

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 930 585**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2016** **PCT/US2016/019724**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016** **WO16138352**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2016** **E 16756421 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2022** **EP 3262049**

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

30 Prioridad:

27.02.2015 US 201562126125 P

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

19.12.2022

73 Titular/es:

**NIMBUS LAKSHMI, INC. (100.0%)
Suite 100, 784 Memorial Drive
Cambridge, Massachusetts 02139, US**

72 Inventor/es:

**DAHLGREN, MARKUS;
GREENWOOD, JEREMY ROBERT;
HARRIMAN, GERALDINE C.;
KENNEDY-SMITH, JOSHUA JAHMIL;
MASSE, CRAIG E.;
ROMERO, DONNA L.;
SHELLEY, MEE y
WESTER, RONALD T.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 930 585 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 a compuestos para su uso en la inhibición de la tirosina-proteína quinasa 2 ("TYK2") no receptora, también conocida como tirosina quinasa 2. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y dichas composiciones para su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto favorecida en gran medida en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas a enfermedades. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de extensos estudios es la familia de las proteína quinasas.

Las proteína quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una amplia diversidad de procesos de transducción de señales dentro de la célula. Se cree que las proteína quinasas evolucionaron a partir 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 pueden clasificarse en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.).

En general, las proteína quinasas median la señalización intracelular al efectuar una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteínas que está implicado en una ruta de señalización. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores de encendido/apagado moleculares que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos eventos de fosforilación se desencadenan en última instancia en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares y de otro tipo. Algunos ejemplos de tales estímulos incluyen señales ambientales y de estrés químico (por ejemplo, choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxinas bacterianas y H_2O_2), citocinas (por ejemplo, interleucina-1 (IL-1), interleucina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α)) y factores de crecimiento (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, migración, la diferenciación, la secreción de hormonas, la activación de factores de transcripción, contracción muscular, el metabolismo de la glucosa, el control de la síntesis de proteínas y la regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades están asociadas a respuestas celulares anormales desencadenadas por eventos mediados por quinasas. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan 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. Se han descrito diferentes inhibidores de la proteína quinasa en el documento WO 2015/131080 A1, el documento US WO 2005/051300 A2 y el documento US 2004/235867 A1. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de encontrar inhibidores de proteína quinasa útiles como agentes terapéuticos.

Sumario de la invención

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

Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones, asociados a la regulación de las rutas de señalización que implican a las quinasas TYK2. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen los descritos en el presente documento.

Los compuestos proporcionados por la presente invención son también útiles para el estudio de enzimas TYK2 en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las rutas de transducción de señales intracelulares que existen en los tejidos corporales; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de TYK2 u otros reguladores de quinasas, rutas de señalización y niveles de citocinas *in vitro* o *in vivo*.

Descripción detallada de determinadas realizaciones

1. Descripción general de determinadas realizaciones de la invención:

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

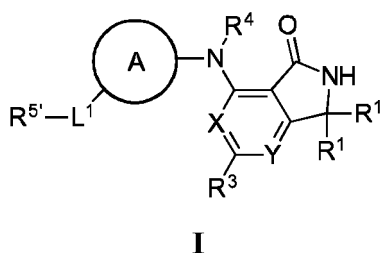
El bolsillo de unión de TYK2 contiene una pluralidad de sitios de hidratación, cada uno de los cuales está ocupado por una sola molécula de agua. Cada una de estas moléculas de agua tiene un índice de estabilidad asociado. Como se usa en el presente documento, la expresión "índice de estabilidad" se refiere a un cálculo numérico que incorpora los valores de entalpía, de entropía y de energía libre asociados a cada molécula de agua. Esta calificación de estabilidad permite una determinación medible 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 un índice de estabilidad de $>2,5$ kcal/mol se denominan "aguas inestables".

Sin desear quedar ligado a teoría alguna en particular, se cree que el desplazamiento o la ruptura de una molécula de agua inestable (es decir, una molécula de agua que tiene un índice de estabilidad de $>2,5$ kcal/mol), o el reemplazo de un agua estable (es decir, una molécula de agua que tiene un índice de estabilidad de <1 kcal/mol), por un inhibidor da como resultado una unión más estrecha de ese inhibidor. En consecuencia, los inhibidores diseñados para desplazar una o más moléculas de agua inestables (es decir, aquellas moléculas de agua inestables que no son desplazadas por ningún inhibidor conocido) serán un aglutinante más fuerte y, por lo tanto, un inhibidor más potente en comparación con un inhibidor que no desplaza las moléculas de agua inestables.

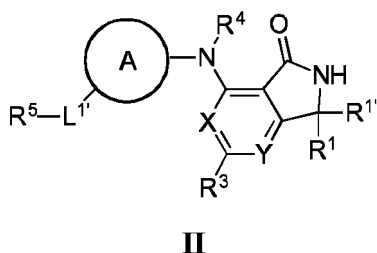
Sorprendentemente se descubrió que los compuestos proporcionados desplazan o rompen una o más moléculas de agua inestables. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado desplaza o rompe al menos dos moléculas de agua inestables.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



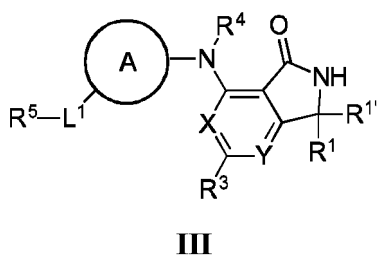
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, el anillo A, L¹, R¹, R^{1'}, R³, R⁴ y R⁵ es como se define a continuación y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, el anillo A, L¹, R¹, R^{1'}, R³, R⁴ y R⁵ es como se define a continuación y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

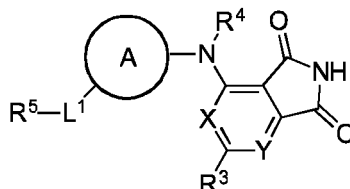
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, el anillo A, L¹, R¹, R^{1'}, R³, R⁴ y R⁵ es como se define a continuación y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

5

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV:



IV

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, el anillo A, L¹, R³, R⁴ y R⁵ es como se define a continuación y se describe en realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

2. Compuestos y definiciones:

15

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos generalmente en el presente documento, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa. Para los fines de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a ed. Adicionalmente, se describen principios generales de química orgánica 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.

20

El término "alifático" o la expresión "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, cadena de hidrocarburos sustituida o no sustituida 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 otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones adicionales, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos y, en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo monocíclico C₃-C₆ 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 se limitan a, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos o sin sustituir, lineales o ramificados, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

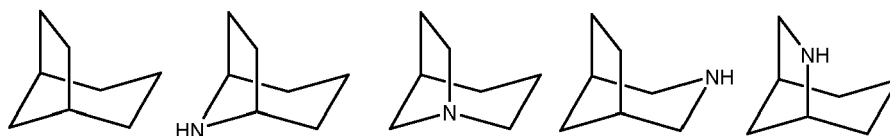
25

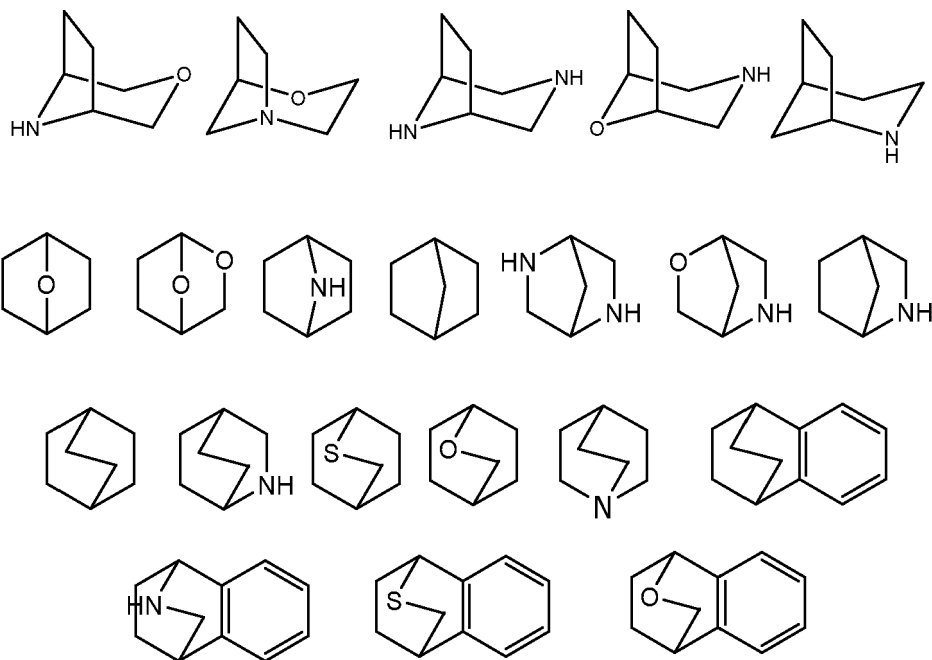
30

35

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "bicíclico con puente" se refiere a cualquier sistema de anillo bicíclico, es decir, carbocíclico o heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene al menos un puente. Como lo define 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 realizaciones, un grupo bicíclico con puente tiene 7-12 miembros en el anillo y 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales grupos bicíclicos con puente son bien conocidos en la técnica e incluyen los grupos que se exponen a continuación, en donde cada grupo está unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. A menos que se especifique otra cosa, un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se establece para los grupos alifáticos. Adicionalmente, o como alternativa, cualquier nitrógeno sustituible de un grupo bicíclico con puente está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de bicíclicos con puente incluyen:

50





5

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *terc*-butilo.

- 10 El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C_{1-4} lineal o ramificado 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 sustituable de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

15

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

20

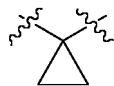
Como se usa en el presente documento, la expresión "cadena de hidrocarburo C_{1-8} (o C_{1-6}) bivalente saturada o insaturada, lineal o ramificada", se refiere a alquilenos bivalentes, que son lineales o ramificados como se define en el presente documento.

- 25 El término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquilenos" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, preferentemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquilenos sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están sustituidos por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

30

El término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una cadena de alquilenos sustituido es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "ciclopropilenilo" se refiere a un grupo ciclopropilo bivalente de la



siguiente estructura:

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

- 40 El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros del anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse de manera indistinta con la expresión "anillo de arilo". En ciertas realizaciones de la

presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, pero no se limita a, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. También incluido dentro del alcance del término "arilo", como se usa en el presente documento, se encuentra un grupo en el que un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, o tetrahidronaftilo, y similares.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6 o 9 átomos en el anillo; que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica; y que tiene, además de 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, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usa en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes ejemplos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar de forma indistinta con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo", o "heteroaromático", cualquiera de cuyas expresiones incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con heteroarilo, en donde las porciones de alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferentemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se ha definido anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. A modo de ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre 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).

Un anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, 2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptano y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterocíclico", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico", y "radical heterocíclico", se usan indistintamente en el presente documento, y también incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico se condensa con uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo. Un grupo heterocíclico puede ser mono o bicíclico. El término "heterocicliclalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterocíclico, en donde las porciones de alquilo y heterocíclico están opcionalmente sustituidas independientemente.

Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. La expresión "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen sitios múltiples de insaturación, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", esté precedido o no por el término "opcionalmente", significa que se sustituyen uno o más hidrógenos del resto designado por 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 dada puede estar sustituida por más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que dan como resultado 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 de forma sustancial cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos desvelados en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^o$; $-(CH_2)_{0-4}OR^o$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede sustituirse por R^o ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede sustituirse por R^o ; $-CH=CHPh$, que puede sustituirse por R^o ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede sustituirse por R^o ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)C(S)NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$; -

$N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$; $-C(S)NR^{\circ}_2$; $-C(S)SR^{\circ}$; $-SC(S)SR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_2$; $-P(O)_2R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)R^{\circ}_2$; $-OP(O)(OR^{\circ})_2$; SiR°_3 ; $-(alquilen\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)ON(R^{\circ})_2$; o $-(alquilen\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)O-N(R)_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5-6 miembros) o un saturado de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomadas junto con su átomo o átomos intermedios, forman un saturado de 3-12 miembros, parcialmente insaturado, o anillo mono o bicíclico de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede sustituirse como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados de R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^*$, $-(haloR^*)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^*$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^*)_2$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^*$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^*$, $-(CH_2)_{0-2}SR^*$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^*$, $-(CH_2)_{0-2}NR^*_2$, $-NO_2$, $-SiR^*_3$, $-OSiR^*_3$, $-C(O)SR^*$, $-(alquilen\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)OR^*$, o $-SSR^*$ en donde cada R^* no está sustituido o donde está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que se unen a carbonos sustituibles próximos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados del grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$ o $-NO_2$, en donde cada R^* no está sustituida o en donde precedido por "halo" está sustituida solo por uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $R^{\dagger}-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ o $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; en donde cada $R^{\dagger}$ es independientemente hidrógeno, hidrocarburo alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, $-OPh$ no sustituido, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^{\dagger}$, tomadas junto con su átomo o átomos intermedio (s) forman un anillo saturado o parcialmente insaturado o aril mono o bicíclico de 3-12 miembros, parcialmente insaturado, o anillo mono o bicíclico de arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados del grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*OH)$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$ o $-NO_2$, en donde cada R^* no está sustituida o en donde precedido por "halo" está sustituida solo por uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado o parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros, que tiene de 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionadas con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen detalladamente sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico.

o usando otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, 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 adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, de amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

A menos que se indique de otra manera, se entiende que las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir 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, isómeros de doble enlace *Z* y *E* e isómeros conformacionales *Z* y *E*. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique de otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique de otra manera, las estructuras presentadas en el presente documento también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras incluyendo la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas de análisis, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones, un resto de cabeza, R^1 , de un compuesto provisto comprende uno o más átomos de deuterio. En ciertas realizaciones, 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 y/o inhibe TYK2 con afinidad medible. En determinadas realizaciones, 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 atarse a un resto detectable. Se apreciará que dichos compuestos son útiles como agentes de formación de imágenes. Un experto en la materia reconocerá que un resto detectable puede unirse a un compuesto proporcionado a través de un sustituyente adecuado. Como se usa en el presente documento, "sustituyente adecuado" se refiere a un resto que es capaz de unirse covalentemente a un resto detectable. Dichos restos son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen grupos que contienen, por ejemplo, un resto carboxilato, un resto amino, un resto tiol o un resto hidroxilo, por nombrar solo algunos. Se apreciará que dichos restos pueden unirse directamente a un compuesto proporcionado o a través de un grupo de anclaje, tal como una cadena de hidrocarburo bivalente saturada o insaturada. En algunas realizaciones, dichos restos pueden unirse mediante química de clic. En algunas realizaciones, dichos restos pueden unirse mediante una cicloadición 1,3 de una azida con un alquino, opcionalmente en presencia de un catalizador de cobre. Se conocen en la técnica métodos para usar química de clic 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, la expresión "resto detectable" se usa indistintamente con el término "marcador" y se refiere a cualquier resto capaz de ser detectado, por ejemplo, marcadores primarios y marcadores secundarios. Los marcadores primarios, tales como radioisótopos (por ejemplo, tritio, ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , o ^{14}C), las etiquetas de masa y los marcadores fluorescentes son grupos indicadores generadores de señales que pueden detectarse sin modificaciones adicionales. Los restos detectables también incluyen grupos luminiscentes y fosforescentes.

La expresión "marcador secundario" como se usa en el presente documento se refiere a restos tales como biotina y diversos antígenos proteicos que requieren la presencia de un segundo intermedio para la producción de una señal detectable. Para la biotina, el intermedio secundario puede incluir conjugados de estreptavidina-enzima. Para marcadores de antígeno, los intermedios secundarios pueden incluir conjugados de 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 radiativa (FRET), y el segundo grupo produce la señal detectada.

Las expresiones "marcador fluorescente", "tinte fluorescente" y "fluoróforo" como se usan en el presente documento se refieren a restos 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 se limitan a:

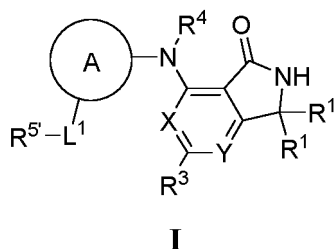
tintes Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 y Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, tintes BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Carboxirodamina 6G, carboxi-X-rodamina (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, Cumarina 343, Tintes de cianina (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), Dansilo, Dapoxilo, Dialquilaminocumarina, 4',5'-Dicloro-2',7'-dimetoxi-fluoresceína, DM-NERF, Eosina, Eritrosina, Fluoresceína, FAM, Hidroxicumarina, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, Lisamina rodamina B, Marina Blue, Metoxicumarina, Naftofluoresceína, Verde Oregón 488, Verde Oregón 500, Verde Oregón 514, Azul Pacífico, PyMPO, Pireno, Rodamina B, Rodamina 6G, Rodamina Verde, Rodamina Roja, Rodol Verde, 2',4',5',7'-Tetra-bromosulfona-fluoresceína, Tetrametil-rodamina (TMR), Carboxitetrametilrodamina (TAMRA), Rojo Texas, Rojo Texas-X.

El término "etiqueta de masas" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier resto que sea capaz de detectarse de forma única en virtud de su masa usando técnicas de detección de espectrometría de masas (EM). Los ejemplos de etiquetas de masa incluyen etiquetas de liberación de electróforas tales como ácido N-[3-[4'-[(p-metoxitetrafluorobencil)oxi]fenil]-3-metilglicerónil]isonipeicótico, 4'-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(pentafluorofenoxil)]metilacetofenona y sus derivados. La síntesis y utilidad de estas etiquetas de masas se describe en las Patentes de EE.UU. 4.650.750, 4.709.016, 5.360.819, 5.516.931, 5.602.273, 5.604.104, 5.610.020 y 5.650.270. Otros ejemplos de etiquetas de masas incluyen, pero no se limitan a, nucleótidos, didesoxinucleótidos, oligonucleótidos de diferente longitud y composición de bases, oligopéptidos, oligosacáridos y otros polímeros sintéticos de diferente longitud y composición de monómeros. Una gran diversidad de moléculas orgánicas, tanto neutras como cargadas (biomoléculas o compuestos sintéticos) de un intervalo de masa apropiado (100-2000 Dalton) también pueden usarse como etiquetas de masa.

Las expresiones "afinidad medible" e "inhibir de forma medible", como se usan en el presente documento, significa un cambio medible en la actividad de la proteína quinasa TYK2 entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o una composición del mismo, y una proteína quinasa TYK2, y una muestra equivalente que comprende una proteína quinasa TYK2, en ausencia de dicho compuesto o composición del mismo.

