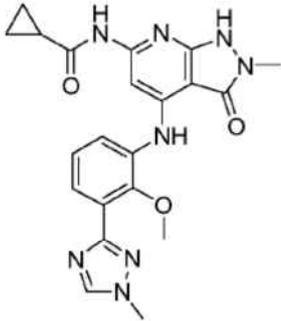
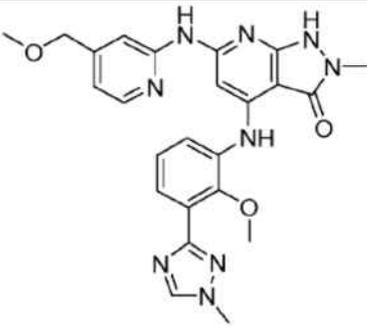
(IV) en donde R³ es H.

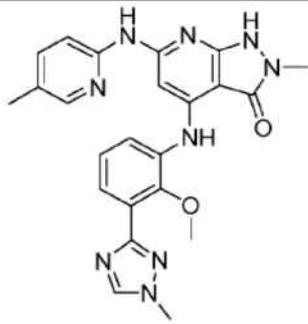
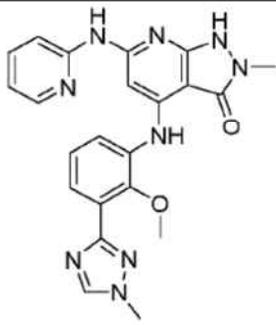
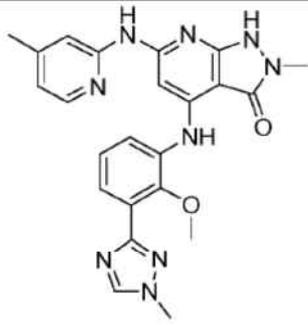
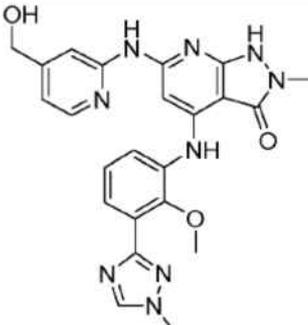
6. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente tabla

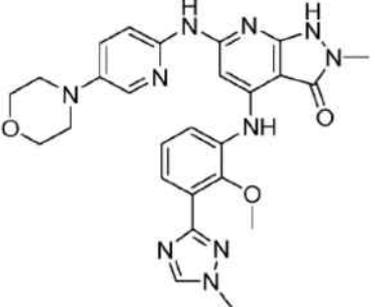
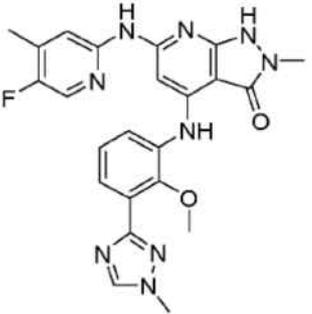
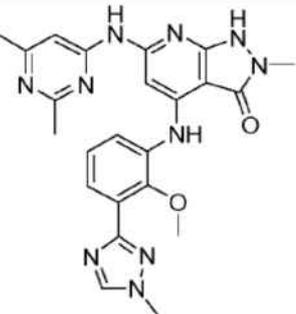
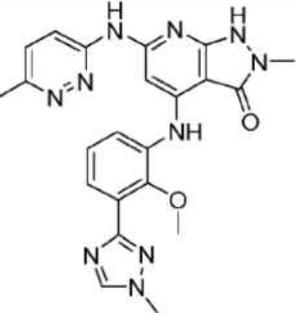
Compuesto	Estructura
I-1	
I-2	
I-3	

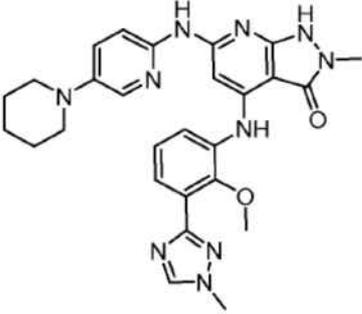
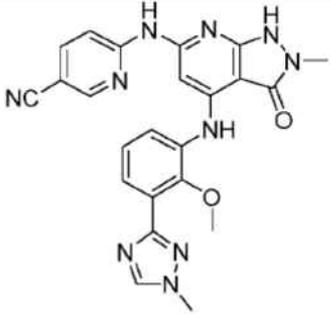
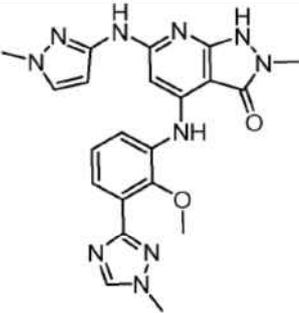
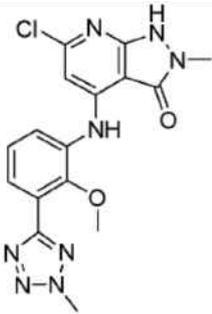
I-4	
I-5	
I-6	
I-7	

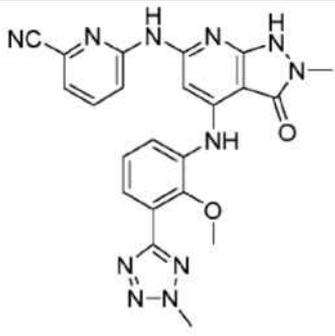
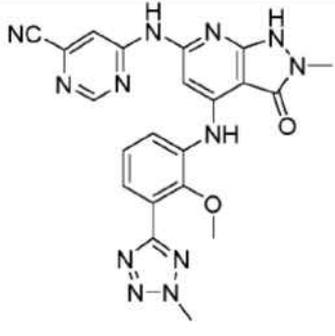
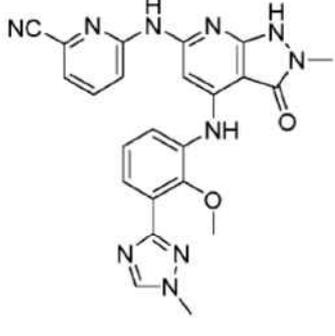
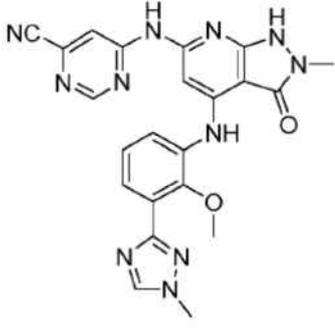
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	

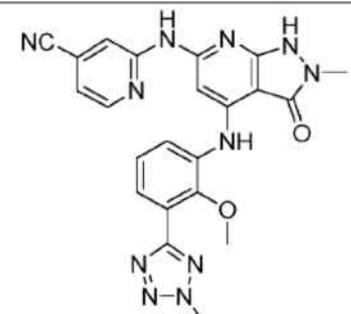
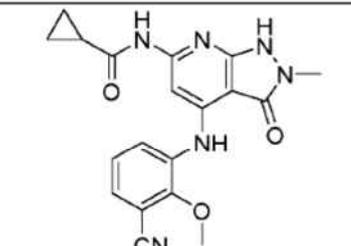
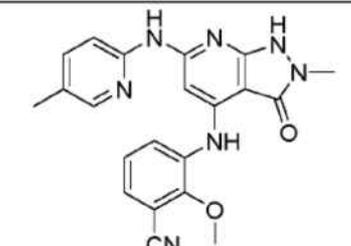
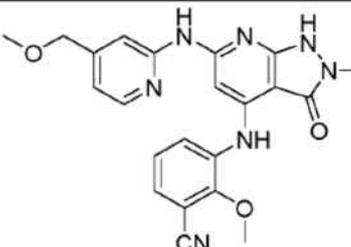
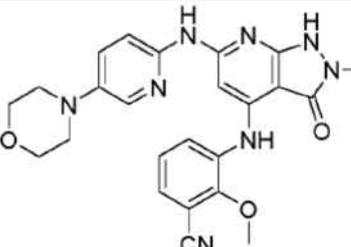
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	

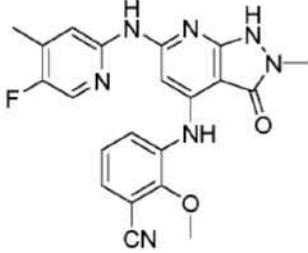
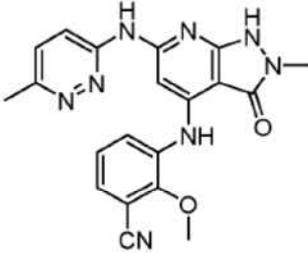
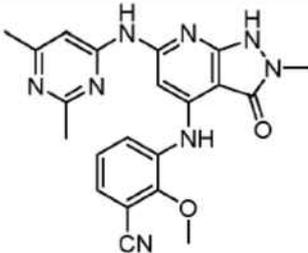
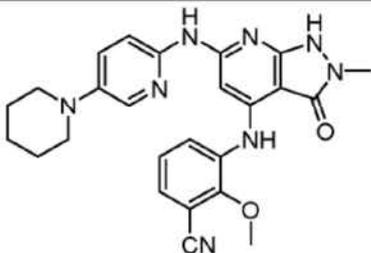
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	