3. Descripción de las realizaciones ilustrativas:

Como se ha descrito anteriormente, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
 cada uno de X e Y es independientemente =C(R⁶)-, =N- o =N⁺(→O⁻)-, siempre que X e Y no sean simultáneamente =C(R⁶)-;
 el anillo A es fenilo; un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros; en donde el anillo A está sustituido con m casos de R⁷;
 cada uno de R¹ y R^{1'} es independientemente hidrógeno, -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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
 R¹ y R^{1'} se toman juntos para formar un grupo oxo o con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado en espiro de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 cada R² es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 R³ es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, fenilo, 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 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R³ está sustituido con n casos de R⁸;

R⁴ es hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o

R⁴ y un caso de R⁷ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

5 R⁵ es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 8-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R⁵ está sustituido con p casos de R⁹;

R⁶ es -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

10 cada uno de R⁷, R⁸, R¹⁰, y R¹¹ es independientemente -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

15 cada caso de R⁹ es independientemente oxo, hidroxialifático C₁₋₆, -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

20 L¹ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C₁₋₆, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente reemplazadas por -C(R¹⁰)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-; o

L¹ y un caso de R⁷ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R¹¹; y R⁵ está unido a cualquier posición del anillo formado por L¹ y R⁷;

m es 0-4;

25 n es 0-4;

p es 0-6;

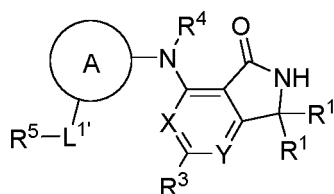
q es 0-4; y

30 cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

35

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II:



II

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de X e Y es independientemente =C(R⁶)-, =N- o =N⁺(→O)-, siempre que X e Y no sean simultáneamente =C(R⁶)-;

45 el anillo A es fenilo; un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros; en donde el anillo A está sustituido con m casos de R⁷;

50 cada uno de R¹ y R¹¹ es independientemente hidrógeno, -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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

R¹ y R¹¹ se toman juntos para formar un grupo oxo o con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado en espiro de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

55 cada R² es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R³ es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, fenilo, 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 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R^3 está sustituido con n casos de R^8 ;

5 R^4 es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido; o

R^4 y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

10 R^5 es un grupo seleccionado entre hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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)S(O)₂R, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R^5 está sustituido con p casos de R^9 ;

15 R^6 es -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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; cada uno de R^7 , R^8 , R^{10} , y R^{11} es independientemente -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

20 cada caso de R^9 es independientemente oxo, hidroxialifático C_{1-6} , -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

25 $L^{1'}$ es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C_{1-6} , en donde al menos una unidad de metileno de la cadena está reemplazada por -C(R¹⁰)₂-; y una o dos unidades de metileno adicionales de la cadena se reemplazan opcional e independientemente por -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-; o

30 $L^{1'}$ y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por $L^{1'}$ y R^7 ;

m es 0-4;

n es 0-4;

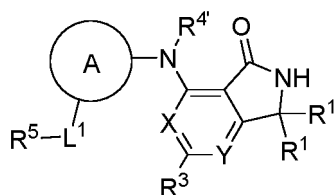
p es 0-6;

q es 0-4; y

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

40 dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

cada uno de X e Y es independientemente =C(R⁶)-, =N- o =N⁺(→O⁻)-, siempre que X e Y no sean simultáneamente =C(R⁶)-;

50 el anillo A es fenilo; un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros; en donde el anillo A está sustituido con m casos de R^7 ;

55 cada uno de R^1 y $R^{1'}$ es independientemente hidrógeno, -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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

R^1 y $R^{1'}$ se toman juntos para formar un grupo oxo o con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado en

espiro de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

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

R^3 es un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , fenilo, 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 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R^3 está sustituido con n casos de R^8 ;

R^{4*} y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^5 es un grupo seleccionado entre halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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)S(O)₂R, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R^5 está sustituido con p casos de R^9 ;

R^6 es -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

cada uno de R^7 , R^8 , R^{10} , y R^{11} es independientemente -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

cada caso de R^9 es independientemente oxo, hidroxialifático C_{1-6} , -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C_{1-6} , en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente reemplazadas por -C(R¹⁰)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-; o

L^1 y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por L^1 y R^7 ;

m es 0-4;

n es 0-4;

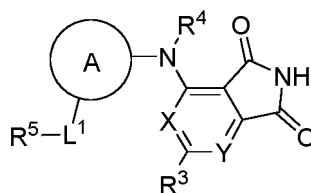
p es 0-6;

q es 0-4; y

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

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de X e Y es independientemente =C(R⁶)-, =N- o =N⁺(-O⁻)-, siempre que X e Y no sean simultáneamente =C(R⁶)-;

el anillo A es fenilo; un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

o un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros; en donde el anillo A está sustituido con m casos de R⁷;

cada R² es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R³ es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, fenilo, 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 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R³ está sustituido con n casos de R⁸;

R⁴ es hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o

R⁴ y un caso de R⁷ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁵ es un grupo seleccionado entre halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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)S(O)₂R, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R⁵ está sustituido con p casos de R⁹;

R⁶ es -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

cada uno de R⁷, R⁸, R¹⁰, y R¹¹ es independientemente -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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; cada caso de R⁹ es independientemente oxo, hidroxialifático C₁₋₆, -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

L¹ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C₁₋₆, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente reemplazadas por -C(R¹⁰)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-; o

L¹ y un caso de R⁷ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R¹¹; y R⁵ está unido a cualquier posición del anillo formado por L¹ y R⁷;

m es 0-4;

n es 0-4;

p es 0-6;

q es 0-4; y

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada uno de X e Y es =C(R⁶)-, =N- o =N⁺(→O⁻)- siempre que X e Y no sean simultáneamente =C(R⁶)-. En algunas realizaciones, tanto X como Y son =N-. En algunas realizaciones, X es =N- e Y es =C(R⁶)-. En algunas realizaciones, X es =C(R⁶)- e Y es =N-.

En algunas realizaciones, cada uno de X e Y es independientemente =C(R⁶)-, =N- o =N⁺(→O⁻)-, siempre que X e Y no sean simultáneamente =C(R⁶)-. En algunas realizaciones, X es =C(R⁶)- e Y es =N⁺(→O⁻)-.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, el anillo A es fenilo; un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo A está sustituido con m casos de R⁷.

En algunas realizaciones, el anillo A es fenilo. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el anillo A es un heteroarilo de 6 miembros que tiene de 1 a 4 nitrógenos. En algunas realizaciones, el anillo A es piridilo. En algunas realizaciones, el anillo A es pirazolilo.

Un experto en la materia apreciará que cuando el anillo A es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros, son posibles múltiples regioisómeros. A menos que se indique de otra manera, se pretende que se abarquen todos los regioisómeros. En algunas realizaciones, el anillo A es 2-piridilo. En algunas realizaciones, el anillo A es 3-piridilo. En algunas realizaciones, el anillo A es 3-pirazolilo. En algunas realizaciones, el anillo A es 4-pirazolilo.

De forma análoga, cuando el anillo A es fenilo, son posibles múltiples puntos de unión. En algunas realizaciones, cuando el anillo A es fenilo, L^1 está en posición *para* en relación al punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, L^1 está en posición *meta* en relación al punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, L^1 está en posición *orto* en relación al punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, cuando el anillo A es fenilo, y $-L^1R^5$ tomados juntos es alifático C_{1-6} , dicho grupo $-L^1R^5$ está en posición *para* en relación al punto de unión al resto de la molécula.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, el grupo n de fórmula I es 0-4. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1-4. En ciertas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En ciertas realizaciones, n es 3. En ciertas realizaciones, n es 4.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada uno de R^1 y $R^{1'}$ es independientemente hidrógeno, $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$; o R^1 y $R^{1'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado en espiro de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En ciertas realizaciones, cada uno de R^1 y $R^{1'}$ son hidrógeno. En algunas realizaciones, cada uno de R^1 y $R^{1'}$ es independientemente $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$. En ciertas realizaciones, cada uno de R^1 y $R^{1'}$ son metilo. En algunas realizaciones, uno de R^1 y $R^{1'}$ es metilo y el otro es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^1 y $R^{1'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado en espiro de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^1 y $R^{1'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo carbocíclico condensado en espiro de 3-7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 y $R^{1'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de espirociclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^1 y $R^{1'}$ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo heterocíclico condensado en espiro de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, R^3 es un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R^3 está sustituido con n casos de R^8 .

En algunas realizaciones, R^3 es un grupo seleccionado entre fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R^3 es fenilo. En algunas realizaciones, cuando X es $=N-$, R^3 es fenilo.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heterocíclico saturado de 5-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones R^3 es pirrolidinilo. En algunas realizaciones, R^3 es piperidinilo.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^3 es piridinilo. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo carbocíclico C_{3-6} saturado o parcialmente insaturado. Los grupos R^3 ejemplares incluyen los representados en la Tabla 1.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, R^4 es hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es alifático C_{1-6} sin sustituir. En algunas realizaciones, R^4 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^4 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo

- lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C_{1-6} , en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente reemplazadas por $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$; o L^1 y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por $L^1 R^7$.
- En algunas realizaciones, L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C_{1-6} , en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente reemplazadas por $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$.
- En algunas realizaciones, L^1 y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por $L^1 R^7$.
- En algunas realizaciones, cuando L^1 es un enlace covalente, R^5 no es alquilo sin sustituir. En algunas realizaciones, L^1 es un enlace covalente. En otras realizaciones, L^1 es una cadena de hidrocarburo bivalente C_{1-6} en donde una o dos unidades de metileno de la cadena se reemplazan opcional e independientemente por $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$. En algunas realizaciones, L^1 es una cadena de hidrocarburo ramificada bivalente C_{2-6} . En algunas realizaciones, L^1 es una cadena de alquileo ramificada bivalente C_{3-6} .
- En algunas realizaciones, L^1 es una cadena de hidrocarburo bivalente C_2 en donde una unidad de metileno de la cadena está reemplazada por $-C(O)-$. En algunas realizaciones, L^1 es $-CH_2C(O)-$ (en donde el carbonilo es adyacente a R^5). En algunas realizaciones, L^1 es $-C(O)-$. En algunas realizaciones, L^1 es un enlace covalente o $-C(O)-$. Los grupos L^1 ejemplares incluyen los representados en la Tabla 1.
- En algunas realizaciones, L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C_{1-6} , en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente reemplazadas por $-C(R^{10})_2-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$; o L^1 y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por $L^1 R^7$. En algunas realizaciones, L^1 y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por $L^1 R^7$.
- Como se ha definido anteriormente de una manera general, $L^{1'}$ es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C_{1-6} , en donde al menos una unidad de metileno de la cadena está reemplazada por $-C(R^{10})_2-$; y una o dos unidades de metileno adicionales de la cadena se reemplazan opcional e independientemente por $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$; o $L^{1'}$ y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por $L^{1'} R^7$.
- En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es $-C(R^{10})_2-$. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por $L^{1'} R^7$. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por $L^{1'} R^7$. En algunas realizaciones, $L^{1'}$ y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por $L^{1'} R^7$. Los grupos $L^{1'}$ ejemplares se representan en la Tabla 1.
- En algunas realizaciones, $L^{1'}$ es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C_{1-6} , en donde al menos una unidad de metileno de la cadena está reemplazada por $-C(R^{10})_2-$; y una o dos unidades de metileno adicionales de la cadena se reemplazan opcional e independientemente por $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$; o $L^{1'}$ y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-

4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R¹¹; y R⁵ está unido a cualquier posición del anillo formado por L¹ R⁷. En algunas realizaciones, L¹ y un caso de R⁷ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R¹¹; y R⁵ está unido a cualquier posición del anillo formado por L¹ R⁷.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, R⁵ es un grupo seleccionado entre halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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)S(O)₂R, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R⁵ está sustituido con p casos de R⁹.

En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona entre -OR, -NR₂ y un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona entre -OH, -OEt, -NH₂, NH₂Et, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxetanilo, tetrahidrotiopirano y tetrahidrofuranilo. En algunas realizaciones, R⁵ es -OR. En algunas realizaciones, R⁵ es -NR₂. En algunas realizaciones, R⁵ es -NH₂Et o -NH/Pr. Los grupos R⁵ ejemplares incluyen los representados en la Tabla 1.

En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico saturado de 4 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico saturado de 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico saturado de 9 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico saturado de 10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico espirocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico bicíclico, condensado, saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R⁵ es un grupo seleccionado entre halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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)S(O)₂R, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R⁵ está sustituido con p casos de R⁹. En algunas realizaciones, R⁵ es un grupo seleccionado entre un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un grupo seleccionado entre un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 10-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un grupo seleccionado entre un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 10-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un grupo seleccionado entre un anillo heterocíclico tricíclico, saturado o parcialmente insaturado de 10-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un grupo seleccionado entre un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 10-14 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁵ es un grupo seleccionado entre un anillo heterocíclico bicíclico, saturado o parcialmente insaturado de 10-14 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 es un grupo seleccionado entre un anillo heterocíclico tricíclico, saturado o parcialmente insaturado de 10-14 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

- 5 En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heterocíclico bicíclico en puente, saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, R^{5a} es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 8-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R^5 está sustituido con p casos de R^9 . En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico saturado de 8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico saturado de 9 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico saturado de 10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico espirocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico bicíclico, condensado, saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^5 es un anillo heterocíclico bicíclico en puente, saturado o parcialmente insaturado de 8-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 8-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R^5 está sustituido con p casos de R^9 . En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 8-12 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 10-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 8-14 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico, bicíclico, saturado o parcialmente insaturado de 8-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R^{5a} es un anillo heterocíclico, tricíclico, saturado o parcialmente insaturado de 8-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Como se define generalmente arriba, cada caso de R^6 es independientemente $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$. En algunas realizaciones R^6 es halógeno o $-CN$. En algunas realizaciones R^6 es flúor. En algunas realizaciones, R^6 es $-CN$.

En algunas realizaciones, R^6 es $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$. En algunas realizaciones R^6 es halógeno o $-CN$. En algunas realizaciones R^6 es flúor. En algunas realizaciones, R^6 es $-CN$.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada caso de R^7 es $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$.

En algunas realizaciones, R^7 es $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada caso de R^8 es independientemente $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$. En algunas realizaciones, R^8 es un halógeno. En algunas realizaciones, R^8 es flúor. En algunas realizaciones, R^8 es cloro. En algunas realizaciones, R^8 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^8 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^8 es metilo. En algunas realizaciones, R^8 es alquilo sustituido con uno o más halógenos. En algunas realizaciones, R^8 es CF_3 . En algunas realizaciones, cada R^8 es un halógeno. En algunas realizaciones, cada R^8 es flúor, cloro, metilo o CF_3 .

En algunas realizaciones, R^8 es $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$.

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.

Un experto en la materia apreciará que un sustituyente R⁸ en un carbono saturado de R³ forma un centro quiral. En algunas realizaciones, ese centro quiral está en la configuración (R). En otras realizaciones, ese centro quiral está en la configuración (S).

Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada caso de R⁹ es independientemente oxo, hidroxialifático C₁₋₆, -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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.

En algunas realizaciones, R⁹ es oxo, -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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.

En algunas realizaciones, R⁹ es oxo. En algunas realizaciones, R⁹ es -R². En algunas realizaciones, R⁹ es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R⁹ es hidroxialifático C₁₋₆. En algunas realizaciones, R⁹ es hidroximetilo. En algunas realizaciones, R⁹ es hidroxietilo. En algunas realizaciones, R⁹ es hidroxiciclobutilo. En algunas realizaciones, R⁹ es hidroxiciclobutilo. En algunas realizaciones, R⁹ es N,N-dimetilaminoetilo. En algunas realizaciones, R⁹ es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, R⁹ se selecciona entre -OH, -OEt, -NH₂, NH₂Et, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxetanilo, tetrahidropirranilo y tetrahydrofuranoilo. En algunas realizaciones, cuando L¹ está ausente, al menos un R⁹ es oxo.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, cada caso de R¹⁰ es independientemente -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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.

En algunas realizaciones, R¹⁰ es -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, m es 0-4. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1-4. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 3. En algunas realizaciones, m es 4.

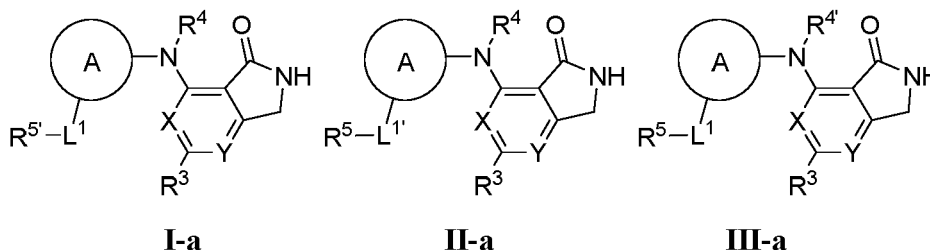
Como se ha definido anteriormente de una manera general, n es 0-4. En algunas realizaciones, n es 0. En algunas realizaciones, n es 1-4. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 3. En algunas realizaciones, n es 4. En algunas realizaciones, n es 0-1. En algunas realizaciones, n es 0-2. En algunas realizaciones, n es 0-3.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, p es 0-6. En algunas realizaciones, p es 0. En algunas realizaciones, p es 1-6. En algunas realizaciones, p es 1. En algunas realizaciones, p es 2. En algunas realizaciones, p es 3. En algunas realizaciones, p es 1-3. En algunas realizaciones, p es 4. En algunas realizaciones, p es 5. En algunas realizaciones, p es 6.

Como se ha definido anteriormente de una manera general, q es 0-4. En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1-4. En algunas realizaciones, q es 1. En algunas realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones, q es 3. En algunas realizaciones, q es 4. En algunas realizaciones, q es 0-1. En algunas realizaciones, q es 0-2. En algunas realizaciones, q es 0-3.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, en donde cuando X es =N-, R³ es fenilo.

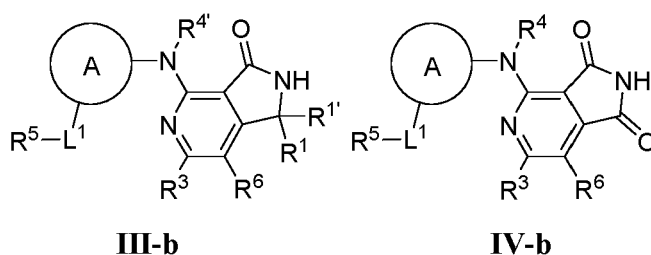
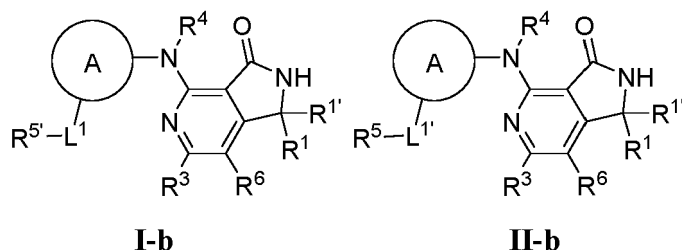
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II o III, en donde R¹ y R^{1'} son cada uno hidrógeno, formando de esta manera un compuesto de las fórmulas I-a, II-a o III-a respectivamente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, el anillo A, L¹, L^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, y R^{5'}

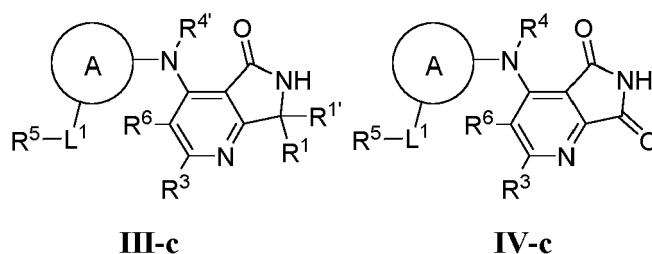
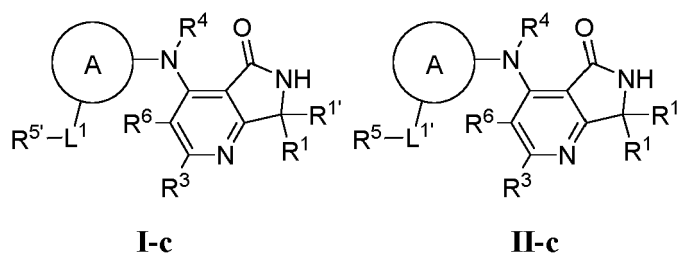
es como se ha definido anteriormente y descrito en las realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III, o IV en donde X es =N- e Y es =C(R⁶)-; formando de esta manera un compuesto de fórmula I-b, II-b, III-b o IV-b respectivamente:



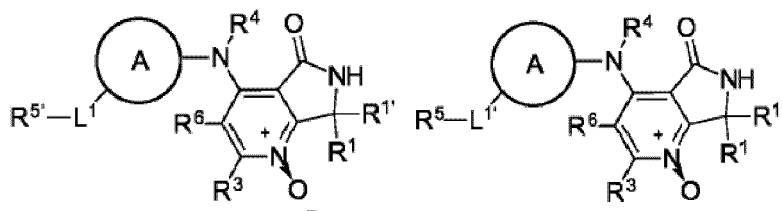
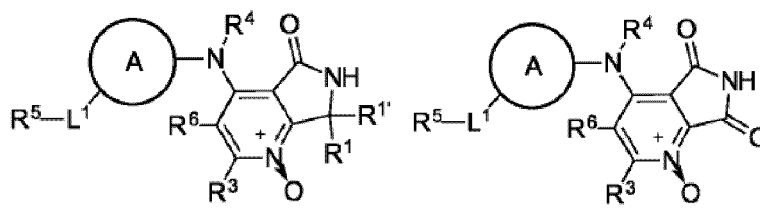
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo A, L¹, L^{1'}, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'} y R⁶ es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV en donde X es =C(R⁶)-; e Y es =N-, formando de esta manera un compuesto de fórmula I-c, II-c, III-c o IV-c respectivamente:



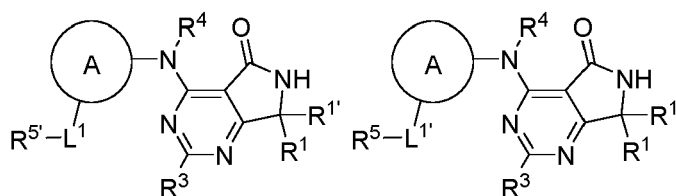
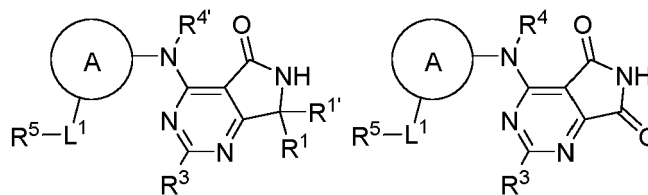
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo A, L¹, L^{1'}, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'} y R⁶ es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV en donde X es =C(R⁶)-; e Y es =N⁺(→O)-, formando de esta manera un compuesto de fórmula I-c-i, II-c-i, III-c-i o IV-c-i respectivamente:

**I-c-i****II-c-i****III-c-i****IV-c-i**

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo A, L¹, L^{1'}, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'} y R⁶ es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV en donde X e Y son cada uno =N-, formando de esta manera un compuesto de fórmula I-d, II-d, III-d o IV-d respectivamente:

**I-d****II-d****III-d****IV-d**

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo A, L¹, L^{1'}, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'} y R⁶ es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

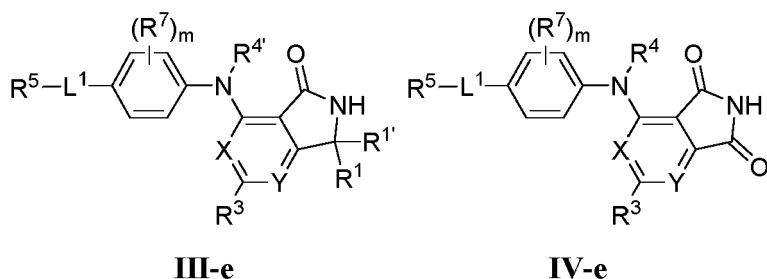
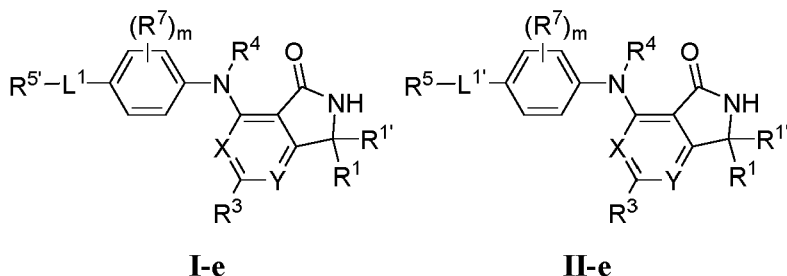
20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I-b, I-c, II-b, II-c, III-b, III-c, IV-b o IV-c en donde R⁶ es hidrógeno. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I-b, I-c, II-b, II-c, III-b, III-c, IV-b o IV-c en donde R⁶ es halógeno. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I-b, I-c, II-b, II-c, III-b, III-c, IV-b o IV-c en donde R⁶ es flúor. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I-b, I-c, II-b, II-c, III-b, III-c, IV-b o IV-c en donde R⁶ es -CN.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV, I-a, II-a, III-a, I-b, II-b, III-b, IV-b, I-c, II-c, III-c, IV-c, I-d, II-d, III-d o IV-d, en donde el anillo A es fenilo, piridin-2-ilo,

piridin-3-ilo, pirazinilo, piridazinilo o pirazol-4-ilo.

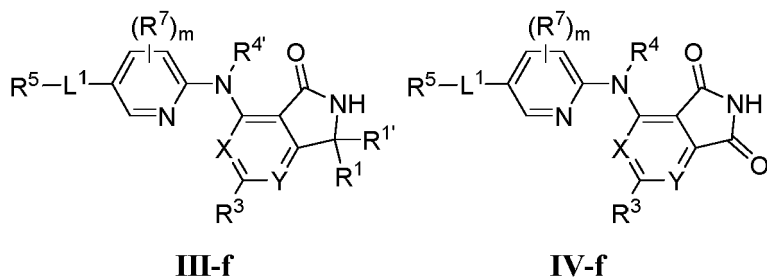
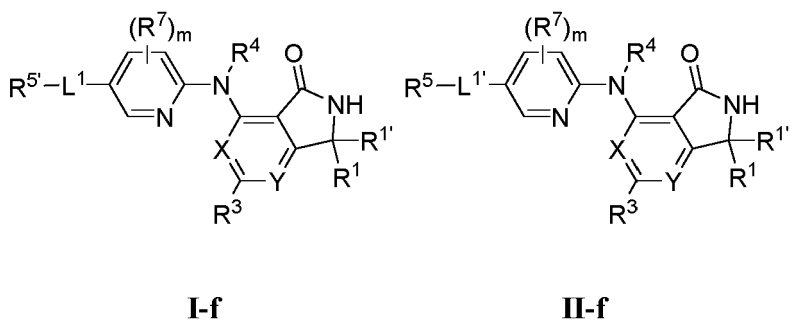
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **II**, **III** o **IV** en donde el anillo A es fenilo, y L¹ está en posición *para* en relación a -N(R⁴)- o -N(R⁴)-, formando de esta manera un compuesto

5 de una de las fórmulas **I-e**, **II-e**, **III-e** y **IV-e** respectivamente:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de, X, Y, L¹, L^{1'}, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁷ y m es como se ha definido anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **II**, **III** o **IV** en donde el anillo A es piridin-2-ilo, y L¹ está en posición *para* en relación a -N(R⁴)- o -N(R⁴)-, formando de esta manera un compuesto de una de las fórmulas **I-f**, **II-f**, **III-f** y **IV-f** respectivamente:

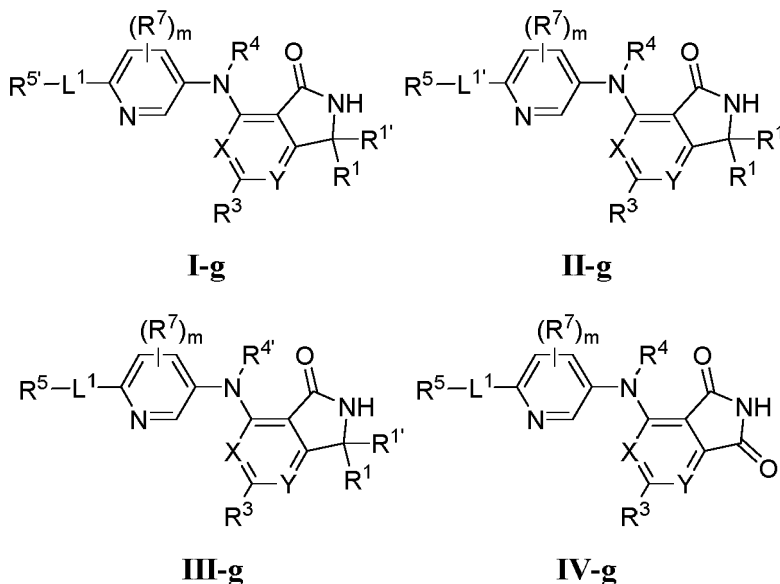


20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de, X, Y, L¹, L^{1'}, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁷ y m es como se ha definido anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto de forma

individual como combinada.

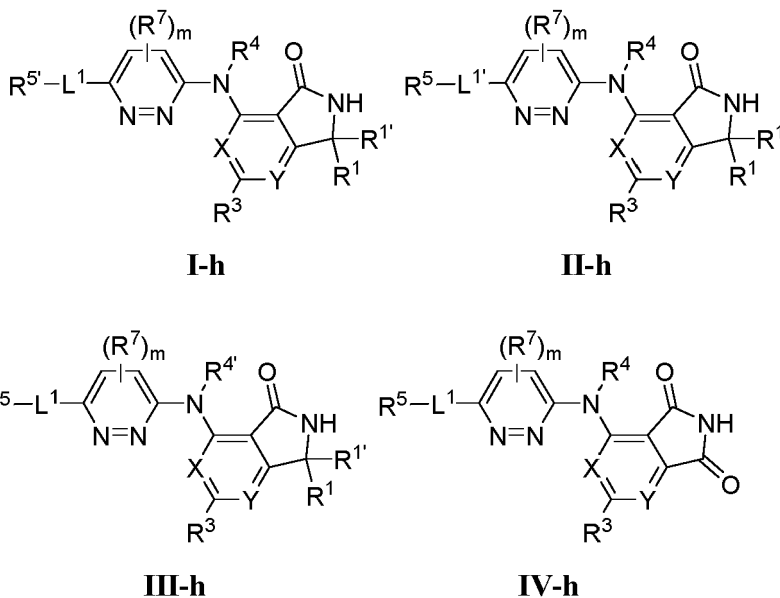
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **II**, **III** o **IV** en donde el anillo A es piridin-3-ilo, y L¹ está en posición *para* en relación a -N(R⁴)- o -N(R⁴)-, formando de esta manera un

5 compuesto de una de las fórmulas **I-g**, **II-g**, **III-g** y **IV-g** respectivamente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de, X, Y, L¹, L¹', R¹, R¹', R³, R⁴, R⁴', R⁵, R⁵', R⁷ y m es como se ha definido anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

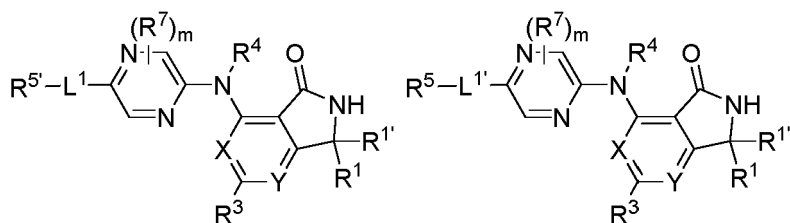
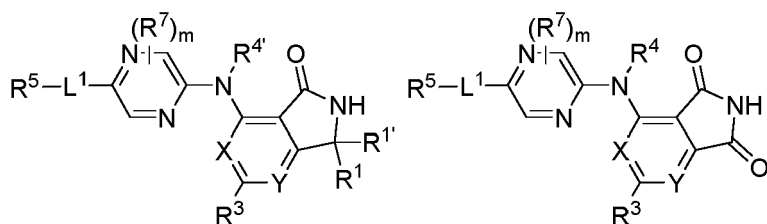
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **II**, **III** o **IV** en donde el anillo A es piridin-3-ilo, y L¹ está en posición *para* en relación a -N(R⁴)- o -N(R⁴)-, formando de esta manera un



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de, X, Y, L¹, L¹', R¹, R¹', R³, R⁴, R⁴', R⁵, R⁵', R⁷ y m es como se ha definido anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

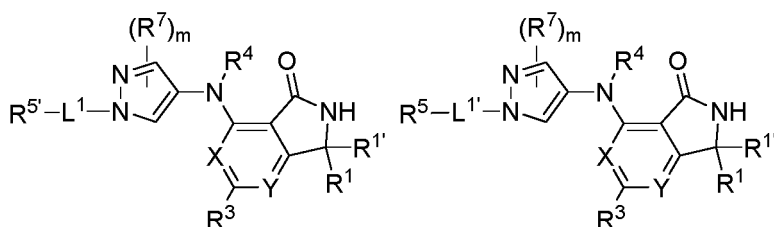
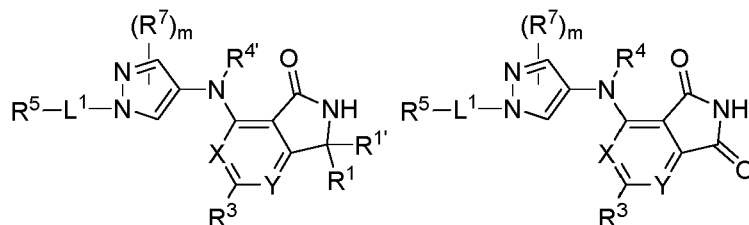
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **II**, **III** o **IV** en donde el anillo A es pirazinilo, y L¹ está en posición *para* en relación a -N(R⁴)- o -N(R⁴)-, formando de esta manera un

compuesto de una de las fórmulas I-i, II-i, III-i y IV-i respectivamente:

**I-i****II-i****III-i****IV-i**

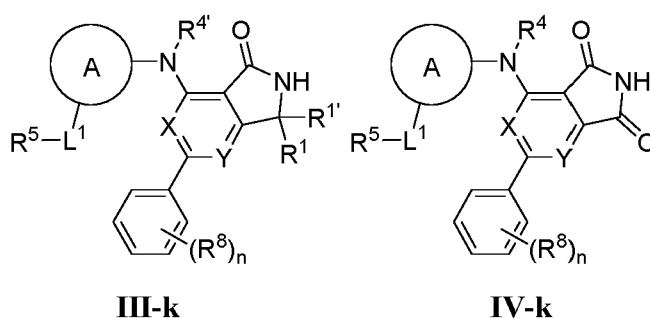
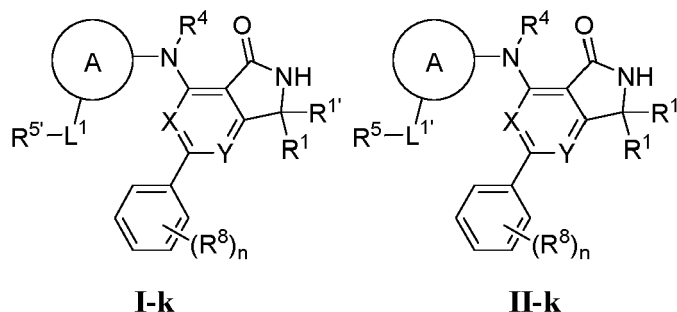
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de, X, Y, L¹, L^{1'}, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁷ y m es como se ha definido anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas I, II, III o IV en donde el anillo A es pirazol-4-ilo, y L¹ está en posición *para* en relación a -N(R⁴)- o -N(R^{4'})-, formando de esta manera un compuesto de una de las fórmulas I-j, II-j, III-j y IV-j respectivamente:

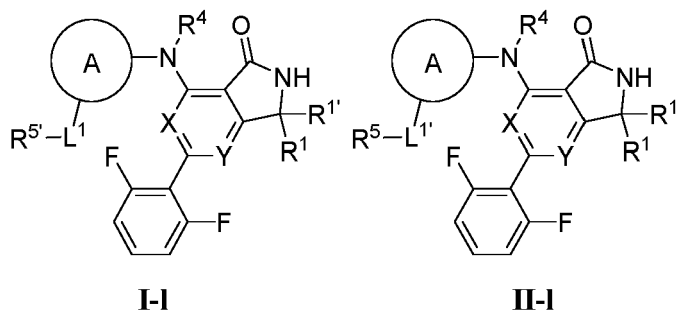
**I-g****II-g****III-g****IV-g**

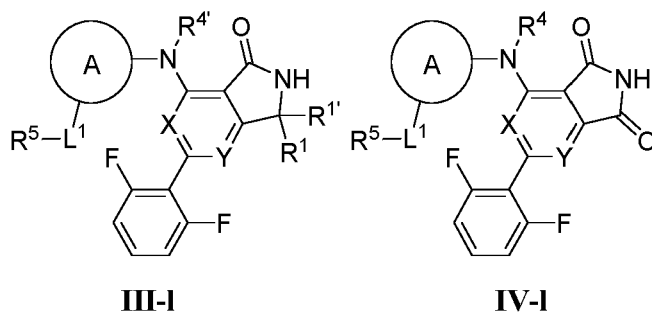
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de, X, Y, L¹, L^{1'}, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁷ y m es como se ha definido anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas I, II, III o IV, en donde R³ es fenilo, pirrolidinilo o piperidinilo. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas I, II, III o IV, en donde R³ es fenilo, formando de esta manera un compuesto de fórmula I-k, II-k, III-k o IV-k, respectivamente:



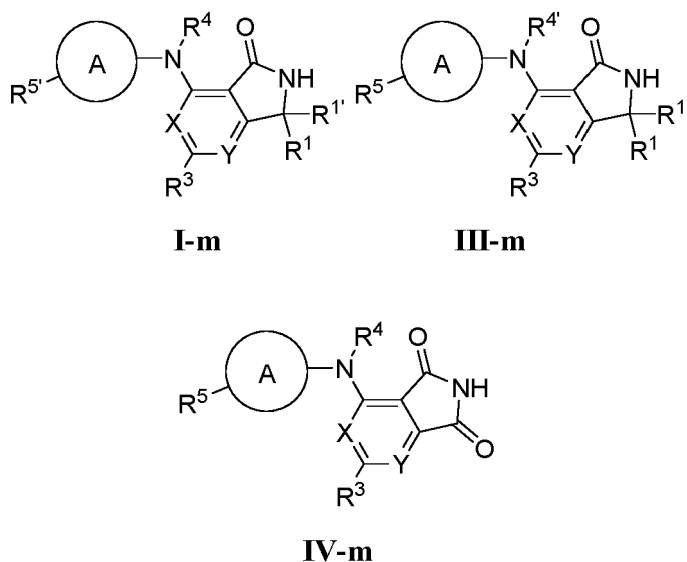
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, el anillo A, L¹, L^{1'}, R¹, R^{1'}, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R⁸ y n es como se ha definido anteriormente y se describe en las realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.
- 10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **II**, **III** o **IV**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 1-3, y al menos un sustituyente R⁸ está en posición *orto* en relación al punto de unión. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **II**, **III** o **IV**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 1. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **II**, **III** o **IV**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **II**, **III** o **IV**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2 y al menos un R⁸ es halógeno. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **II**, **III** o **IV**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2 y al menos un R⁸ es flúor.
- 20 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I-k**, **II-k**, **III-k** o **IV-k**, en donde n es 2 y cada R⁸ es flúor, formando de esta manera un compuesto de fórmula **I-1**, **II-1**, **III-1** o **IV-1**, respectivamente:





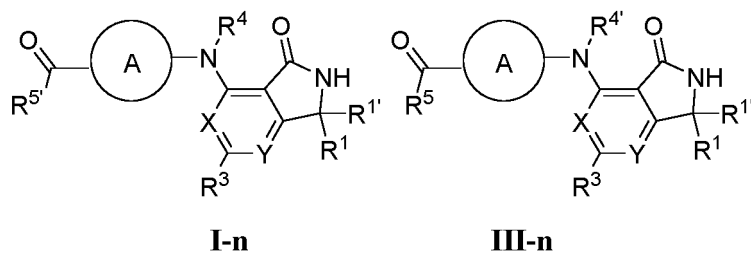
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, el anillo A, L¹, L^{1'}, R¹, R^{1'}, R⁴, R^{4'}, R⁵ y R^{5'}, es como se ha definido anteriormente y se describe en realizaciones descritas en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

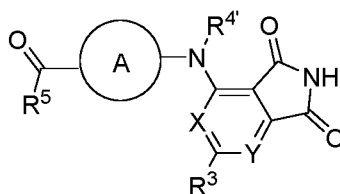
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **III** o **IV**, en donde L¹ es un enlace covalente o -C(O)-, formando de esta manera un compuesto de fórmula **I-m**, **III-m** o **IV-m**, respectivamente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, el anillo A, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, y R^{5'} es como se ha definido anteriormente y descrito en las realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

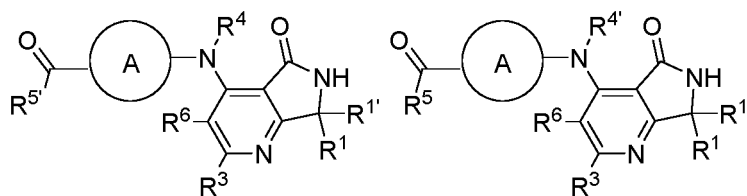
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I**, **III** o **IV**, en donde L¹ es -C(O)-, formando de esta manera un compuesto de fórmula **I-n**, **III-n** o **IV-n**, respectivamente:



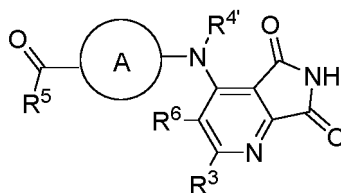
**IV-n**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de X, Y, el anillo A, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, y R^{5'} es como se ha definido anteriormente y descrito en las realizaciones en el presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I-n**, **III-n** o **IV-n**, en donde X es =C(R⁶)- e Y es =N-, formando de esta manera un compuesto de fórmula **I-o**, **III-o** o **IV-o**, respectivamente:

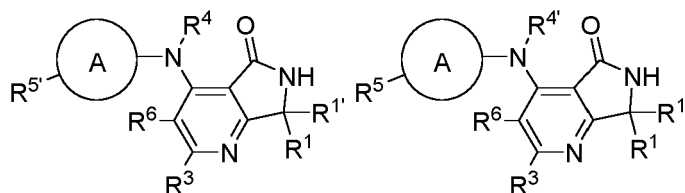
**I-o****III-o**

10

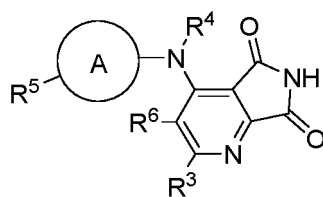
**IV-o**

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo A, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'} y R⁶ es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de una de las fórmulas **I-m**, **III-m** o **IV-m**, en donde X es =C(R⁶)- e Y es =N-, formando de esta manera un compuesto de fórmula **I-p**, **III-p** o **IV-p**, respectivamente:

**I-p****III-p**

20

**IV-p**

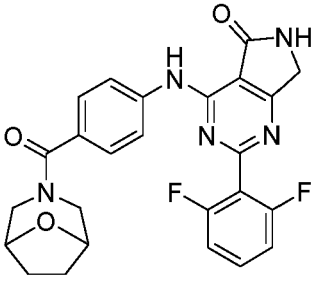
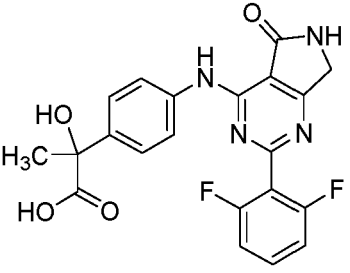
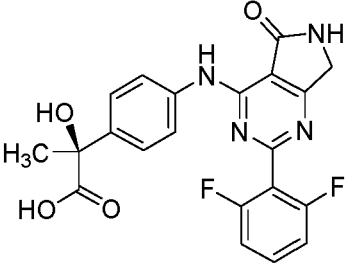
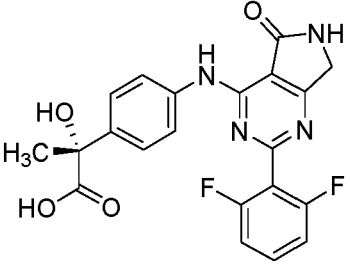
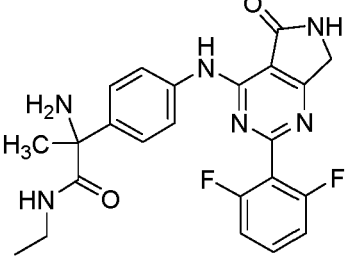
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno del anillo A, R¹, R^{1'}, R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'} y R⁶ es como se ha definido y descrito anteriormente en las realizaciones del presente documento, tanto de forma individual como combinada.

Los compuestos ejemplares de la invención se exponen en la **Tabla 1**, a continuación.

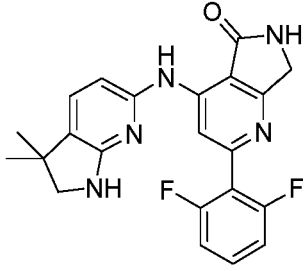
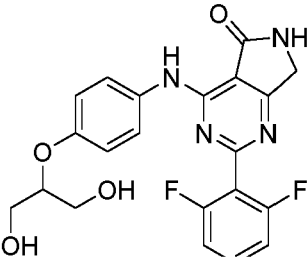
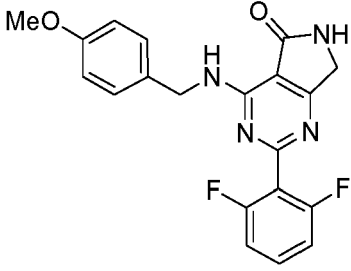
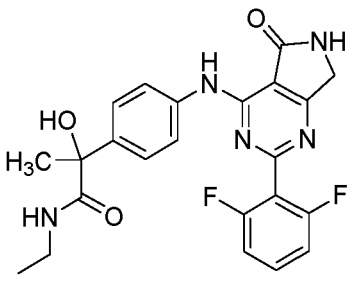
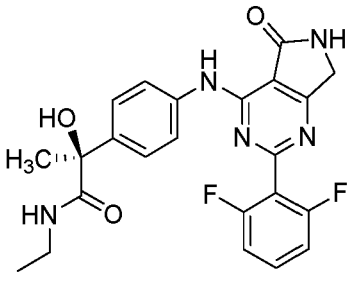
Tabla 1. Compuestos ejemplares

Compuesto n.º	Estructura
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

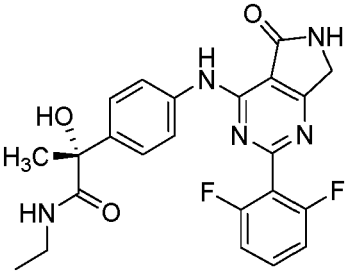
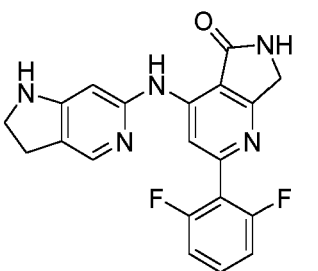
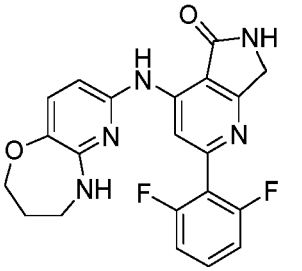
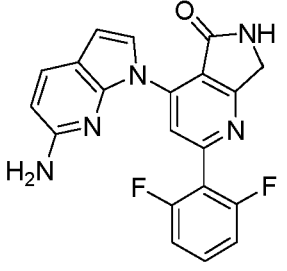
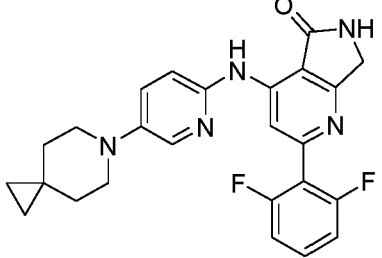
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	
I-9	

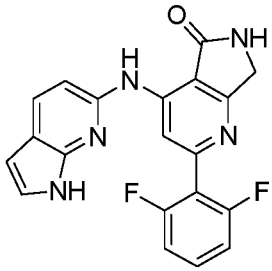
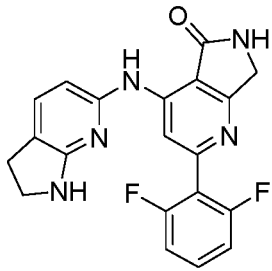
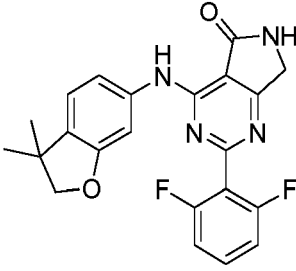
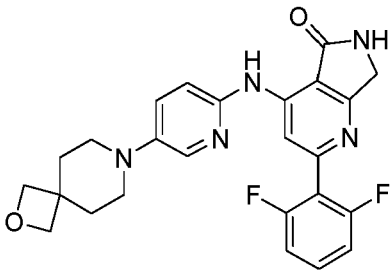
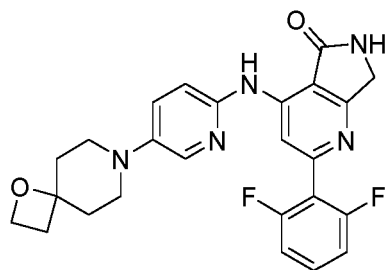
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-10	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	

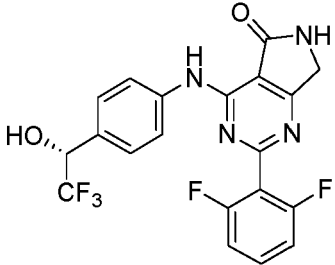
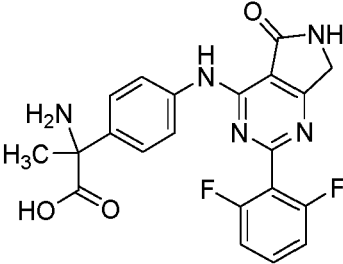
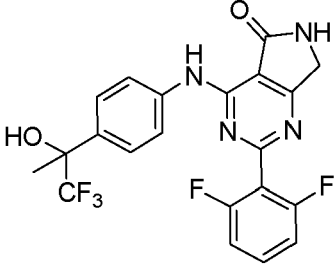
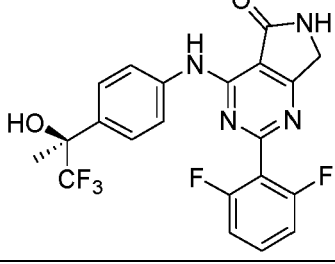
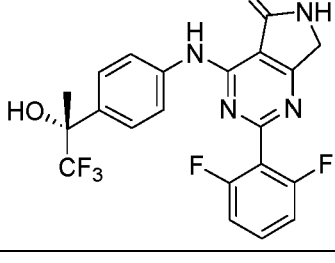
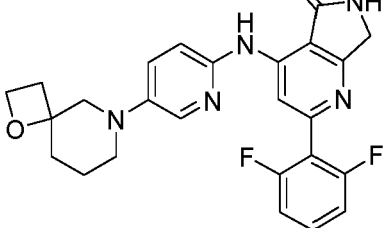
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	

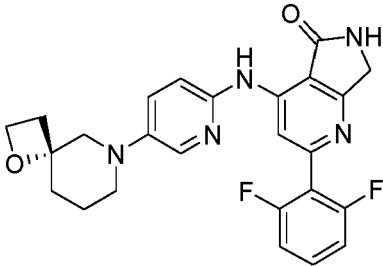
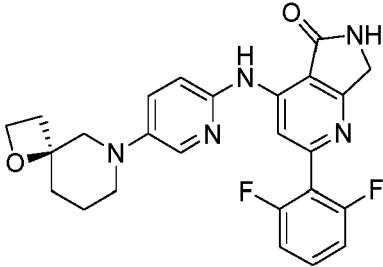
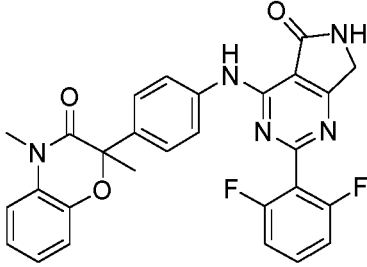
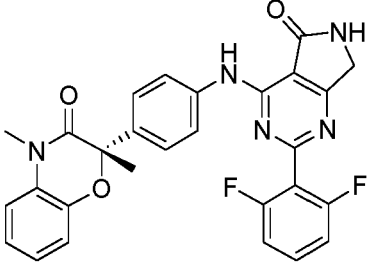
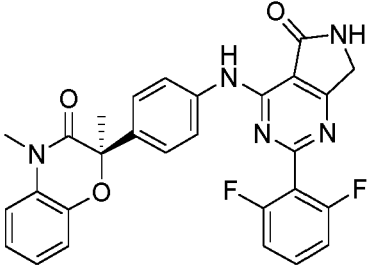
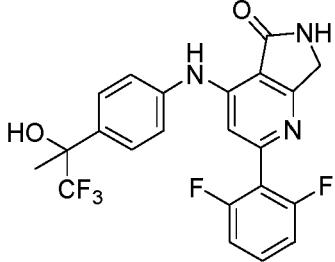
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	
I-30	

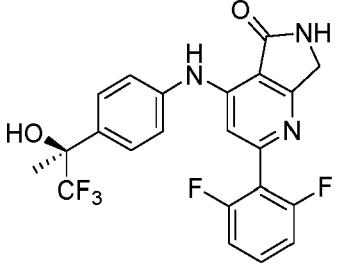
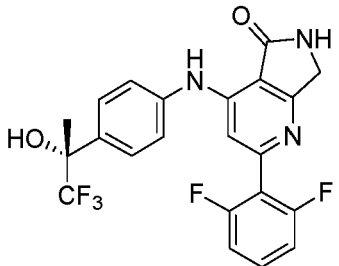
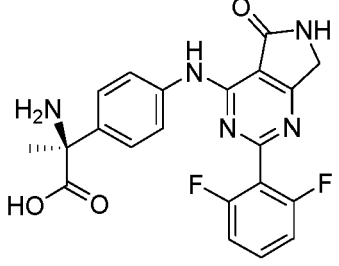
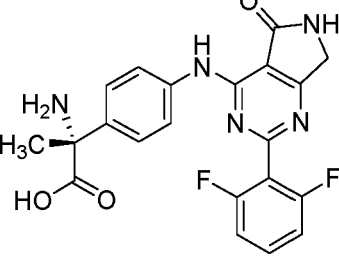
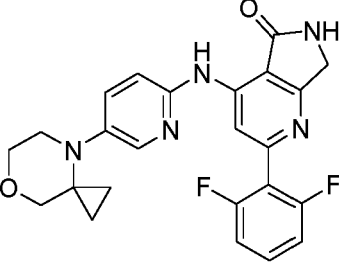
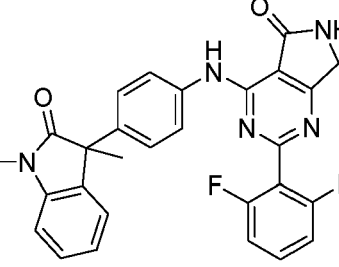
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