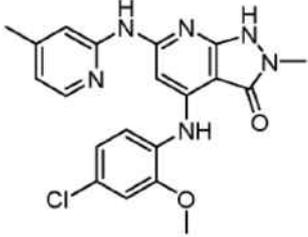
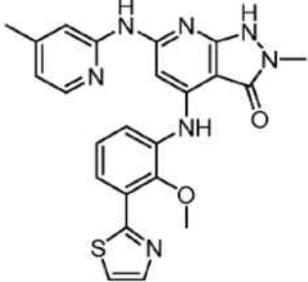
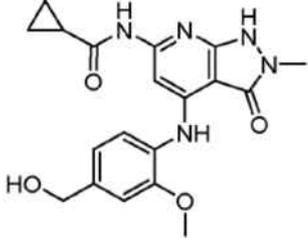
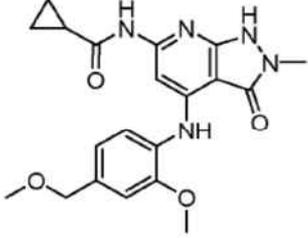
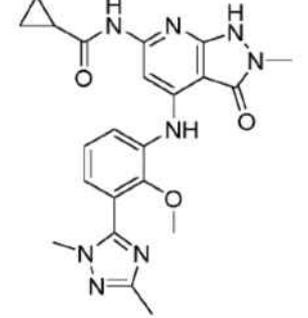
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	

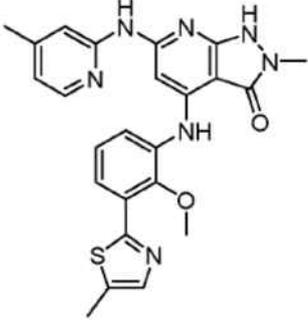
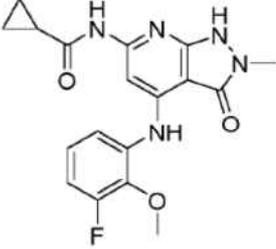
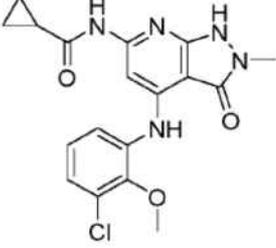
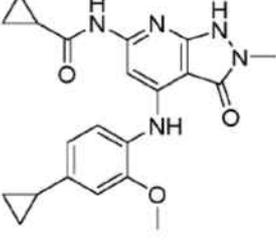
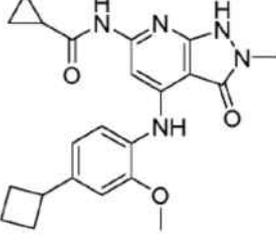
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	

<p>I-28</p>	
<p>I-29</p>	
<p>I-30</p>	
<p>I-31</p>	

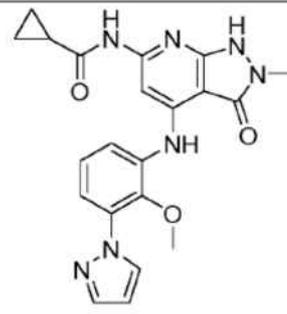
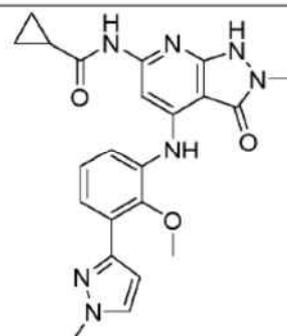
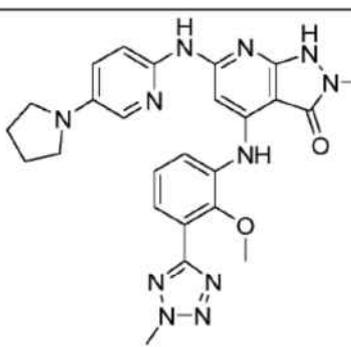
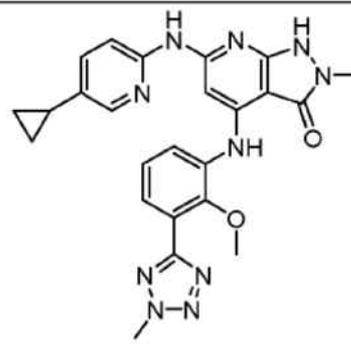
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

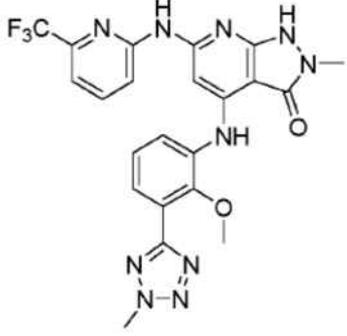
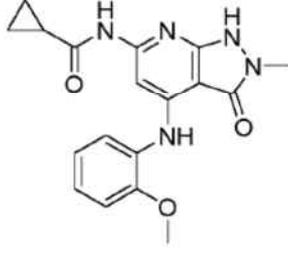
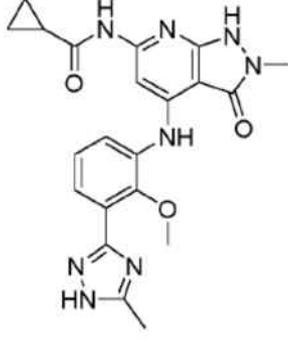
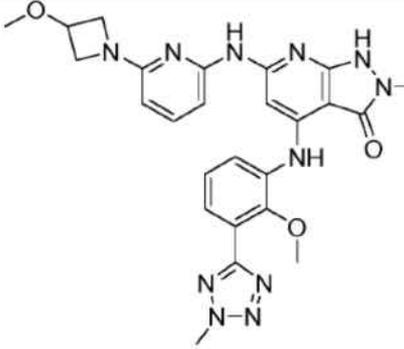
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	

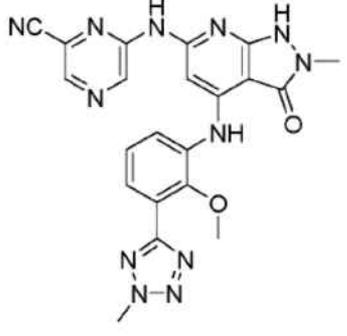
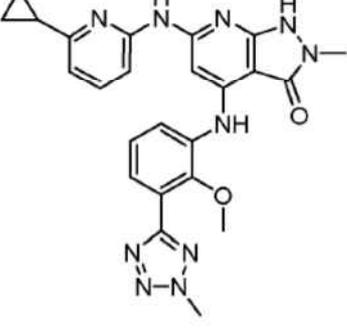
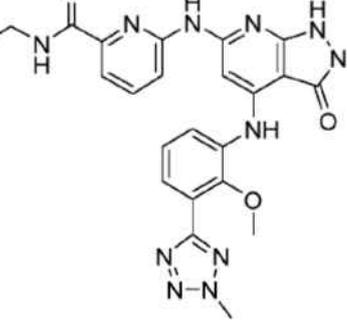
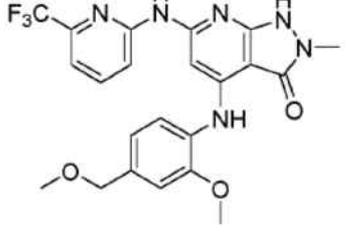
I-42	
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	

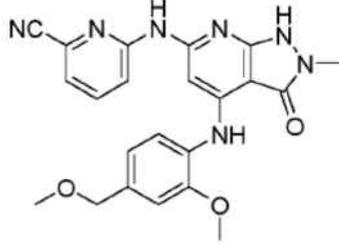
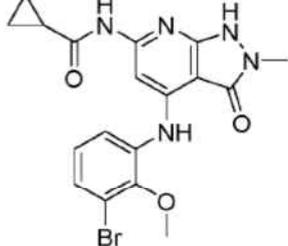
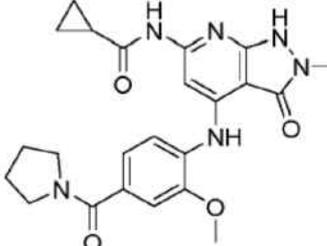
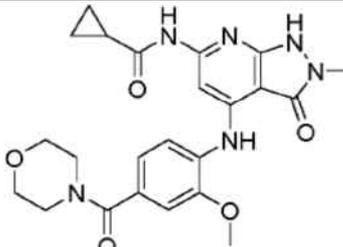
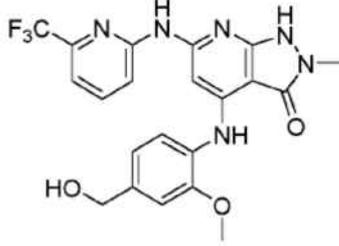
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	
I-51	