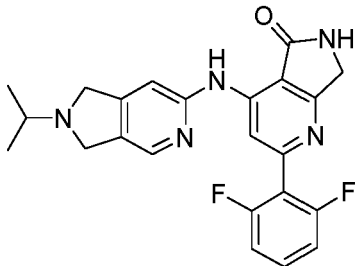
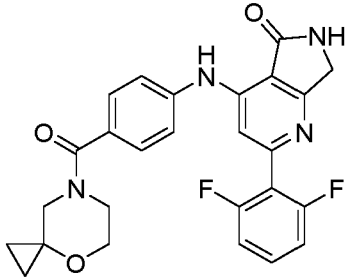
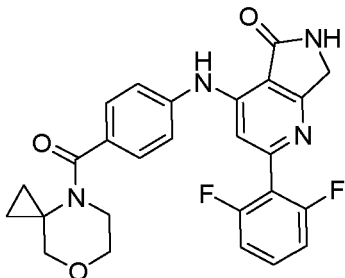
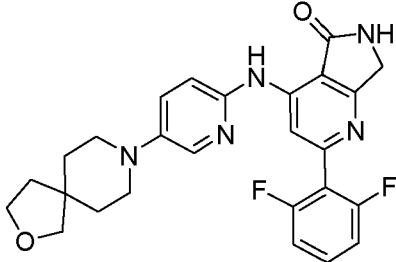
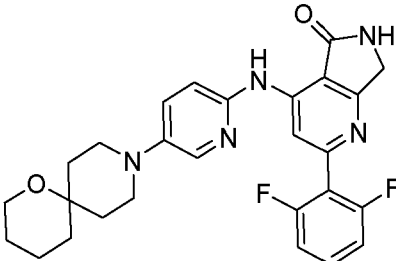
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	

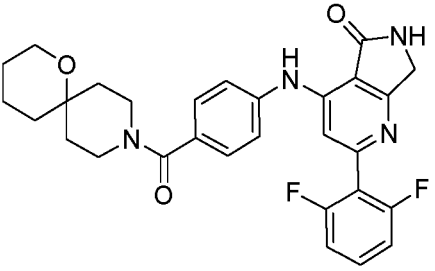
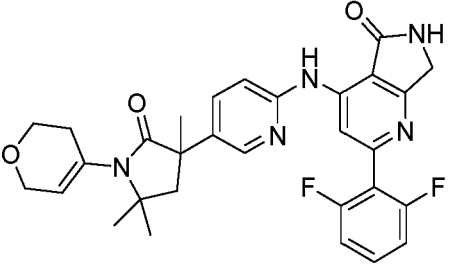
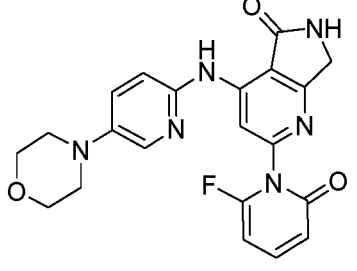
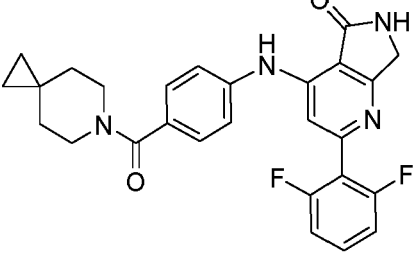
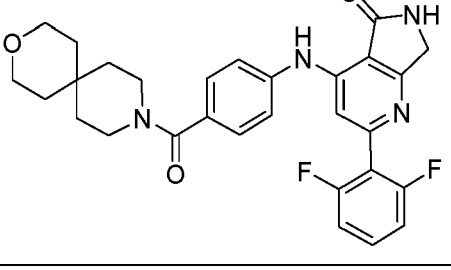
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	

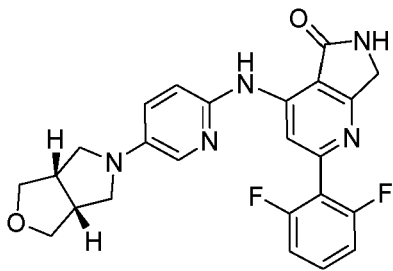
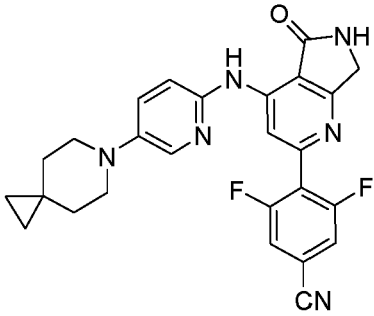
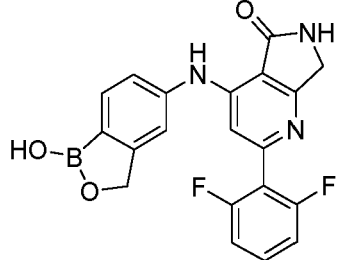
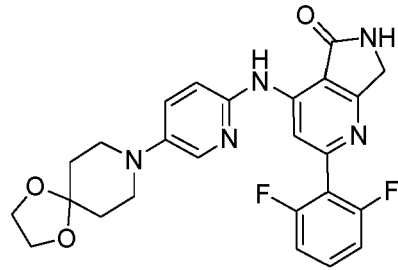
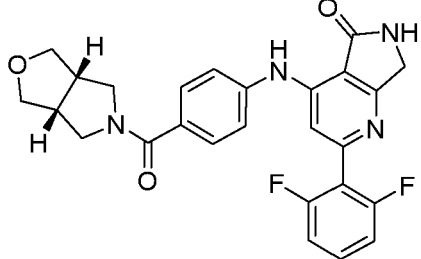
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	

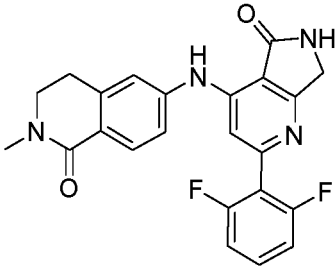
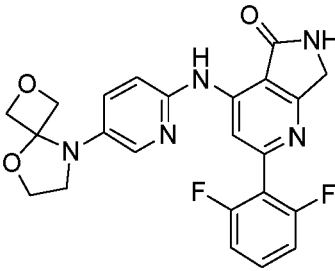
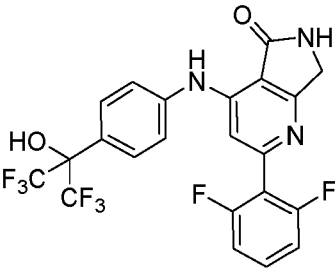
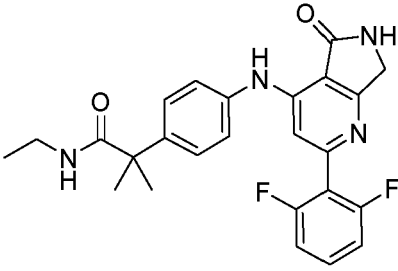
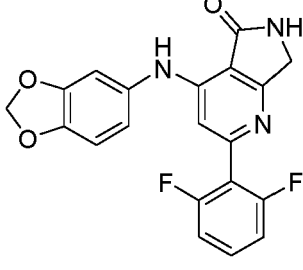
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-54	
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	

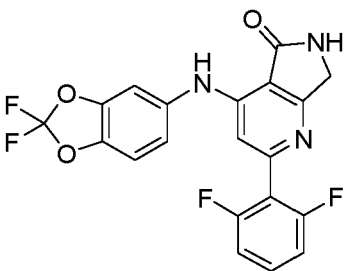
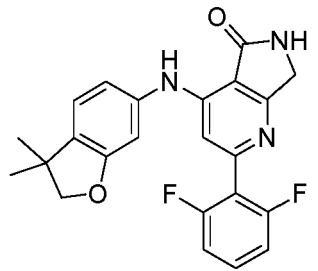
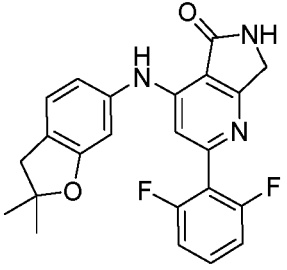
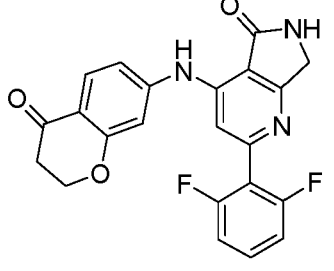
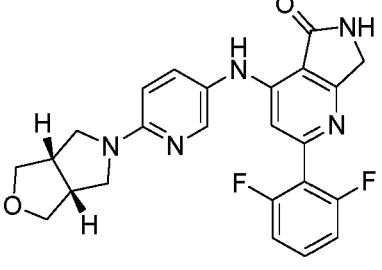
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	
I-63	

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-64	
I-65	
I-66	
I-67	
I-68	

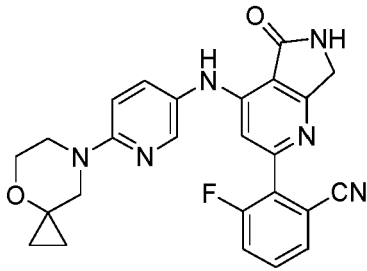
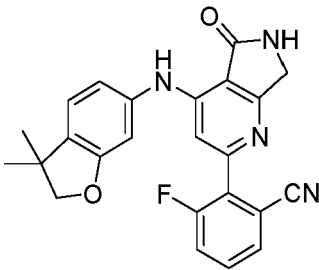
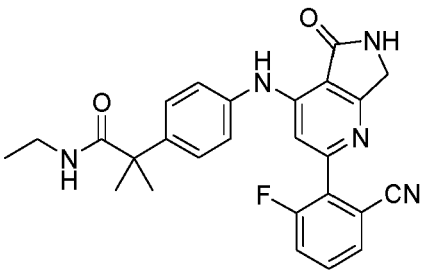
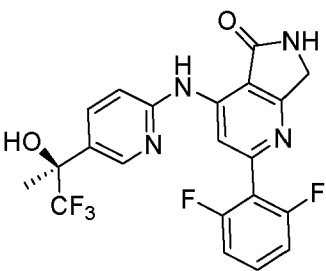
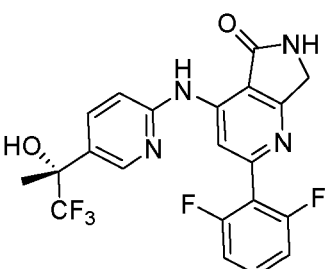
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-69	
I-70	
I-71	
I-72	
I-73	

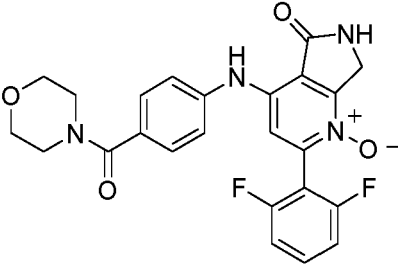
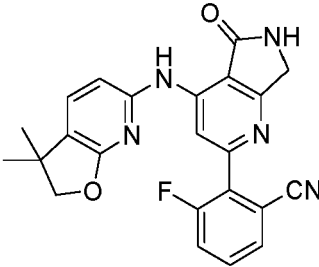
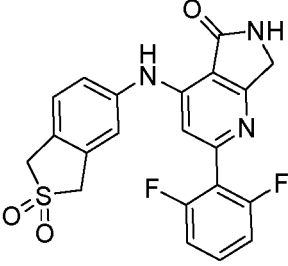
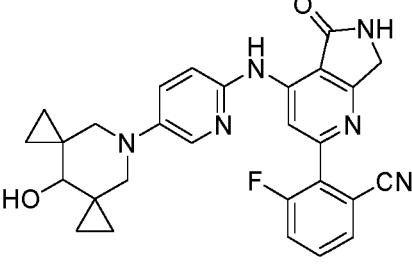
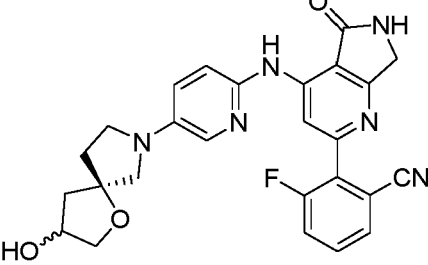
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	

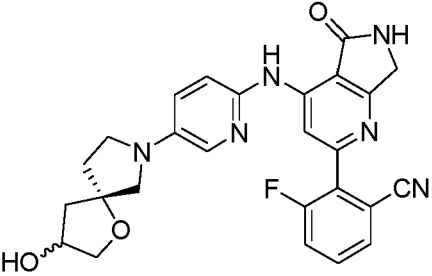
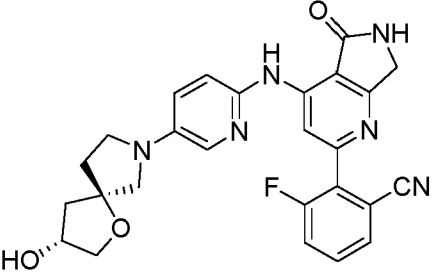
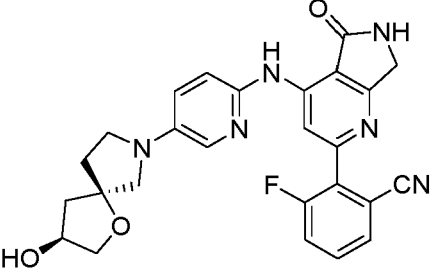
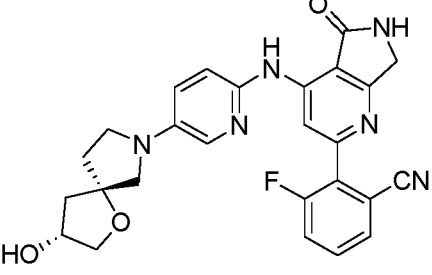
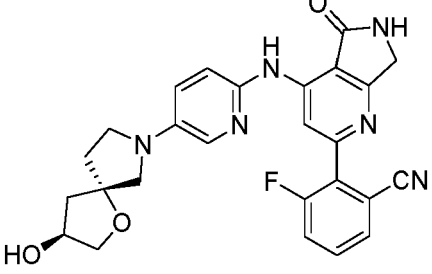
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-84	
I-85	
I-86	
I-87	
I-88	

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura
I-89	
I-90	
I-91	
I-92	
I-93	

En algunas realizaciones, el método y/o el uso terapéutico emplea un compuesto establecido en la **Tabla 1**, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto como se expone en la **Tabla 1**, anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto establecido en la **Tabla 1** anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna en particular, se cree que la proximidad de un compuesto inhibidor o un resto colgante de un compuesto inhibidor, al agua de interés facilita el desplazamiento o la disrupción de esa agua por el compuesto inhibidor o el resto colgante de un compuesto inhibidor. En algunas realizaciones, una molécula de agua desplazada o interrumpida por un compuesto inhibidor o un resto colgante de un compuesto inhibidor, es una molécula de agua inestable.

En determinadas realizaciones, el método y/o uso terapéutico emplea un complejo que comprende TYK2 y un inhibidor, en donde al menos un agua inestable de TYK2 se desplaza o se interrumpe por el inhibidor. En algunas realizaciones, al menos dos aguas inestables seleccionadas se desplazan o se interrumpen por el inhibidor.

4. Métodos generales para proporcionar los presentes compuestos

Los compuestos de esta invención pueden prepararse o aislarse en general por métodos sintéticos y/o semisintéticos conocidos por los expertos en la materia para compuestos análogos y por métodos descritos en detalle en los Ejemplos, en el presente documento.

5. Usos, formulación y administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de forma medible una proteína quinasa TYK2 o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir de forma medible una proteína quinasa TYK2 o un mutante de la misma, en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para su administración a un paciente que necesita dicha composición. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para su administración oral a un paciente.

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

La expresión "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante, o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de un éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de la presente invención que, tras su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito con actividad inhibidora o un resto del mismo.

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

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverizador por inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, por vía intraperitoneal o por vía intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se usan aceites estériles no volátiles convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión.

Con este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos

- grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleaginosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tales como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como los Tween, los Span y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden usarse con fines de formulación.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero no limitado a, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para su uso oral, los vehículos comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden normalmente. Para la administración oral en forma de una cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.
- Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.
- La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede lograrse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.
- Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuados que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
- Para su uso oftálmico, siempre que las composiciones farmacéuticamente aceptables puedan formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.
- Lo más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración oral. Dichas formulaciones pueden administrarse con o sin alimento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran sin alimento. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran con alimento.
- La cantidad de compuestos de la presente invención que puede combinarse con los materiales vehículo para producir una composición en una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del hospedador tratado, del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de tal manera que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que recibe estas composiciones.

Debe entenderse también que un régimen de dosificación y tratamiento específico para cualquier paciente particular dependerán de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación farmacológica y el criterio del médico a cargo del tratamiento y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también variará dependiendo del compuesto concreto en composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento son generalmente útiles para la inhibición de la actividad quinasa de una o más enzimas. En algunas realizaciones la quinasa inhibida por los compuestos y métodos y/o el uso terapéutico de la invención es TYK2.

TYK2 es una tirosina quinasa no receptora miembro de la familia de proteína quinasas Janus quinasa (JAK). La familia JAK de mamíferos consiste en cuatro miembros, TYK2, JAK1, JAK2 y JAK3. Las proteínas JAK, incluyendo TYK2, son parte integral de la señalización de citocinas. TYK2 se asocia al dominio citoplasmático de los receptores de citocinas tipo I y tipo II, así como los receptores de interferón tipo I y III y se activa por esos receptores tras unirse a la citocina. Las citocinas 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- ζ (también conocido como limitina) e interleucinas (por ejemplo, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, oncostatina M, factor neurotrófico ciliar, cardiotrofina 1, citocina tipo 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 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 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R", *J. Immunol.* (2002) 168:5699. La TYK2 activada después pasa a fosforilar más proteínas de señalización tales como miembros de la familia STAT, incluyendo STAT1, STAT2, STAT4 y STAT6.