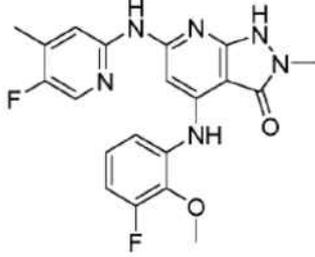
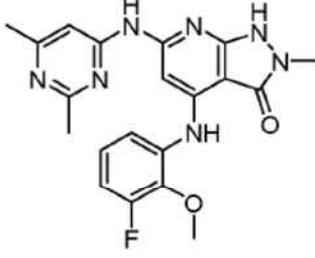
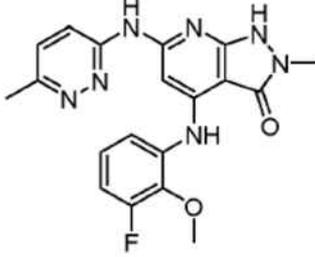
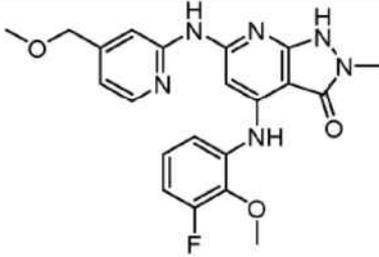
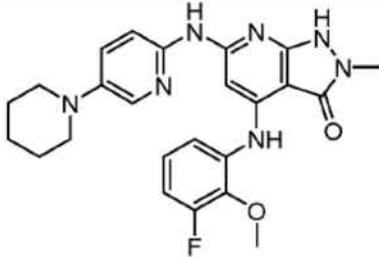
<p>I-52</p>	
<p>I-53</p>	
<p>I-54</p>	
<p>I-55</p>	

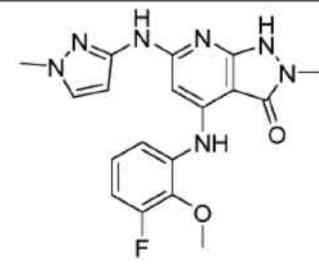
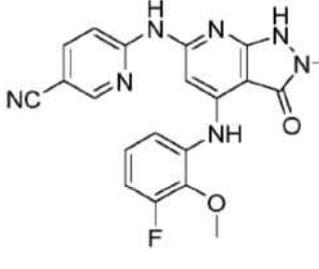
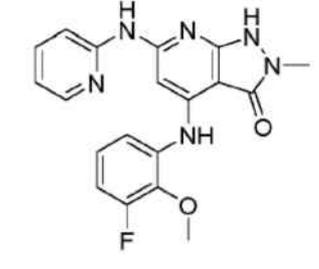
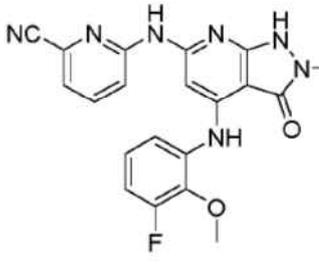
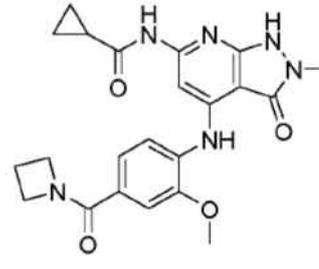
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	

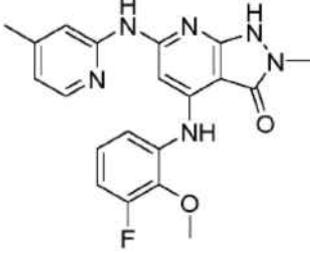
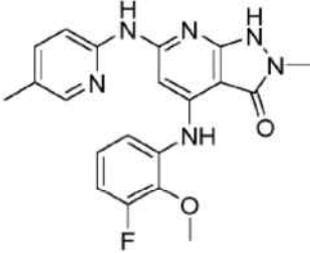
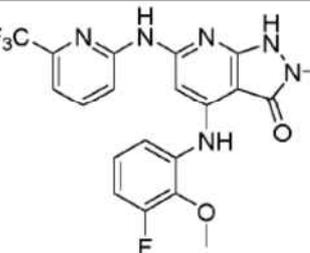
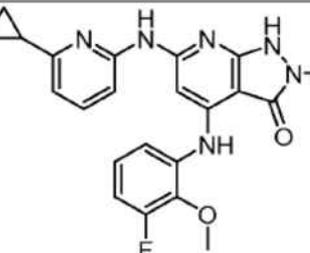
I-60	
I-61	
I-62	
I-63	

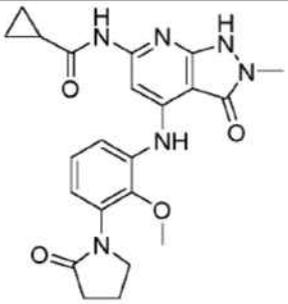
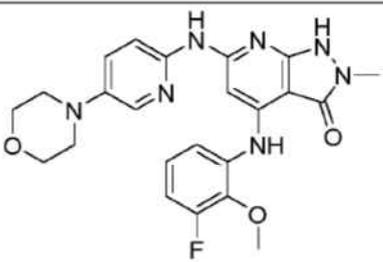
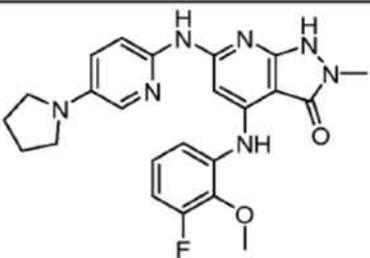
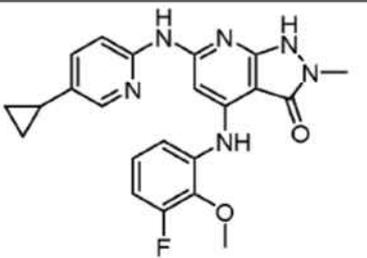
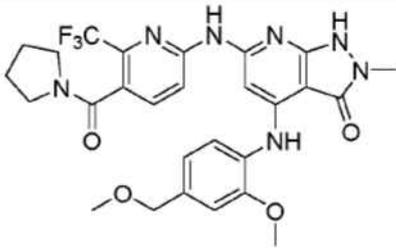
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	

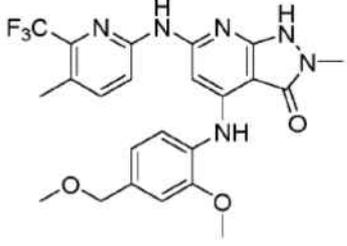
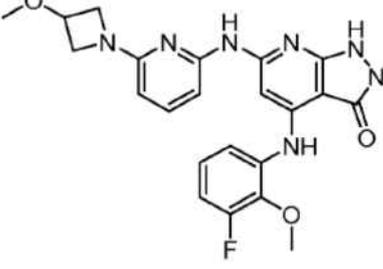
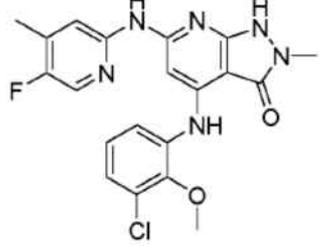
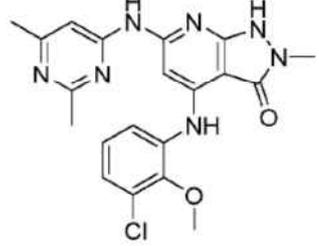
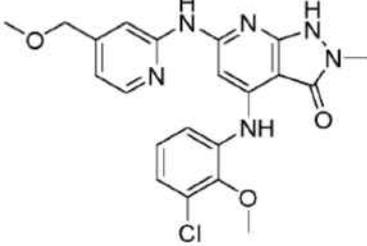
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	
I-72	

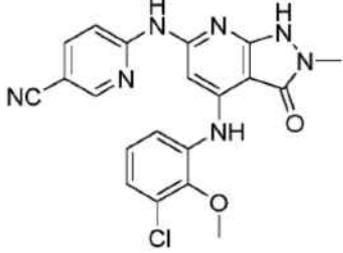
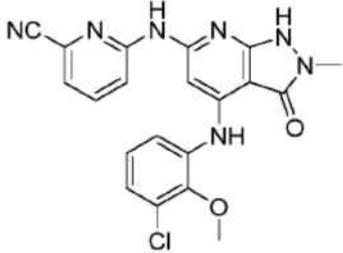
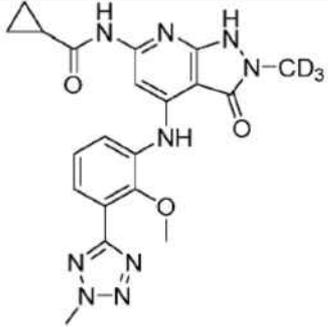
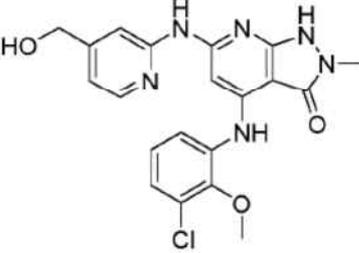
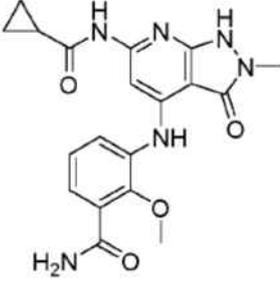
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	