La activación de TYK2 por IL-23, se ha relacionado con la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), 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 juega un papel en psoriasis, espondilitis anquilosante y enfermedad de Behcet. 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.*, "Genomewide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease", *Nat. Genet.* (2010) 42:698-702. Un estudio de asociación de todo el genoma de 2.622 personas con psoriasis identificó asociaciones entre la 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 inactivación génica o la inhibición de tirfostina de TYK2 reduce significativamente la dermatitis inducida por IL-23 e IL-22. Ishizaki *et al.*, "Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation", *Intl. Immunol.* (2013), doi: 10.1093/intimm/dxt062.

TYK2 también juega un papel en enfermedades respiratorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer de pulmón y fibrosis quística. La hiperplasia de células caliciformes (GCH) y la hipersecreción mucosa están mediadas por la 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.

La actividad de TYK2 disminuida conduce a la protección de las articulaciones de la artritis inducida por anticuerpos de colágeno, un modelo de artritis reumatoide humana. Mecánicamente, la disminución de la actividad de Tyk2 redujo la producción de las citocinas T_H1/T_H17 relacionadas 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.

Los ratones inactivados para TYK2 mostraron una resistencia completa en la encefalomiелitis autoinmune 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 enfermedades patógenas mediadas por CD4 en la 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 relacionan el aumento de la expresión de TYK2 con la susceptibilidad a la 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, conduce a una disminución de la desmielinización y a un aumento de la remielinización de las neuronas, lo que sugiere además un papel para los inhibidores de TYK2 en el

tratamiento de la EM y otros trastornos de desmielinización del SNC.

TYK2 es el único mensajero de señalización común a IL-12 e IL-23. La inactivación de TYK2 redujo el grosor de la almohadilla inducida por la inyección de BSA metilada, inflamación de la piel similar a la psoriasis inducida por imiquimod y colitis inducida por sulfato de dextrano sódico o ácido 2,4,6-trinitrobenceno sulfónico en ratones.

Estudios conjuntos de vinculación y asociación de varios genes de señalización de IFN tipo I con lupus eritematoso sistémico (LES, un trastorno autoinmunitario), mostró una correlación fuerte y significativa entre las mutaciones de pérdida de función de TYK2 y la disminución de la prevalencia 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. Los estudios de asociación de todo el genoma de individuos con LES frente a una cohorte no afectada mostraron una correlación muy significativa entre el locus TYK2 y el LES. Graham *et al.*, "Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with Systemic Lupus Erythematosus", *PLoS Genetics* (2011) 7(10):e1002341.

Se ha demostrado que TYK2 desempeña un papel importante en el mantenimiento de la vigilancia tumoral y los ratones inactivados para TYK2 mostraron una respuesta de células T citotóxicas comprometida y un desarrollo tumoral acelerado. Sin embargo, estos efectos se relacionaron con la supresión eficiente de los linfocitos T citolíticos naturales (NK) y 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 tales como JAK3 tienen funciones similares en el sistema inmunitario, TYK2 se ha sugerido como una diana superior debido a su participación en menos rutas de señalización y más estrechamente relacionadas, lo que conduce a menos 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.

Sin embargo, paradójicamente a la disminución de la vigilancia tumoral observada por Simma *et al.*, los estudios en leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL) indican que T-ALL depende en gran medida de IL-10 a través de TYK2 a través de la transducción de señales mediada por STAT1 para mantener la supervivencia de las células cancerosas a través de la regulación positiva de la proteína antiapoptótica BCL2. La inactivación de TYK2, pero no de otros miembros de la familia JAK, redujo el crecimiento celular. Las mutaciones activadoras específicas de TYK2 que promueven la supervivencia de las células cancerosas incluyen aquellas del 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 es necesaria para aumentar la supervivencia de las células cancerosas, ya que las enzimas TYK2 que presentaban mutaciones de quinasa muerta (M978Y o M978F) además de una mutación activadora (E957D) resultaron en fallos en la transformación. Sanda *et al.* "TYK2-STAT1-BCL2 Pathway Dependence in T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia", *Cancer Disc.* (2013) 3(5):564-577.

Por lo tanto, la inhibición selectiva de TYK2 se ha sugerido como una diana adecuada para pacientes con tumores adictos a IL-10 y/o BCL2, tal como el 70 % de los casos de leucemia de células T en adultos. Fontan *et al.* "Discovering What Makes STAT Signaling TYK in T-ALL", *Cancer Disc.* (2013) 3:494-496.

También se ha demostrado que la señalización de STAT3 mediada por TYK2 media en la muerte de células neuronales provocada por el péptido amiloide- β (A β). La disminución de la fosforilación de TYK2 de STAT3 después de la administración de A β conduce a una disminución de la muerte celular neuronal y se ha observado una mayor fosforilación de STAT3 en cerebros post mortem de pacientes con 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.

La inhibición de las rutas de señalización de JAK-STAT también está implicada en el crecimiento del cabello y en la reversión de la pérdida de cabello asociada a la 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.

En consecuencia, los compuestos que inhiben la actividad de TYK2 son beneficiosos, especialmente aquellos con selectividad sobre JAK2. Tales compuestos deberían proporcionar una respuesta farmacológica que trate favorablemente una o más de las afecciones descritas en el presente documento sin los efectos secundarios asociados a la inhibición de JAK2.

Aunque los inhibidores de TYK2 son conocidos en la técnica, existe una necesidad continua de proporcionar inhibidores novedosos que tengan propiedades farmacéuticamente relevantes más eficaces o ventajosas. Por ejemplo, los compuestos con actividad aumentada, selectividad sobre otras JAK quinasas (especialmente JAK2) y propiedades ADMET (absorción, distribución, metabolismo, excreción y/o toxicidad). Por lo tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona inhibidores de TYK2 que muestran selectividad sobre JAK2.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de TYK2 o un mutante del mismo, puede ensayarse *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 consecuencias funcionales subsiguientes o la actividad ATPasa de TYK2 activado o un mutante del mismo. Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a TYK2. La unión del inhibidor puede medirse mediante radiomarcado del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo inhibidor/TYK2 y determinación de la cantidad del radiomarcador unido. Alternativamente, la unión del inhibidor puede determinarse realizando un experimento de competición donde los inhibidores nuevos se incuban con TYK2 unido a radioligandos conocidos. Los ensayos *in vitro* e *in vivo* útiles para ensayar un inhibidor de TYK2 incluyen aquellos descritos y desvelados en, por ejemplo, cada una de las referencias citadas en el presente documento. Las condiciones detalladas para evaluar un compuesto utilizado en la presente invención como un inhibidor de TYK2 o un mutante del mismo, se exponen en los Ejemplos a continuación.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio de o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno o de uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la vista de antecedentes de síntomas y/o a la vista de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuar después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar la recaída.

Los compuestos proporcionados son inhibidores de TYK2 y, por lo tanto, son útiles para tratar uno o más trastornos asociados a la actividad de TYK2 o mutantes del mismo. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por TYK2 que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesita un compuesto de la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión trastornos, enfermedades y/o afecciones "mediados por TYK2" como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que TYK2 o un mutante de la misma desempeña un papel. En consecuencia, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento o disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las que TYK2, o un mutante de la misma, se sabe que desempeña un papel. Dichos trastornos mediados por TYK2 incluyen pero no se limitan a trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios, trastornos proliferativos, trastornos endocrinos, trastornos neurológicos y trastornos asociados al trasplante.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de uno o más trastornos, en donde los trastornos se seleccionan de trastornos autoinmunitarios, trastornos inflamatorios, trastornos proliferativos, trastornos endocrinos, trastornos neurológicos y trastornos asociados al trasplante, dicho compuesto de la invención para uso que comprende administrar a un paciente que lo necesite, una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno autoinmunitario. En algunas realizaciones, el trastorno se selecciona de diabetes tipo 1, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de Behçet, síndrome POEMS, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal.

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno inflamatorio. En algunas realizaciones, el trastorno inflamatorio es artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, hepatomegalia, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal.

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno proliferativo. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es un cáncer hematológico. En algunas realizaciones el trastorno proliferativo es una leucemia. En algunas realizaciones, la leucemia es una leucemia de células T. En algunas realizaciones la leucemia de células T es leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL). En algunas realizaciones el trastorno proliferativo es policitemia vera, mielofibrosis, esencial o trombocitosis.

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno endocrino. En algunas realizaciones, el trastorno endocrino es síndrome de ovario poliquístico, Síndrome de Crouzon o diabetes tipo 1.

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno neurológico. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer.

En algunas realizaciones el trastorno proliferativo está asociado a una o más mutaciones activadoras en TYK2. En algunas realizaciones, la mutación activadora en TYK2 es una mutación en el dominio FERM, el dominio JH2 o el dominio quinasa. En algunas realizaciones la mutación activadora en TYK2 se selecciona de G36D, S47N, R425H, V731I, E957D y R1027H.

En algunas realizaciones, el trastorno está asociado al trasplante. En algunas realizaciones el trastorno asociado al

trasplante es el rechazo del trasplante o la enfermedad de injerto contra hospedador.

En algunas realizaciones el trastorno está asociado a interferón tipo I, IL-10, señalización de IL-12 o de IL-23. En algunas realizaciones, el trastorno está asociado a la señalización de interferón de tipo I. En algunas realizaciones el trastorno está asociado a la señalización de IL-10. En algunas realizaciones el trastorno está asociado a la señalización de IL-12. En algunas realizaciones el trastorno está asociado a la señalización de IL-23.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel, por ejemplo soriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, pénfigo vulgar, pénfigo filiar, pénfigo paraneoplásico, epidermólisis ampollosa adquirida, acné vulgar y otras afecciones inflamatorias o alérgicas de la piel.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para el tratamiento de otras enfermedades o afecciones, tales como enfermedades o afecciones que tienen un componente inflamatorio, por ejemplo, tratamiento de enfermedades y afecciones del ojo tales como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica y enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tienen un componente o etiología autoinmunitario, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodermia, Granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmunitaria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), síndrome de intestino irritable, enfermedad celíaca, periodontitis, enfermedad de la membrana hialina, nefropatía, enfermedad glomerular, enfermedad del hígado alcohólico, esclerosis múltiple, oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, uveítis (anterior y posterior), síndrome de Sjögren, 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 el síndrome nefrótico idiopático o la nefropatía por cambios terminales), enfermedad granulomatosa crónica, endometriosis, leptospirosis, enfermedad renal, glaucoma, enfermedad retinal, envejecimiento, cefalea, dolor, síndrome de dolor regional complejo, hipertrofia cardíaca, pérdida muscular, trastornos catabólicos, obesidad, retraso del crecimiento fetal, hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica, mesotelioma, displasia ectodérmica 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, hipersensibilidad, anafilaxia, sinusitis nasal, alergia ocular, enfermedades inducidas por sílice, EPOC (reducción del daño, inflamación de las vías respiratorias, hiperreactividad bronquial, remodelación o progresión de la enfermedad), enfermedad pulmonar, fibrosis quística, lesión pulmonar inducida por ácido, hipertensión pulmonar, polineuropatía, cataratas, inflamación muscular junto con esclerosis sistémica, miositis por cuerpos de inclusión, miastenia grave, tiroiditis, enfermedad de Addison, liquen plano, Diabetes tipo 1 o Diabetes tipo 2, apendicitis, dermatitis atópica, asma, alergia, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, rechazo crónico de injerto, 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 supurativa, nefropatía por inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de alopecia areata.

En algunas realizaciones la enfermedad inflamatoria que puede tratarse de acuerdo con el uso terapéutico de la presente invención se selecciona de gota aguda y crónica, artritis gotosa crónica, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, Artritis reumatoide juvenil, Artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA), Síndrome Periódico Asociado a Criopirina (CAPS) y osteoartritis.

En algunas realizaciones la enfermedad inflamatoria que puede tratarse de acuerdo con el uso terapéutico de la presente invención es una enfermedad mediada por T_H1 o T_H17 . En algunas realizaciones la enfermedad mediada por T_H17 se selecciona de Lupus eritematoso sistémico, Esclerosis múltiple y Enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa).

En algunas realizaciones la enfermedad inflamatoria que puede tratarse de acuerdo con el uso terapéutico de la presente invención se selecciona de síndrome de Sjögren, trastornos alérgicos, osteoartritis, afecciones del ojo tales como alergia ocular, conjuntivitis, queratoconjuntivitis sicca y conjuntivitis vernal y enfermedades que afectan a la nariz tales como rinitis alérgica.

Adicionalmente, la invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con las definiciones del 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 el trasplante.

Terapias de combinación

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

En determinadas realizaciones, una combinación proporcionada o una composición de la misma, se administra en combinación con otro agente terapéutico.

Algunos ejemplos de agentes con los que pueden combinarse los agentes de la presente invención incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Excelon®; tratamientos para el VIH tales como ritonavir; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM) tales como interferón (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para el tratamiento de la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides, bloqueantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsiantes, bloqueantes de canales de iones, riluzol y agentes antiparquinsonianos; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes del canal del sodio y estatinas; agentes para el tratamiento de enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivíricos; agentes para el tratamiento de trastornos de la sangre tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes que prolongan o mejoran la farmacocinética tales como inhibidores del citocromo P450 (es decir, inhibidores de la descomposición metabólica) e inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketokenozol y ritonavir) y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia como gamma globulina.

En determinadas realizaciones, 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 ARNip terapéutico.

Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de una terapia de combinación proporcionada, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados junto con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos principios activos pueden suministrarse de forma simultánea, secuencialmente o dentro de un periodo de tiempo entre sí, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado", y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, una combinación de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico de forma simultáneamente o secuencial en formas de dosificación unitarias individuales o conjuntamente en una forma de dosificación unitaria individual.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único principio activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas en el presente documento variará de aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

En una realización, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales. El agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de fórmula I o puede administrarse antes o después de la administración de un compuesto de fórmula I. Los agentes terapéuticos adecuados se describen con más detalle a continuación. En determinadas realizaciones, un compuesto de fórmula I puede administrarse 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 del agente terapéutico. En otras realizaciones, un compuesto de fórmula I puede

administrarse 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 del agente terapéutico.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección inflamatorios administrando a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dichos agentes terapéuticos adicionales pueden ser moléculas pequeñas o agentes biológicos recombinantes e incluyen, por ejemplo, paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, colchicina (Colcrys®), corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y similares, probenecid, alopurinol, febuxostat (Uloric®), sulfasalazina (Azulfidine®), antipalúdicos tales como hidroxyciclorocina (Plaquenil®) y clorocina (Aralen®), metotrexato (Rheumatrex®), sales de oro como la tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofina (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytosan®), clorambucilo (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes "anti-TNF" tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), agentes "anti-IL-1" tales como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), canakinumab (Ilaris®), inhibidores anti-Jak tales como tofacitinib, anticuerpos tales como rituximab (Rituxan®), agentes "anti-células T" tales como abatacept (Orencia®), agentes "anti-IL-6" tales como tocilizumab (Actemra®), diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®), anticuerpos monoclonales tales como tanezumab, 20 anticoagulantes como heparina (Calciparine® o Liqueamin®) y warfarina (Coumadin®), antidiarreicos tales como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), aglutinantes de ácidos biliares tales como colestiramina, alosetrón (Lotronex®), lubiprostone (Amitiza®), laxantes tales como Leche de Magnesia, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot®, anticolinérgicos o antiespasmódicos tales como diciclomina (Bentyl®), Singulair®, agonistas beta-2 tales 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 tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados como dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® y Vanceryl®), acetónido de trimcinolona (Azmacort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®) y flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, cromolina sódica (Intal®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) y aminofilina, Anticuerpos IgE tales como omalizumab (Xolair®), inhibidores de nucleósido de la transcriptasa inversa tales como zidovudina (Retrovir®), abacavir (Ziagen®), abacavir/lamivudina (Epzicom®), abacavir/lamivudina/zidovudina (Trizivir®), didanosina (Videx®), emtricitabina (Emtriva®), lamivudina (EpiVir®), lamivudina/zidovudina (Combivir®), estavudina (Zerit®) y zalcitabina (Hivid®), inhibidores distintos de nucleósido de la transcriptasa inversa tales como delavirdina (Rescriptor®), efavirenz (Sustiva®), nevirapina (Viramune®) y etravirina (Intelence®), inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos tales como tenofovir (Viread®), inhibidores de la proteasa tales 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 tales como enfuvirtida (Fuzeon®) y maraviroc (Selzentry®), inhibidores de la integrasa tales como raltegravir (Isentress®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), bortezomib (Velcade®) y dexametasona (Decadron®) en combinación con lenalidomida (Revlimid®) o cualquier combinación o combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y similares, sulfasalazina (Azulfidine®), Antipalúdicos tales como hidroxyciclorocina (Plaquenil®) y clorocina (Aralen®), metotrexato (Rheumatrex®), sales de oro como la tioglucosa de oro (Solganal®), tiomalato de oro (Myochrysine®) y auranofina (Ridaura®), D-penicilamina (Depen® o Cuprimine®), azatioprina (Imuran®), ciclofosfamida (Cytosan®), clorambucilo (Leukeran®), ciclosporina (Sandimmune®), leflunomida (Arava®) y agentes "anti-TNF" tales como etanercept (Enbrel®), infliximab (Remicade®), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®) y adalimumab (Humira®), agentes "anti-IL-1" tales como anakinra (Kineret®) y rilonacept (Arcalyst®), anticuerpos tales como rituximab (Rituxan®), agentes "anti-células T" tales como abatacept (Orencia®) y agentes "anti-IL-6" tales como tocilizumab (Actemra®).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de osteoartritis que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, diclofenaco, cortisona, ácido hialurónico (Synvisc® o Hyalgan®) y anticuerpos monoclonales tales como tanezumab.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etodolaco (Lodine®) y celecoxib, corticosteroides tales como prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y similares, Antipalúdicos tales como

hidroxiclorocina (Plaquenil®) y clorocina (Aralen®), ciclofosfamida (Cytoxan®), metotrexato (Rheumatrex®), azatioprina (Imuran®) y anticoagulantes tales como heparina (Calcinparine® o Liquaemin®) y warfarina (Coumadin®).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o enfermedad inflamatoria del intestino que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de mesalamina (Asacol®) sulfasalazina (Azulfidine®), antidiarreicos tales como difenoxilato (Lomotil®) y loperamida (Imodium®), aglutinantes de ácidos biliares tales como colestiramina, alosetrón (Lotronex®), lubiprostona (Amitiza®), laxantes tales como Leche de Magnesias, polietilenglicol (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® y Senokot® y anticolinérgicos o antiespasmódicos tales como dicitolmina (Bentyl®), terapias anti-TNF, esteroides y antibióticos tales como Flagyl o ciprofloxacino.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de asma que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de Singulair®, agonistas beta-2 tales 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 tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), corticosteroides inhalados tales como prednisona, prednisolona, dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® y Vanceril®), acetónido de trimcinolona (Azmecort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®), flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® y Dulera®, cromolina sódica (Intal®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) y aminofilina y anticuerpos IgE tales como omalizumab (Xolair®).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la EPOC que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agonistas beta-2 tales 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 tales como bromuro de ipratropio (Atrovent®) y tiotropio (Spiriva®), metilxantinas tales como teofilina (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) y aminofilina, corticosteroides inhalados tales como prednisona, prednisolona, dipropionato de beclometasona (Beclovent®, Qvar® y Vanceril®), acetónido de trimcinolona (Azmecort®), mometasona (Asthmanex®), budesonida (Pulmocort®), flunisolida (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® y Dulera®.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, y un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un tumor sólido que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, y un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una neoplasia maligna hematológica que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y un inhibidor de la ruta de señalización Hedgehog (Hh). En algunas realizaciones, 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 en línea el 17 de julio).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de rituximab (Rituxan®), ciclofosfamida (Cytoxan®), doxorubicina (Hydrodaunorubicin®), vincristina (Oncovin®), prednisona, un inhibidor de la señalización hedgehog y combinaciones de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de mieloma múltiple que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de bortezomib (Velcade®) y dexametasona (Decadron®), un inhibidor de la señalización hedgehog, un inhibidor de BTK, y un inhibidor de JAK/pan-JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de SYK en combinación con lenalidomida (Revlimid®).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o

- disminución de la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y un inhibidor de BTK, en donde la enfermedad se selecciona de enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, neuroborreliosis de Lyme, síndrome de Guillain-Barre, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclon-mioclono, espondilosis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, gastritis autoinmunitaria, anemia perniciosa, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis de la temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behcet, fatiga crónica, disautonomía, glomerulonefropatía membranosa, endometriosis, cistitis intersticial, pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso, neuromiotonía, esclerodermia, vulvodinia, una enfermedad hiperproliferativa, rechazo de órganos o tejidos trasplantados, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA, también conocido como VIH), diabetes de tipo 1, enfermedad de injerto contra hospedador, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergias (por ejemplo, alergias a pólenes de plantas, látex, fármacos, alimentos, venenos para insectos, pelo de 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 crónico de injerto, 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 supurativa, nefropatía por inmunoglobulina A, enfermedad pulmonar intersticial, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, otitis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, polimiositis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, colitis ulcerosa, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis, trastorno proliferativo de células B, por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmascítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma múltiple (también conocido como mieloma de células plasmáticas), linfoma no hodgkiniano, linfoma de Hodgkin, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primario, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide, cáncer de mama, cáncer de próstata o cáncer de los mastocitos (por ejemplo, mastocitoma, leucemia de mastocitos, sarcoma de mastocitos, mastocitosis sistémica), cáncer de huesos, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, enfermedades de los huesos y las articulaciones incluyendo, sin limitación, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, osteoporosis, cáncer de huesos, metástasis ósea, un trastorno tromboembólico, (por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de angioplastia, reestenosis después de angioplastia, reoclusión después de una derivación aortocoronaria, reestenosis después de una derivación aortocoronaria, ictus, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda), enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, piel quemada por el sol, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colicostosis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo del injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad poliglandular autoinmune (también conocida como síndrome poliglandular autoinmune), 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, osteoartritis, púrpura 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, escleroderma, micosis fungoide, respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión por isquemia/reperusión) y enfermedad de Graves.
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I y un inhibidor de PI3K, en donde la enfermedad se selecciona de un cáncer, un trastorno neurodegenerativo, un trastorno angiogénico, una enfermedad vírica, una enfermedad autoinmunitaria, un trastorno inflamatorio, una enfermedad relacionada con las hormonas, afecciones asociadas con trasplante de órganos, trastornos de inmunodeficiencia, un trastorno de destrucción ósea, un trastorno proliferativo, una enfermedad infecciosa, una afección asociada a muerte celular, agregación de plaquetas inducida por trombina, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad hepática, afecciones inmunes patológicas que implican activación de células T, un trastorno cardiovascular y un trastorno del SNC.
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesite un

compuesto de fórmula I 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, por sus siglas en inglés)), hígado, glándula suprarrenal, vejiga, mama, estómago, tumores gástricos, ovarios, colon, recto, próstata, páncreas, pulmón, vagina, endometrio, cuello uterino, testículos, tracto 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 prostática, una neoplasia, una neoplasia de carácter epitelial, adenoma, adenocarcinoma, queratoacantoma, carcinoma epidermoide, carcinoma macrocítico, carcinoma de pulmón no microcítico, linfomas, (incluyendo, por ejemplo, linfoma no hodgkiniano (LNH) y linfoma de Hodgkin (también denominado Hodgkin o enfermedad de Hodgkin), un carcinoma mamario, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma o una leucemia, las enfermedades incluyen síndrome de Cowden, Enfermedad de Lhermitte-Dudos y síndrome de Bannayan-Zonana o enfermedades en las cuales la ruta PI3K/PKB se activa de forma aberrante, asma de cualquier tipo o génesis incluyendo asma intrínseco (no alérgico) y asma extrínseco (alérgico), asma leve, asma moderada, asma grave, asma bronquial, asma inducido por ejercicio, asma ocupacional y asma inducida después de una infección bacteriana, lesión pulmonar aguda (LPA), síndrome de dificultad respiratoria aguda/adulto (SDRA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de las vías respiratorias o pulmonar (EPOC, COAD o COLD), incluyendo bronquitis crónica o disnea asociada a la misma, enfisema, así como la exacerbación de la hiperreactividad de las vías respiratorias como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, en particular, otra terapia con fármacos inhalados, bronquitis de cualquier tipo o génesis incluyendo, pero no limitado a, leucemias agudas, araquídico, catarral, crupus, bronquitis crónica o fitoidea, neumoconiosis (una enfermedad inflamatoria, comúnmente ocupacional, de los pulmones, acompañada frecuentemente de obstrucción de las vías respiratorias, ya sea crónica o aguda, y ocasionada por la inhalación repetida de polvos) de cualquier tipo o génesis, incluyendo, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, síndrome de Löffler, eosinofílica, neumonía, infestación parasitaria (en particular metazoos) (incluyendo eosinofilia tropical), aspergilosis broncopulmonar, poliarteritis nodosa (incluyendo síndrome de Churg-Strauss), granuloma eosinofílico y trastornos relacionados con los eosinófilos que afectan a las vías respiratorias ocasionados por una reacción al fármaco, psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, alopecia areata, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitiligo, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, penfigoide ampolloso, lupus eritematoso, pénfis, epidermólisis ampollosa adquirida, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca y conjuntivitis vernal, enfermedades que afectan a la nariz incluyendo rinitis alérgica y enfermedades inflamatorias en las cuales están implicadas reacciones autoinmunitarias o que tienen un componente o etiología autoinmunitario, incluyendo trastornos hematológicos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, policondritis, esclerodoma, Granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmunitaria (por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Grave, sarcoidosis, alveolitis, neumonitis por 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 el síndrome nefrótico idiopático o la nefropatía por cambios terminales, reestenosis, cardiomegalia, aterosclerosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico e insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington e isquemia cerebral y enfermedad neurodegenerativa provocada por lesión traumática, neurotoxicidad por glutamato e hipoxia.

En algunas realizaciones la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de una enfermedad que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de fórmula I 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 al trasplante. En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno proliferativo, lupus o nefritis lúpica. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es leucemia linfocítica crónica, linfoma difuso de células B grandes, enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, síndrome mielodisplásico, linfoma, una neoplasia hematológica o tumor sólido.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el uso terapéutico de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o atenuar la gravedad de un trastorno autoinmunitario, un trastorno inflamatorio, un trastorno proliferativo, un trastorno endocrino, un trastorno neurológico o un trastorno asociado al trasplante. La cantidad exacta necesaria variará entre sujetos, 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 se formulan preferentemente en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma unitaria de dosificación" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente concreta de agente adecuada para el paciente que se va a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención se decidirá por el médico a cargo del tratamiento dentro del alcance del criterio médico razonable. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo el trastorno que se va a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente;

el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de secreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o casuales 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, preferentemente un mamífero y lo más preferentemente, un ser humano.

5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intracisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (en forma de polvos, pomadas o gotas), por vía bucal, como un pulverizador oral o nasal o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que se va a tratar. En determinadas realizaciones, los
10 compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

15 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo,
20 propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes.

25 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer,
30 U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se usan aceites estériles no volátiles convencionalmente en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

35 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

40 Para prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, es deseable con frecuencia ralentizar la absorción del compuesto de inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala 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 de la forma cristalina. Alternativamente, se realiza absorción retardada de una forma de compuesto administrado por vía parenteral
45 disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se fabrican mediante la formación de matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como poliláctido poliglucólido. Dependiendo de la relación de compuesto con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones de
50 depósito inyectables atrapado el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos adecuados no irritantes tales como
55 manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o
60 vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tales como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo,
65 alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonítica e i) lubricantes tales

como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tamponantes.

- 5 También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de cargadas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y
- 10 también pueden tener una composición que libere el principio o principios activos solo o con preferencia, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de cargadas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 15 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas
- 20 farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tales como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.
- 25 Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el principio o principios activos solo o con preferencia, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

- 30 Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un transportador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario, según sea necesario. Formulación oftálmica, gotas óticas y/o colirios también se contemplan en el alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches
- 35 transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al organismo. Dichas formas farmacéuticas pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

- 40 De acuerdo con una realización, la invención se refiere a un método para inhibir la actividad proteína quinasa en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto.

- 45 De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un método para inhibir TYK2 o un mutante de la misma, actividad en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto. En determinadas realizaciones, la invención se refiere a un método para inhibir irreversiblemente TYK2 o un mutante de la misma, actividad en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un
- 50 compuesto de la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto.

- En otra realización, la invención proporciona un método y/o un uso terapéutico para inhibir selectivamente TYK2 sobre uno o más de JAK1, JAK2 y JAK3. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 2 veces selectivo sobre JAK1/2/3. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 5 veces
- 55 selectivo sobre JAK1/2/3. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 10 veces selectivo sobre JAK1/2/3. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 50 veces selectivo sobre JAK1/2/3. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es más de 100 veces selectivo sobre JAK1/2/3.

- 60 La expresión "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.

- La inhibición de la actividad TYK2 (o un mutante de la misma) en una muestra biológica es útil para una diversidad de
- 65 fines que son conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos de dichos fines incluyen, pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en la inhibición de la actividad proteína quinasa 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.

De acuerdo con otra realización, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en la inhibición de 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. De acuerdo con determinadas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso en la inhibición reversible o irreversible de la actividad de uno o más 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. En otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por TYK2 o un mutante de la misma, en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichos trastornos se describen con detalle en el presente documento.

Dependiendo de la afección o enfermedad particular, que se va a tratar, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar esa afección, también puede estar presente en las composiciones de la presente invención. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección, que se va a tratar".

Un compuesto de la presente invención también puede usarse ventajosamente en combinación con otros compuestos terapéuticos. En algunas realizaciones, los otros compuestos terapéuticos son compuestos antiproliferativos. Dichos compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la aromatasa; 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 a/disminuyen la actividad proteína o lípido quinasa y compuestos antiangiogénicos adicionales; compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteínas o lípidos; agonistas de gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos usados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas; compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tal como 17-AAG (17-alilaminogeldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conform Therapeutics; temozolomida (Temodal®); inhibidores de la proteína del huso de quinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina. La expresión "inhibidor de aromatasa" 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 androstenodiona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a esteroides, especialmente atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, especialmente aminoglutetimida, roglitimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se comercializa con el nombre comercial Aromasin™. El formestano se comercializa con el nombre comercial Lentaron™. El fadrozol se comercializa con el nombre comercial Afema™. El anastrozol se comercializa con el nombre comercial Arimidex™. El letrozol se comercializa con los nombres comerciales Femara™ o Femar™. La aminoglutetimida se comercializa con el nombre comercial Orimeten™. Una combinación de la invención que comprende un agente quimioterapéutico que es un inhibidor de aromatasa es particularmente útil para el tratamiento de tumores con receptores hormonales positivos, tales 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 de receptores de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se comercializa con el nombre comercial Nolvadex™. El clorhidrato de raloxifeno se comercializa con el nombre comercial Evista™. El fulvestrant se puede administrar con 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 con receptores de estrógenos positivos, tales como tumores de mama.

El término "antiandrógeno" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (Casodex™). La expresión "agonista de la gonadorelina" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina puede administrarse con el nombre comercial Zoladex™.

La expresión "inhibidor de topoisomerasa I" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a

topotecán, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocamptotecina y el conjugado macromolecular de camptotecina PNU-166148. Se puede administrar irinotecán, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca comercial Camptosar™. El topotecán se comercializa con el nombre comercial Hycamptin™.

- 5 La expresión "inhibidor de topoisomerasa II" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a las antraciclinas tales como doxorubicina (incluyendo la formulación liposómica, tal como Caelyx™), daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se comercializa con el nombre comercial Etopophos™. El tenipósido se comercializa con el nombre comercial VM 26-Bristol. La doxorubicina se comercializa con el nombre comercial
- 10 Acridblastin™ o Adriamycin™. La epirubicina se comercializa con el nombre comercial Farmorubicin™. La idarrubicina se comercializa con el nombre comercial Zavedos™. La mitoxantrona se comercializa con el nombre comercial Novantron.

- 15 La expresión "agente activo de microtúbulos" se refiere a los compuestos estabilizantes de microtúbulos, desestabilizantes de microtúbulos e inhibidores de polimerización de microtubinas que incluyen, pero no limitado a taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; alcaloides vinca, tales como vinblastina o sulfato de vinblastina, vincristina o sulfato de vincristina y vinorelbina; discodermolidas; colchicina y epotilonas y derivados de los mismos. El paclitaxel se comercializa con el nombre comercial Taxol™. El docetaxel se comercializa con el nombre comercial Taxotere™. El sulfato de vinblastina se comercializa con el nombre comercial Vinblastin R.P™. El sulfato de vincristina se
- 20 comercializa con el nombre comercial Farmistin™.

- La expresión "agente alquilante" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se comercializa con el nombre comercial Cyclostin™. La ifosfamida se comercializa con el nombre comercial Holoxan™.

- 25 La expresión "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 se limita a, ácido hidroxiácido de suberoilánilida (SAHA).

- 30 La expresión "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato y antagonistas del ácido fólico tales como pemetrexed. La capecitabina se comercializa con el nombre comercial Xeloda™. La gemcitabina se comercializa con el nombre comercial Gemzar™.

- 35 La expresión "compuesto de platino" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, carboplatino, cisplatino, cisplatino y oxaliplatino. El carboplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con la marca comercial Carboplat™. El oxaliplatino puede administrarse, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo, con marca comercial Eloxatin™.

- 40 La expresión "compuestos que se dirigen a/disminuyen una actividad proteína o lípido quinasa; o una actividad fosfatasa de proteínas o lípidos; o compuestos antiangiogénicos adicionales" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de la proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa o inhibidores de la lípido quinasa, tales como a) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGFR), tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de PDGFR, especialmente compuestos que inhiben el receptor de PDGF, tales como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tales como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-IR), tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de IGF-IR, especialmente compuestos que inhiben la actividad quinasa 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 a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa Trk o inhibidores de efrina B4; e) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa Axl; f) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor tirosina quinasa Ret; g) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa Kit/SCFR, tales como imatinib; h) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa c-Kit, que forman parte de la familia PDGFR, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa c-Kit, especialmente compuestos que inhiben el receptor c-Kit, tales como imatinib; i) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, BCR-Abl quinasa) y mutantes, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia c-Abl y sus productos de fusión génica, tales como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tales como imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825); j) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los miembros de la familia de serina/treonina quinasas de proteína quinasa C (PKC) y Raf, miembros de las familias MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, familia BTK y TEC y/o miembros de la familia de quinasas ciclodependientes (CDK) incluyendo derivados de estaurosporina, tales como midostaurina; algunos ejemplos de compuestos adicionales
- 65

incluyen UCN-01, safinol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina; FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de PI3K) o AT7519 (inhibidor de CDK); k) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los inhibidores de proteínas tirosina quinasa, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de proteínas tirosina quinasa incluyen mesilato de imatinib (Gleevec™) o tirfostina tales como tirfostina A23/RG-50810; AG 99; tirfostina AG 213; tirfostina AG 1748; tirfostina AG 490; tirfostina B44; enantiómero (+) de tirfostina B44; tirfostina AG 555; AG 494; tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (éster de adamantilo de ácido 4-(((2,5-dihidroxifenil)metil)amino)-benzoico; NSC 680410, adafostina); 1) compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia de receptores tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR; ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo- o heterodímeros) y sus mutantes, tales como compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben los miembros de la familia receptor tirosina quinasa del EGF, tales como el 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 a, disminuyen o inhiben la actividad del receptor c-Met, tales como compuestos que se dirigen a, 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 a, 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 a, 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 a, disminuyen o inhiben los efectos de señalización de la proteína hedgehog (Hh) o las rutas del receptor smoothened (SMO), incluyendo pero no limitado a ciclopamina, vismodegib, itraconazol, erismodegib e IPI-926 (saridegib).

La expresión "inhibidor de PI3K" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a compuestos que tienen actividad inhibidora contra una o más enzimas de la familia de las fosfatidilinositol-3-quinasas, 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 la presente invención incluyen pero no se limitan 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.

La expresión "inhibidor de BTK" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa de Bruton (BTK), incluyendo, pero no limitado a AVL-292 e ibrutinib.

La expresión "inhibidor de SYK" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a compuestos que tienen actividad inhibidora contra la tirosina quinasa del bazo (SYK), incluyendo pero no limitado a PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 y fostamatinib.

La expresión "inhibidor de Bcl-2" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a compuestos que tienen actividad inhibidora contra la proteína 2 del linfoma de células B (Bcl-2), incluyendo pero no limitado a ABT-199, ABT-731, ABT-737, apogospol, inhibidores de pan-Bcl-2 de Ascenta, curcumina (y análogos de la misma), inhibidores dobles de 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 (Universidad Farmacéutica de Shenayng), 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 realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un agente terapéutico de molécula pequeña. En algunas realizaciones, el inhibidor de Bcl-2 es un peptidomimético.