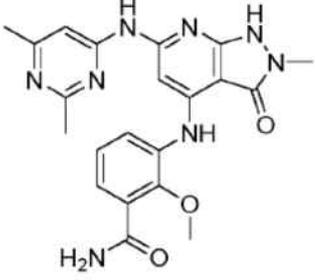
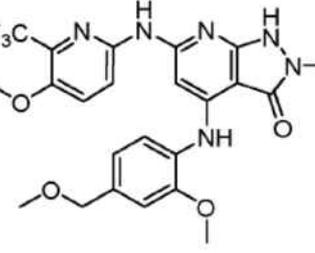
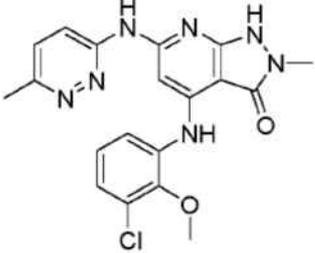
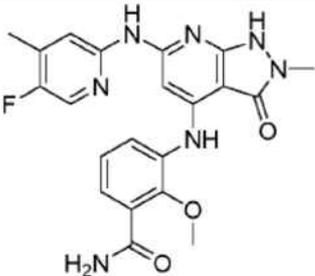
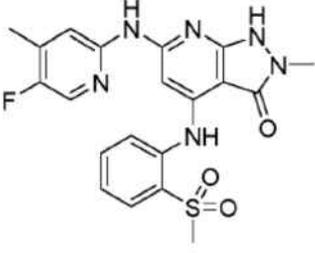
I-78	
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	

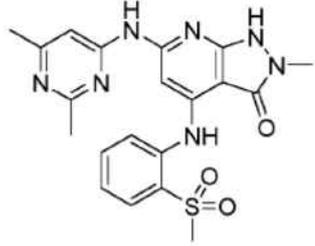
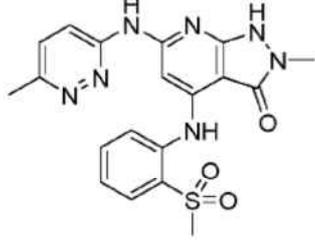
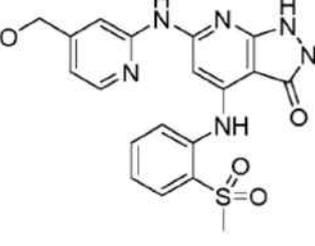
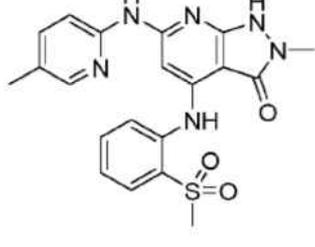
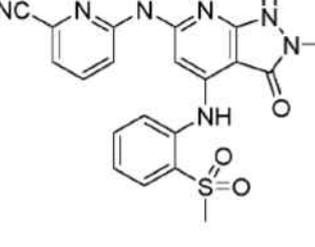
I-83	
I-84	
I-85	
I-86	
I-87	

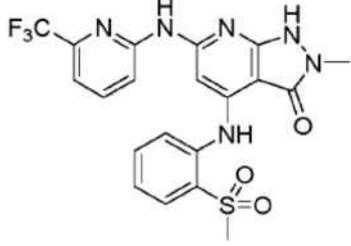
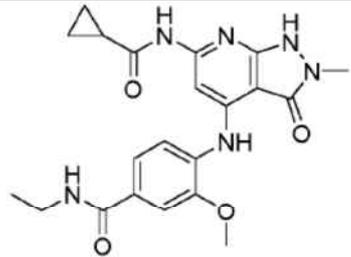
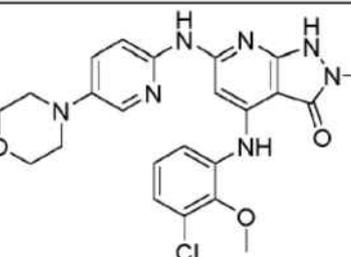
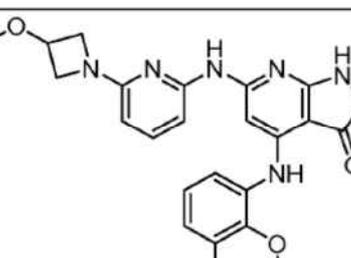
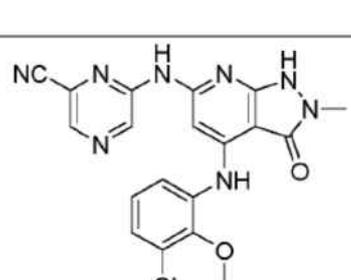
I-88	
I-89	
I-90	
I-91	
I-92	

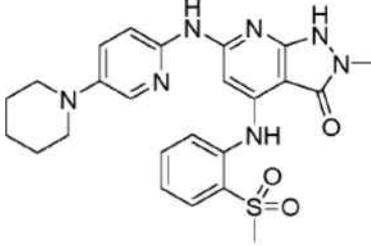
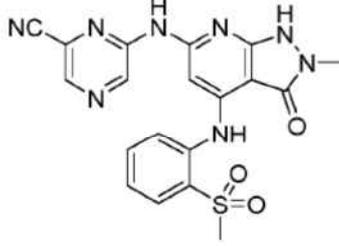
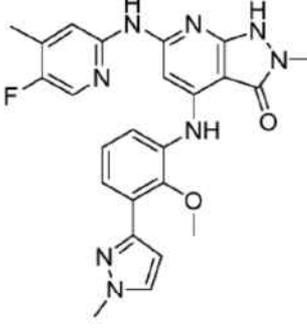
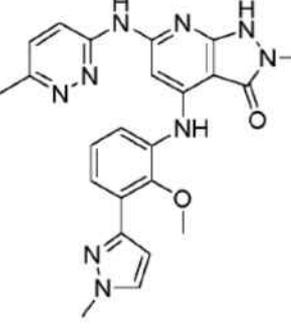
I-93	
I-94	
I-95	
I-96	
I-97	

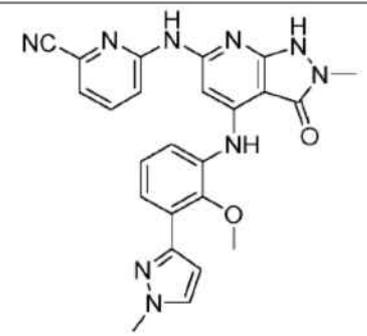
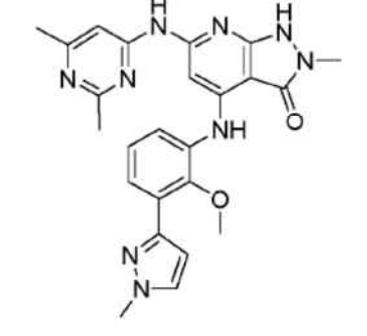
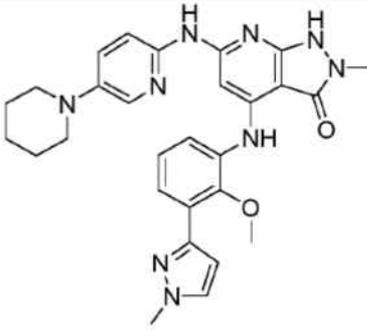
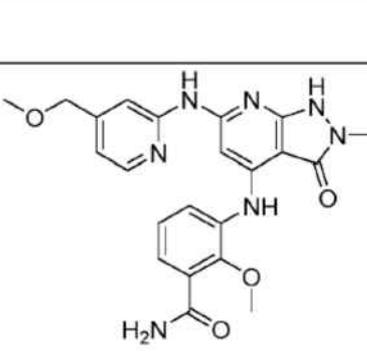
I-98	
I-99	
I-100	
I-101	
I-102	

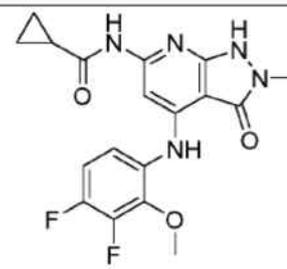
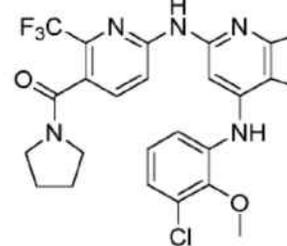
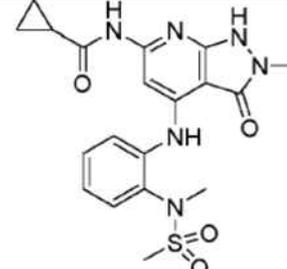
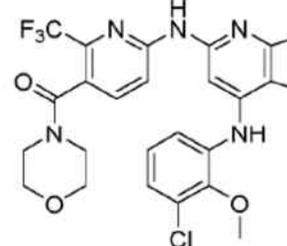
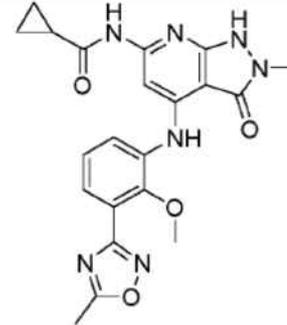
I-103	
I-104	
I-105	
I-106	
I-107	

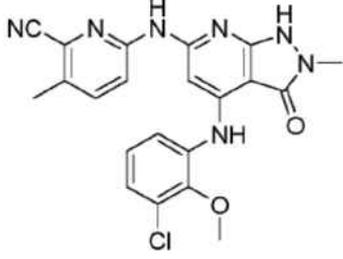
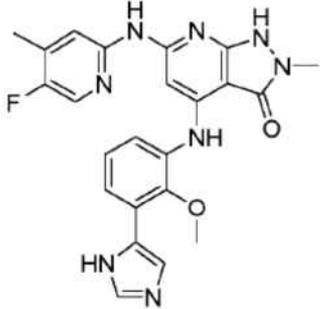
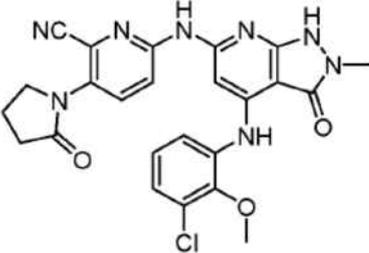
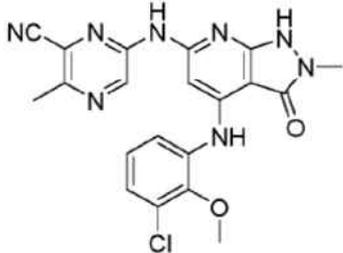
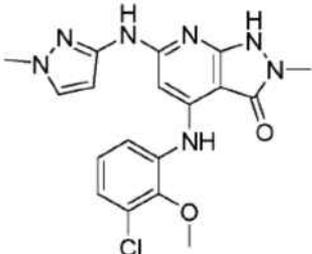
I-108	
I-109	
I-110	
I-111	
I-112	

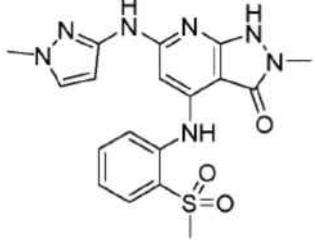
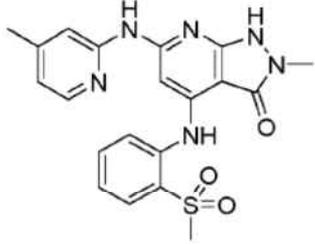
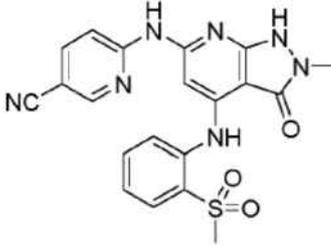
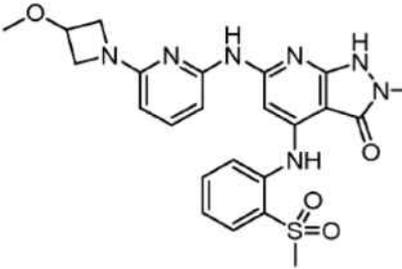
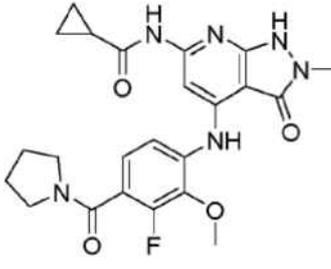
I-113	
I-114	
I-115	
I-116	
I-117	

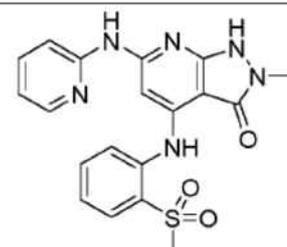
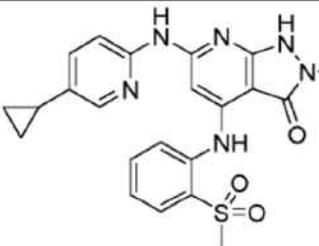
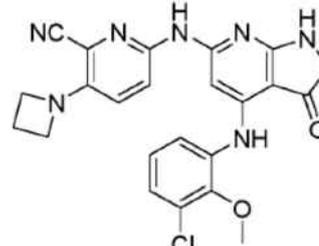
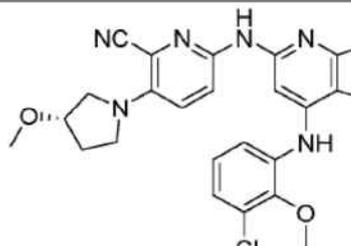
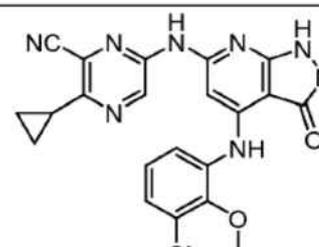
I-118	
I-119	
I-120	
I-121	

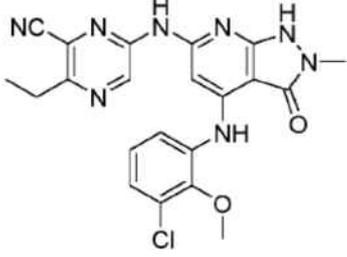
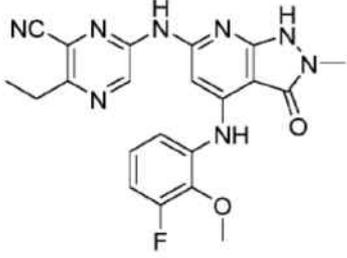
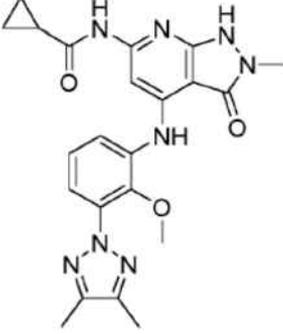
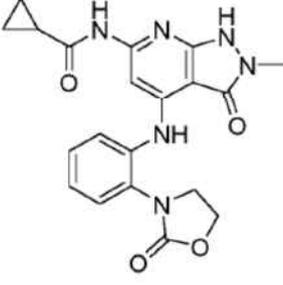
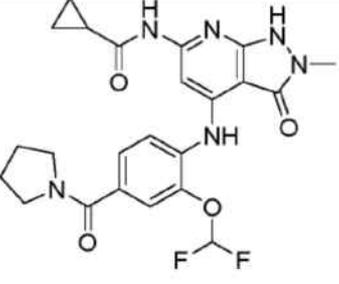
I-122	
I-123	
I-124	
I-126	

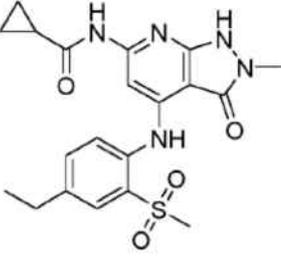
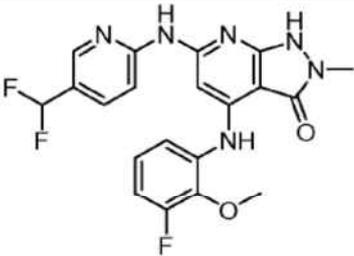
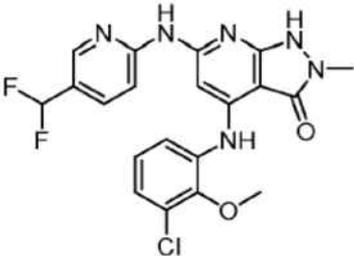
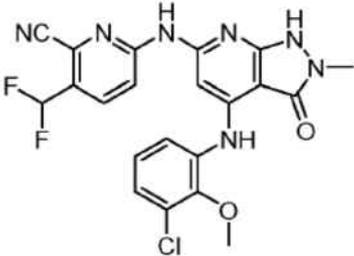
I-127	
I-128	
I-129	
I-130	
I-131	

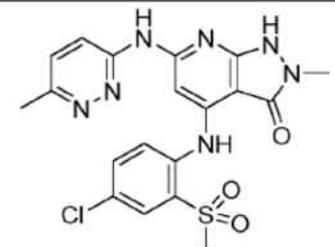
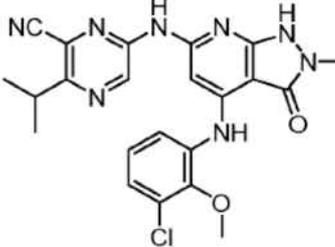
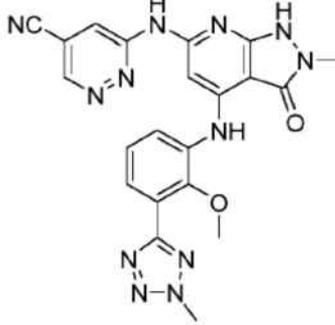
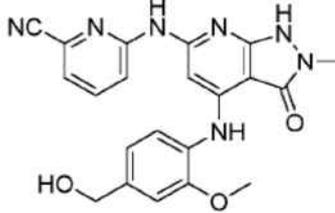
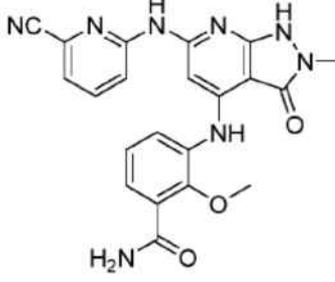
I-132	
I-133	
I-134	
I-135	
I-136	