Algunos ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de BTK y afecciones tratables mediante tales compuestos en combinación con compuestos de la presente invención pueden encontrarse en el documento WO2008039218 y el documento WO2011090760.

Algunos ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de SYK y afecciones tratables mediante tales compuestos en combinación con compuestos de la presente invención pueden encontrarse en el documento WO2003063794, el documento WO2005007623 y el documento WO2006078846.

Algunos ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de PI3K y afecciones tratables mediante tales compuestos en combinación con compuestos de la presente invención pueden encontrarse en el documento WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, el documento WO2005113554 y el documento WO2007044729.

Algunos ejemplos adicionales de compuestos inhibidores de JAK y afecciones tratables mediante tales compuestos en combinación con compuestos de la presente invención pueden encontrarse en el documento WO2009114512,

WO2008109943, WO2007053452, el documento WO2000142246 y el documento WO2007070514.

Otros compuestos antiangiogénicos incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de proteína o lípido quinasas, por ejemplo, talidomida (Thalomid™) y TNP-470.

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

Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de una fosfatasa de proteínas o lípidos por ejemplo, inhibidores de la fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, tales como ácido okadaico o un derivado del mismo.

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

La expresión inhibidor de la ciclooxigenasa como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib (Celebrex™), rofecoxib (Vioxx™), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, tales como ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenilacético, lumiracoxib.

El término "bifosfonatos" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, ácido etidróico, clodróico, tiludróico, pamidróico, alendróico, ibandróico, risedróico y zoledróico. El ácido etidróico se comercializa con el nombre comercial Didronel™. El ácido clodróico se comercializa con el nombre comercial Bonefos™. El ácido tiludróico se comercializa con el nombre comercial Skelid™. El ácido pamidróico se comercializa con el nombre comercial Aredia™. El ácido alendróico se comercializa con el nombre comercial Fosamax™. El ácido ibandróico se comercializa con el nombre comercial Bondranat™. El ácido risedróico se comercializa con el nombre comercial Actonel™. El ácido zoledróico se comercializa con el nombre comercial Zometa™. La expresión "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben la diana de rapamicina (mTOR) de mamíferos y que poseen actividad antiproliferativa tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 y ABT578.

La expresión "inhibidor de heparanasa" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la degradación de sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88. La expresión "modificador de la respuesta biológica" como se usa en el presente documento se refiere a una linfoquina o interferones.

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

La expresión "inhibidor de la metionina aminopeptidasa" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa incluyen, pero no se limitan a, bengamida o un derivado de la misma.

La expresión "inhibidor del proteasoma" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, pero no se limitan a, Bortezomib (Velcade™) y MLN 341.

La expresión "inhibidor de metaloproteinasas de matriz" o (inhibidor de "MMP") como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastat y su análogo marimastat biodisponible por vía oral (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

La expresión "compuestos usados en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, inhibidores de la tirosina quinasa de tipo FMS, que son compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa de tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1- β -D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; inhibidores de ALK, que son compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico y los inhibidores de Bcl-2.

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

La expresión "inhibidores de HSP90" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; degradan, se dirigen a, disminuyen o inhiben las proteínas cliente de HSP90 a través de la ruta del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son, especialmente, compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90, tales como 17-alilamino, 17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; inhibidores de radicol y HDAC.

La expresión "anticuerpos antiproliferativos" como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DMI, erbitux, bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40) y anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos 2 anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos siempre que exhiban la actividad biológica deseada.

Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con terapias convencionales contra la leucemia, especialmente en combinación con terapias usadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con, por ejemplo, inhibidores de farnesil transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Tenipósido, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino y PKC412. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la AML asociada a 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 realizaciones, 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 realizaciones, 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 purínico de hipoxantina, 6-mercaptopurina (6-MP) y fosfato de fludarabina. Los compuestos que se dirigen a, disminuyen o inhiben la actividad de inhibidores de histona desacetilasas (HDAC, por sus siglas en inglés) tales como butirato sódico y ácido suberilanolida hidroxámico (SAHA, por sus siglas en inglés) 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 desvelados 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 de la misma y N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etil)(2-(1H-indol-3-il)etil)-amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, especialmente la sal de lactato. Los antagonistas de los receptores de somatostatina como se usan en el presente documento se refieren a compuestos que se dirigen a, tratan o inhiben el receptor de somatostatina tales como octreótido y SOM230. Los enfoques que dañan las células tumorales se refieren a enfoques tales como la radiación ionizante. La expresión "radiación ionizante" mencionada anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento significa radiación ionizante que se produce como rayos (tales como rayos X y rayos gamma) o partículas (tales como partículas alfa y beta) electromagnéticas. La radiación ionizante se proporciona en, pero no limitado a, radioterapia y se conoce en la técnica. Véanse Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles and Practice of Oncology, Devita *et al.*, Eds., 4ª edición, Vol. 1, págs. 248-275 (1993).

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

También se incluyen en particular aquellos compuestos, proteínas o anticuerpos monoclonales de VEGF tales como 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, succinato de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina; Angiostatin™; Endostatin™; amidas de ácido antranílico; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; bevacizumab; o anticuerpos anti-VEGF o anticuerpos antirreceptor de VEGF, tal como rhuMAb y RHUFab, aptámero de VEGF tal como Macugen; inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 contra VEGFR-2, Angiozima (RPI 4610) y Bevacizumab (Avastin™).

La terapia fotodinámica como se usa en el presente documento se refiere a la terapia que usa determinados productos químicos conocidos como compuestos fotosensibilizadores para tratar o prevenir cánceres. Los ejemplos de terapia fotodinámica incluyen el tratamiento con compuestos, tales como Visudyne™ y porfímero sódico.

Los esteroides angiostáticos como se usan en el presente documento se refieren a compuestos que bloquean o inhiben

la angiogénesis, tales como, por ejemplo, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11- α -epihidrocortisol, cortexolona, 17 α -hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testosterona, estrona y dexametasona.

Los implantes que contienen corticosteroides se refieren a compuestos, tales como fluocinolona y dexametasona.

Otros compuestos quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, alcaloides vegetales, compuestos hormonales y antagonistas; modificadores de la respuesta biológica, preferentemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos o derivados de oligonucleótidos antisentido; ARNhc o ARNip; o diversos compuestos o compuestos con otro mecanismo de acción o desconocido.

Los compuestos de la invención también son útiles como compuestos coterapéuticos para su uso en combinación con otras sustancias farmacológicas tales como sustancias farmacológicas antiinflamatorias, broncodilatadoras o antihistamínicas, particularmente en el tratamiento de enfermedades obstructivas o inflamatorias de las vías respiratorias tales como las mencionadas anteriormente, por ejemplo, como potenciadores de la actividad terapéutica de dichos fármacos o como un medio para reducir la dosificación requerida o los posibles efectos secundarios de dichos fármacos. Un compuesto de la invención puede mezclarse con el otro fármaco en una composición farmacéutica fija o puede administrarse por separado, antes, simultáneamente con o después de la otra sustancia farmacológica. En consecuencia, la invención incluye una combinación de un compuesto de la invención como se describe anteriormente con una sustancia farmacológica antiinflamatoria, broncodilatadora, antihistamínica o antitusígena, dicho compuesto de la invención y dicha sustancia farmacológica estando en la misma o diferente composición farmacéutica.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, en particular glucocorticosteroides tales como budesonida, dipropionato de beclametasona, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona; agonistas de receptores de glucocorticoides no esteroideos; antagonistas de LTB₄ tales como LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; antagonistas de LTD₄ tales como montelukast y zafirlukast; Inhibidores de la PDE4 como cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofilina (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (ParkeDavis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); agonistas de A_{2a}; antagonistas de A_{2b}; y agonistas de los receptores adrenérgicos beta-2 tales como albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalina, salmeterol fenoterol, procaterol y, en especial, formoterol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. 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.

Las sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, paracetamol, fumarato de clemastina, prometacina, loratidina, desloratidina, clorhidrato de difenhidramina y fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina.

Otras combinaciones útiles de los compuestos de la invención con fármacos antiinflamatorios son aquellas con antagonistas de los receptores de quimiocinas, 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, particularmente antagonistas de CCR-5 tales como antagonistas de Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 y SCH-D y antagonistas de Takeda tales como cloruro de N-[[4-[[[6,7-dihidro-2-(4-metilfenil)-5H-benzociclohepten-8-il]carbonil]amino]fenil]-metil]tetrahydro-N,N-dimetil-2H-piran-4-aminio (TAK-770).

La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio convencional "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

Un compuesto de la presente invención también puede usarse en combinación con procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o radiación. En determinadas realizaciones, un compuesto proporcionado se usa como radiosensibilizador, especialmente para el tratamiento de tumores que presentan poca sensibilidad a radioterapia.

Un compuesto de la presente invención puede administrarse solo o en combinación con uno o más compuestos terapéuticos diferentes, tomando la forma la posible terapia de combinación de combinación fijas o la administración de un compuesto de la invención y uno o más compuestos terapéuticos distintos que se escalonan o se dan de forma independiente entre sí o la administración combinada de combinaciones fijas y uno o más compuestos terapéuticos. Un compuesto de la presente invención puede administrarse además 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 ha descrito anteriormente. Otros tratamientos posibles son la terapia para mantener el estado del paciente después de la regresión tumoral o incluso quimioterapia preventiva, por ejemplo, en pacientes en riesgo.

Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado a partir de una composición que contiene el compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados junto con un compuesto de la presente invención en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos principios activos pueden 5 suministrarse de forma simultánea, secuencialmente o dentro de un periodo de tiempo entre sí, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

Como se usa en el presente documento, el término "combinación", "combinado", y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por 10 ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o conjuntamente en una forma de dosificación unitaria individual. En consecuencia, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria individual que comprende un compuesto de la presente invención, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La cantidad tanto de un compuesto de la invención como de agente terapéutico adicional (en las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describe anteriormente) que puede combinarse con los 15 materiales vehículo para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones de la presente invención deben formularse de tal manera que pueda administrarse una dosificación de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención. 20

En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar de manera sinérgica. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico 25 adicional en dichas composiciones será inferior al necesario en una monoterapia que utilice solamente dicho agente terapéutico. En dichas composiciones puede administrarse una dosis de entre 0,01 - 1.000 µg/kg de peso corporal/día del compuesto terapéutico adicional.

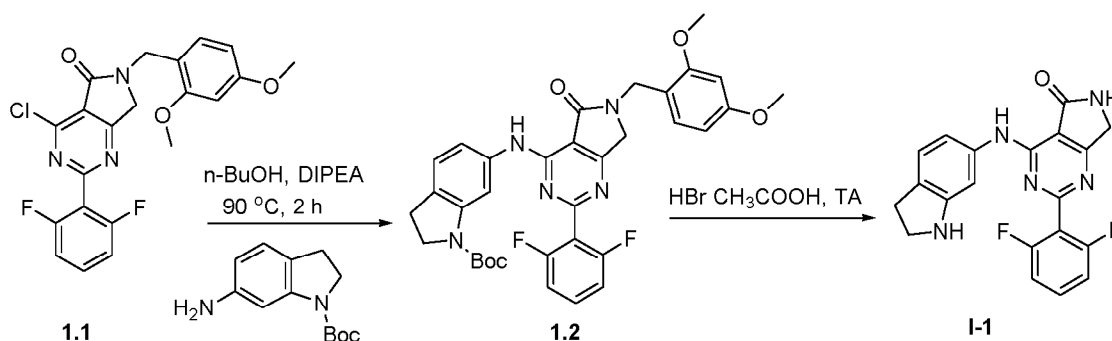
La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor 30 que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único principio activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones divulgadas en el presente documento variará de aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticas de los mismos, también pueden incorporarse 35 en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis y catéteres. Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la reestenosis (reestrechamiento de la pared del vaso tras una lesión). Sin embargo, los pacientes que usan endoprótesis u otros dispositivos implantables están en riesgo de formación de coágulos o activación de plaquetas. Estos efectos 40 indeseados pueden prevenirse o mitigarse prerrecubriendo el dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasa. Los dispositivos implantables recubiertos con un compuesto de la presente invención son otra realización de la presente invención.

Ejemplos

Como se presenta en los siguientes Ejemplos, en ciertas realizaciones ilustrativas, los compuestos se preparan de 45 acuerdo con 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 conocidos por un experto en la materia, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento. 50

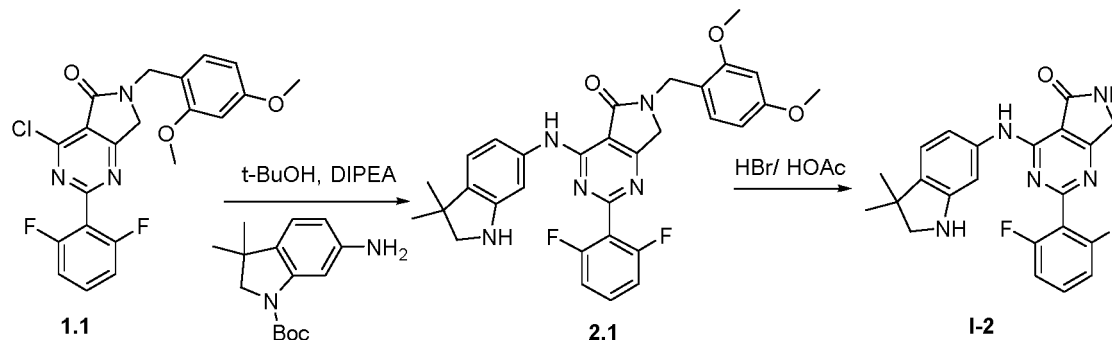
Ejemplo 1. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-(indolin-6-ilamino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-
1



Síntesis del compuesto 1.2 A una solución del compuesto 1.1 (300 mg 0,69 mmol, 1,0 equiv.) en 1-butanol (9,0 ml), se le añadieron 6-aminoindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (162 mg, 0,69 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (224 mg, 1,74 mmol, 2,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 85-90 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en el agua y se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto 1.1 (302 mg, 69,04 %), EM (EN): m/z 630,6 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-1. Una solución del compuesto 1.1 (302 mg, 0,48 mmol, 1,0 equiv.) en una solución de HBr/HOAc (33 %, 6,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua fría, se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 2). El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto I-1 en bruto (105 mg, 57,7 %). EM (EN): m/z 380,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,88 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,28-7,24 (t, 2H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,81-6,79 (dd, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,42-3,40 (t, 2H), 2,87-2,83 (t, 2H).

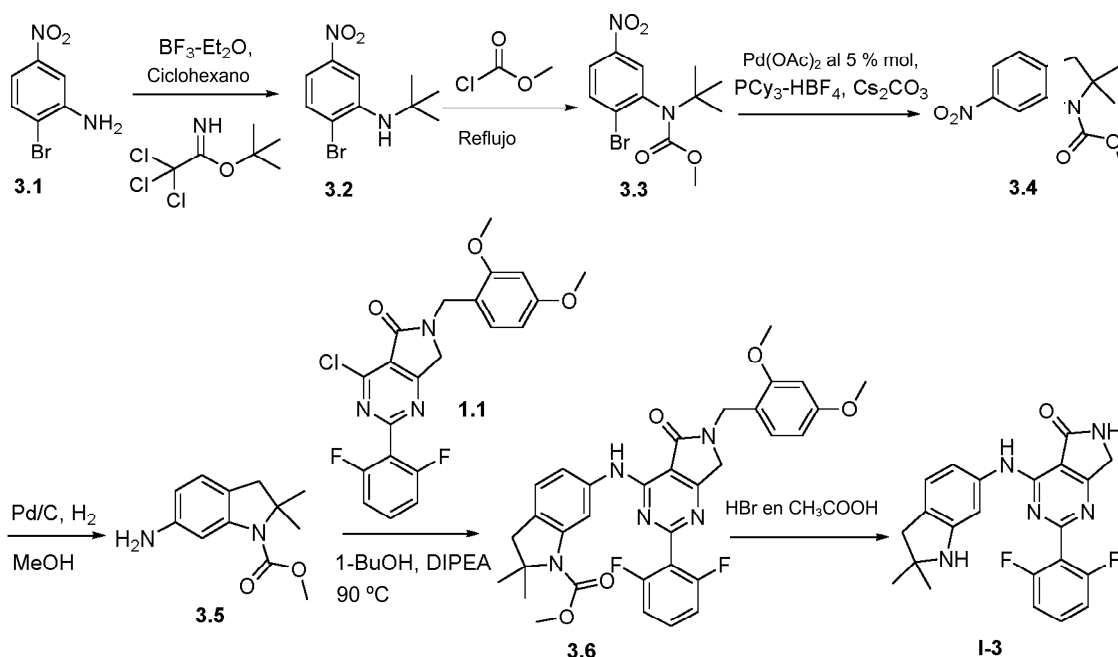
Ejemplo 2. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((3,3-dimetilindolin-6-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-2



Síntesis del compuesto 2.1. A una solución del compuesto 1.1 (130 mg 0,3 mmol, 1,0 equiv.) en 1-butanol (5,0 ml), se le añadieron 6-amino-3,3-dimetilindolina-1-carboxilato de *tert*-butilo (79 mg, 0,3 mmol, 1,0 equiv.) y diisopropiletilamina (97 mg, 0,75 mmol, 2,5 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 85-90 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto 2.1 puro (110 mg, 65,53 %), EM (EN): m/z 558,6 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-2. Una solución del compuesto 2.1 (110 mg, 0,19 mmol, 1,0 equiv.) en bromuro de hidrógeno/CH₃COOH (33 %, 4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua fría, se neutralizó con NaHCO₃. El producto se extrajo con acetato de etilo (75 ml x2). El disolvente se retiró a presión reducida a 45 °C. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna y TLC preparativa para proporcionar el compuesto I-2 puro (20 mg, 24,9 %). EM (EN): m/z 408,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,88 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,28-7,24 (t, 2H), 6,94-6,92 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,167-3,163 (d, 2H), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo 3. Síntesis del compuesto 2-(2,6-difluorofenil)-4-((2,2-dimetilindolin-6-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-3



Síntesis del compuesto 3.2. A una solución del compuesto **3.1** (1 g 4,60 mmol, 1,0 equiv.) en ciclohexano (8 ml), se le añadieron 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo (2,05 ml, 11,51 mmol, 2,5 equiv.), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,11 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 sat., se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **3.2** (0,27 g, 21,3 %). EM (EN): Sin ionización $[\text{M}+\