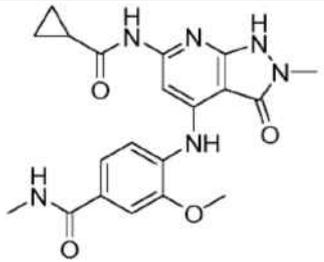
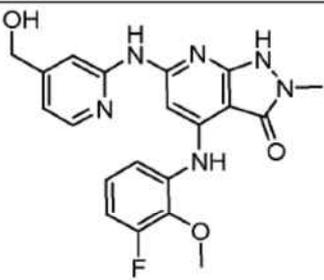
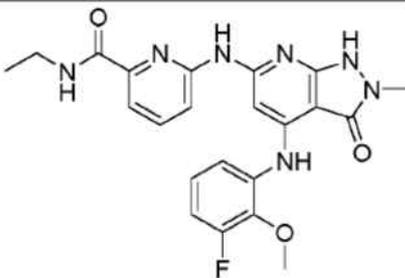
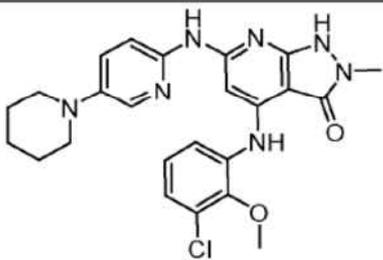
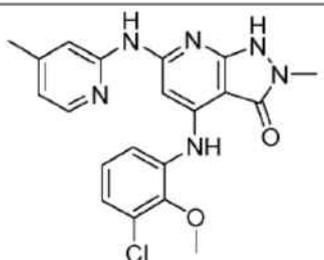
I-137	
I-138	
I-139	
I-140	
I-141	

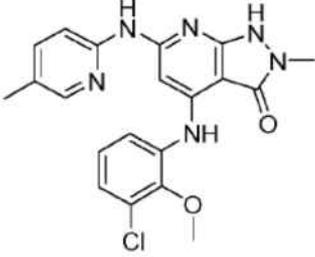
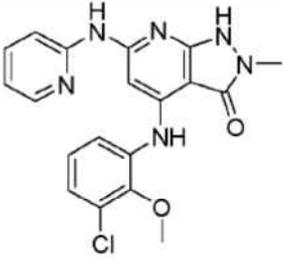
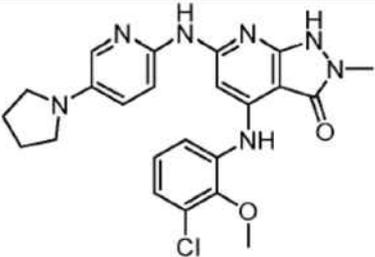
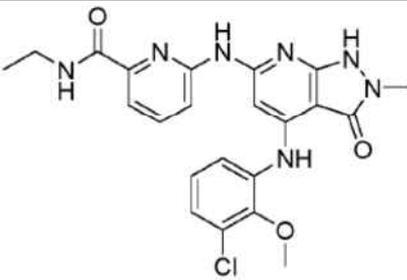
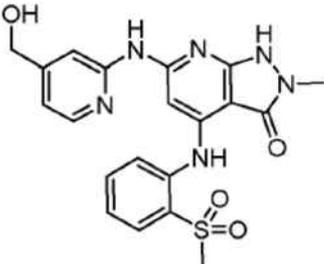
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	
I-146	

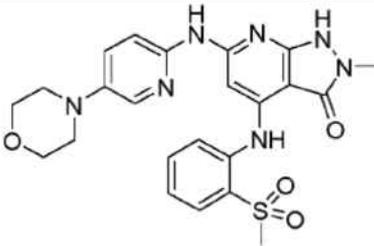
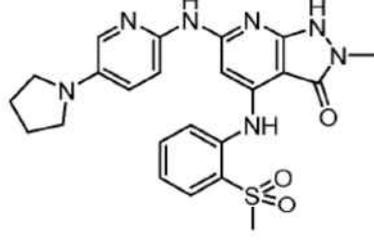
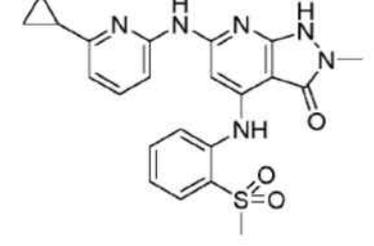
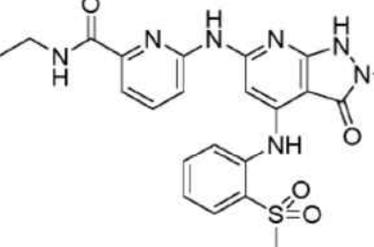
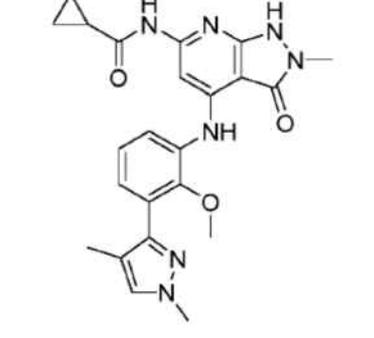
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	
I-151	

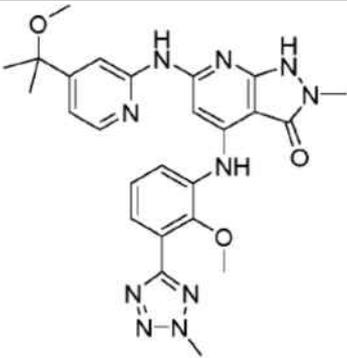
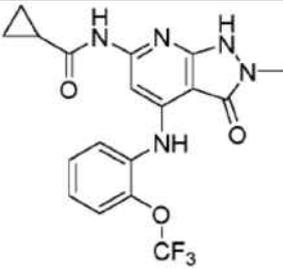
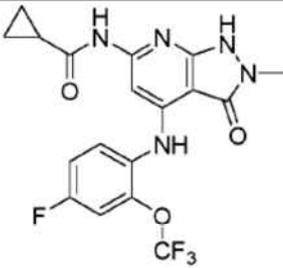
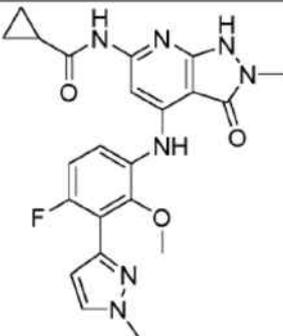
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	

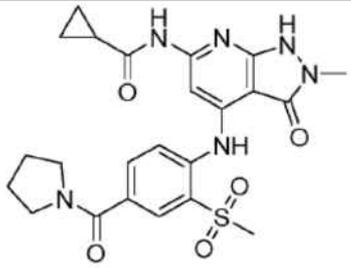
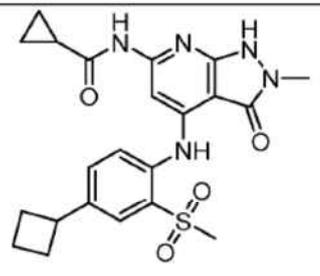
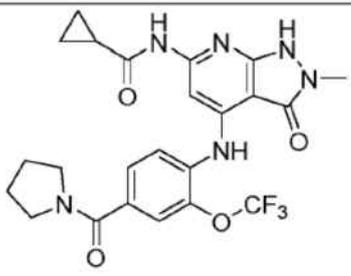
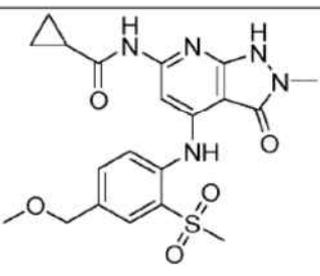
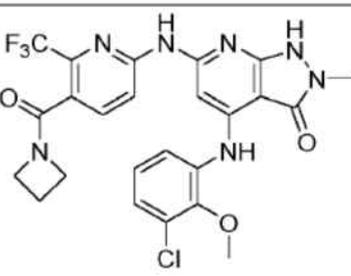
I-157	
I-158	
I-159	
I-160	
I-161	

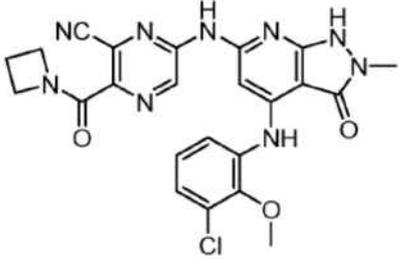
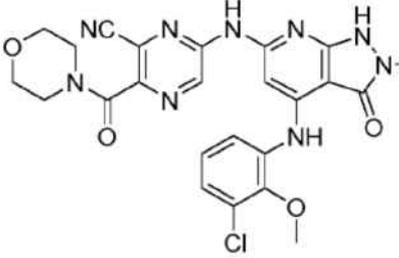
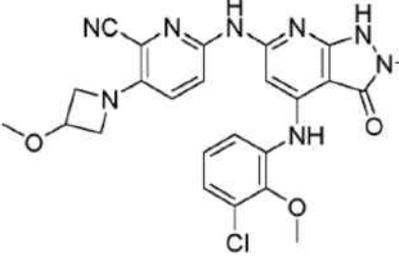
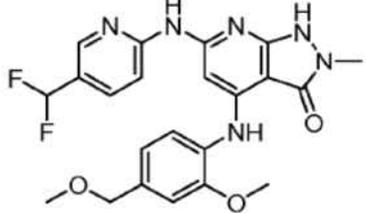
I-162	
I-163	
I-164	
I-165	
I-166	

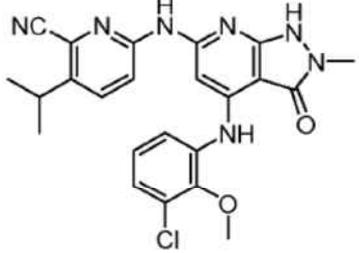
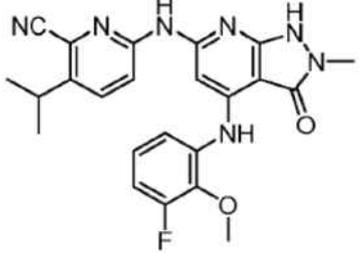
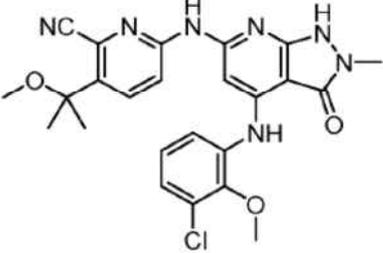
I-167	 <p>Chemical structure of I-167: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 4-methylphenylamino group, a 3-chloro-4-methoxyphenylamino group, and a methylamino group.</p>
I-168	 <p>Chemical structure of I-168: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a pyridin-2-ylamino group, a 3-chloro-4-methoxyphenylamino group, and a methylamino group.</p>
I-169	 <p>Chemical structure of I-169: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a pyrrolidin-2-ylamino group, a 3-chloro-4-methoxyphenylamino group, and a methylamino group.</p>
I-170	 <p>Chemical structure of I-170: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with an N-ethylacetamide group, a pyridin-2-ylamino group, a 3-chloro-4-methoxyphenylamino group, and a methylamino group.</p>
I-171	 <p>Chemical structure of I-171: A central pyrimidopyrimidinone core substituted with a 4-(hydroxymethyl)phenylamino group, a 3-chloro-4-methoxyphenylamino group, and a methylamino group.</p>

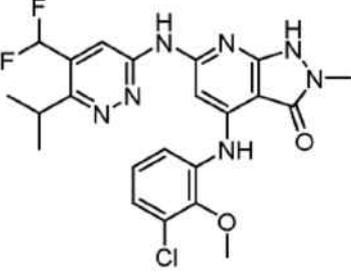
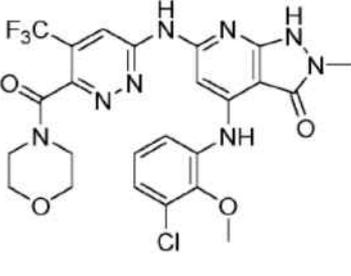
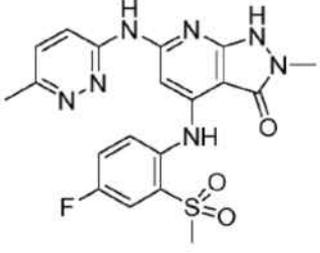
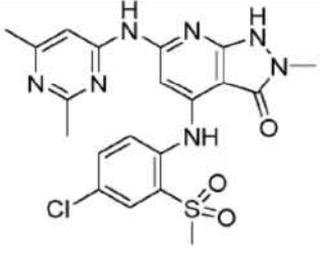
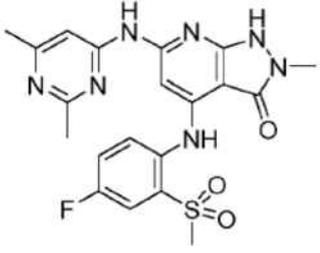
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	
I-176	

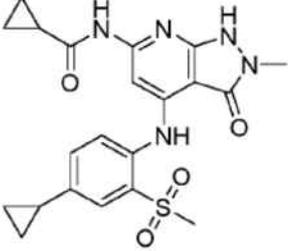
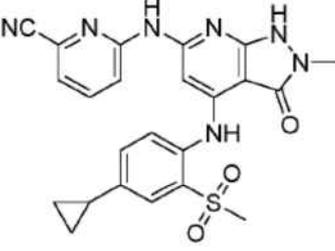
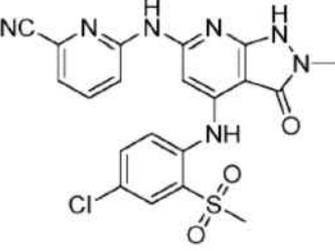
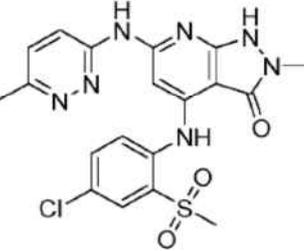
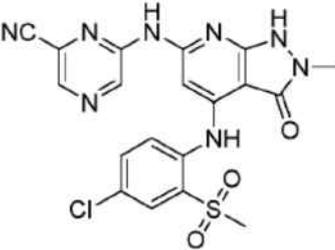
I-177	
I-178	
I-179	
I-180	

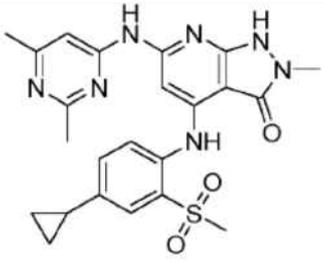
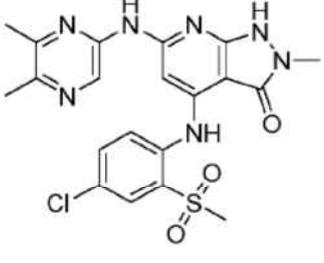
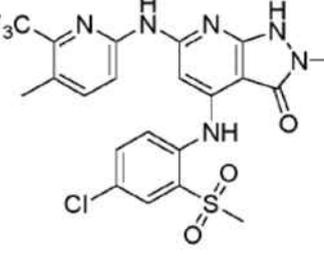
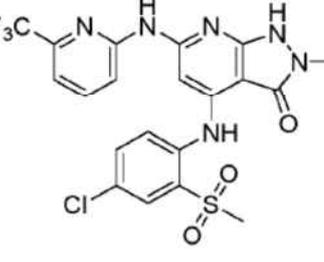
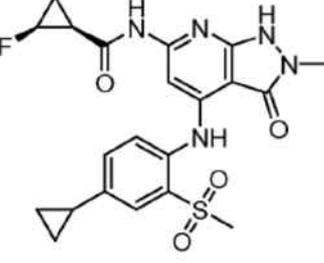
I-181	
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	

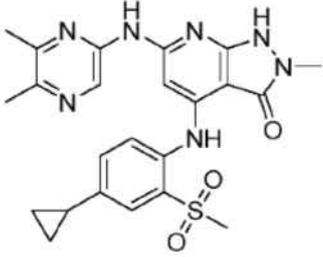
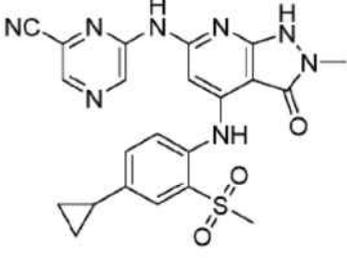
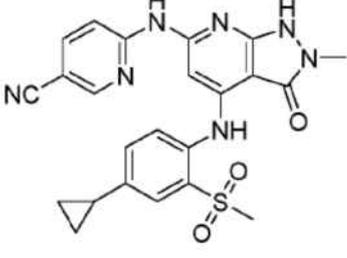
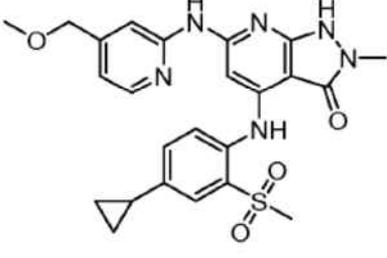
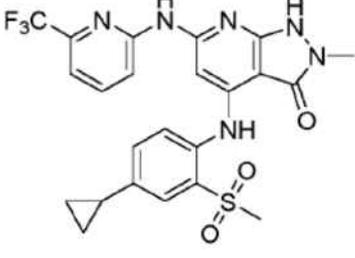
I-186	
I-187	
I-188	
I-189	
I-190	

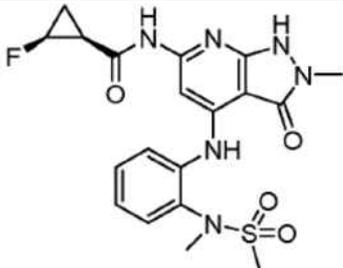
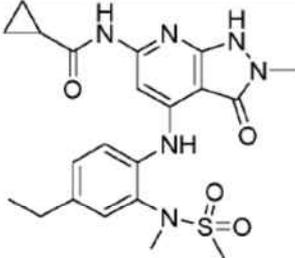
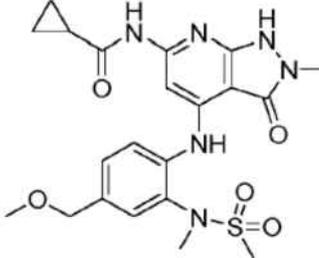
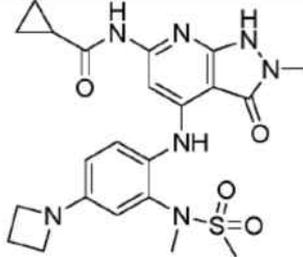
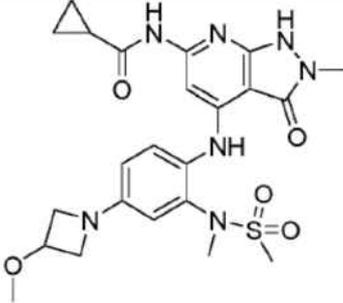
I-191	
I-192	
I-193	
I-194	
I-195	

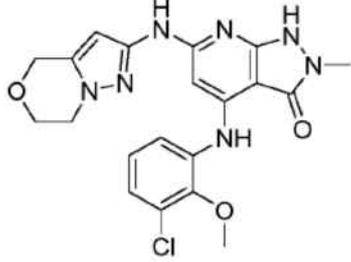
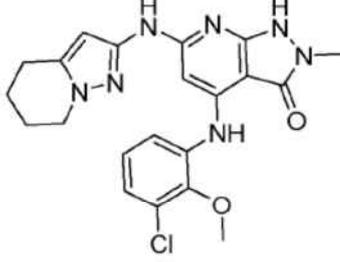
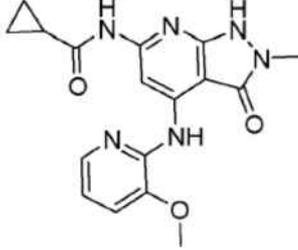
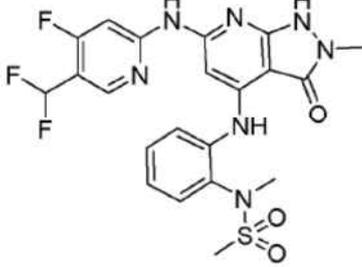
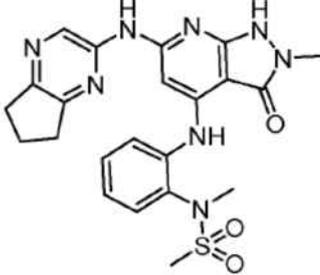
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	
I-200	

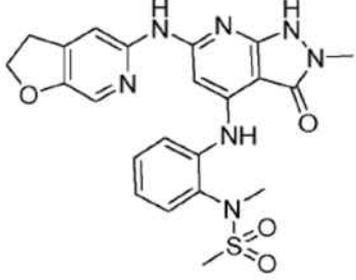
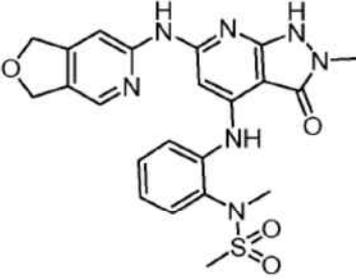
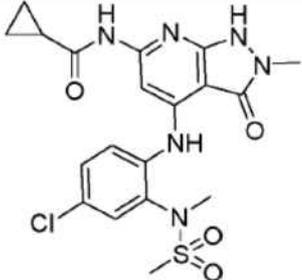
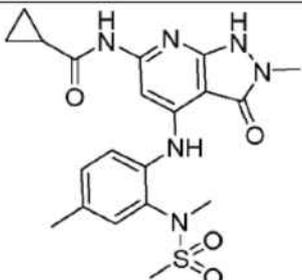
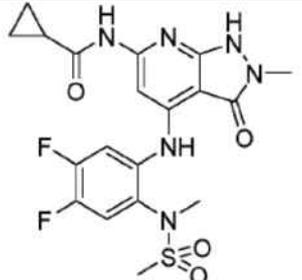
I-201	
I-202	
I-203	
I-204	
I-205	

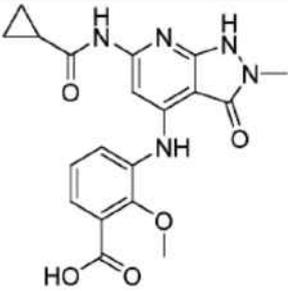
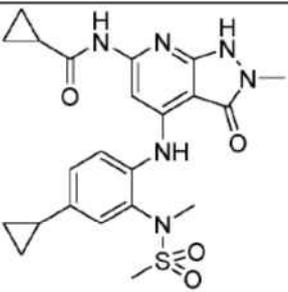
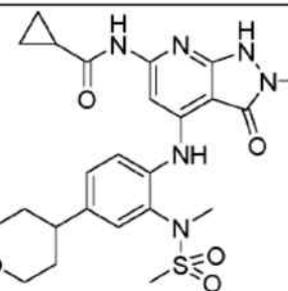
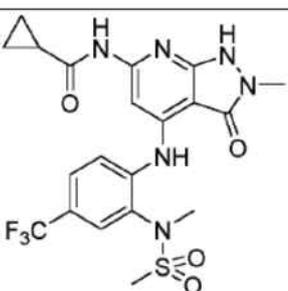
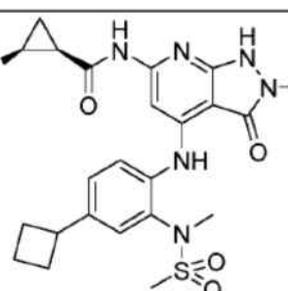
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	

I-211	
I-212	
I-213	
I-214	
I-215	

I-216	
I-217	
I-218	
I-219	
I-220	

I-221	
I-222	
I-223	
I-224	
I-225	

I-226	
I-227	
I-228	
I-229	
I-230	

I-231	 <chem>CN1C(=O)Nc2nc(NC(=O)C3CC3)c(C4=CC(OC)=CC4)cn2</chem>
I-232	 <chem>CN1C(=O)Nc2nc(NC(=O)C3CC3)c(Nc4cc(NC5CC5)ccc4)cn2</chem>
I-234	 <chem>CN1C(=O)Nc2nc(NC(=O)C3CC3)c(Nc4cc(NC5CCOCC5)ccc4)cn2</chem>
I-235	 <chem>CN1C(=O)Nc2nc(NC(=O)C3CC3)c(Nc4cc(C(F)(F)F)ccc4)cn2</chem>
I-236	 <chem>CN1C(=O)Nc2nc(NC(=O)C3C(F)C3)c(Nc4cc(NC5CCC5)ccc4)cn2</chem>

I-237	
I-238	
I-239	
I-240	
I-241	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de inhibir TYK2 en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra

con el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 para uso en un método de tratar un trastorno, enfermedad o afección mediada por TYK2 en un paciente que comprende administrar a dicho paciente la composición de la reivindicación 7; opcionalmente en donde el trastorno se selecciona de un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio, un trastorno proliferativo, un trastorno endocrino, un trastorno neurológico, o un trastorno asociado con trasplante; opcionalmente además en donde
- 10 (I) el trastorno es un trastorno autoinmunitario; opcionalmente además en donde el trastorno autoinmunitario se selecciona de diabetes de tipo 1, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y enfermedad intestinal inflamatoria; o:
- 15 (II) el trastorno es un trastorno inflamatorio; opcionalmente además en donde el trastorno inflamatorio se selecciona de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, y enfermedad intestinal inflamatoria; o:
- (III) el trastorno es un trastorno proliferativo; opcionalmente además en donde:
- 20 (i) el trastorno proliferativo es un cáncer hematológico; o:
- (ii) el trastorno proliferativo es una leucemia; opcionalmente además en donde la leucemia es una leucemia de células T; opcionalmente además en donde la leucemia de células T es leucemia linfoblástica aguda de células T (T-LLA); o:
- (iii) el trastorno proliferativo está asociado con una o más mutaciones activantes en TYK2; o:
- 25 (IV) el trastorno está asociado con trasplante; opcionalmente además en donde el trastorno es rechazo a trasplante o enfermedad del injerto contra el huésped; o:
- (V) el trastorno es un trastorno endocrino; opcionalmente además en donde el trastorno endocrino es síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Crouzon, o diabetes de tipo 1; o:
- (VI) el trastorno es un trastorno neurológico; opcionalmente además en donde el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer; o:
- 30 (VII) el trastorno está asociado con señalización de interferón de tipo I, IL-10, IL-12, o IL-23.

10. Compuesto **I-125**:

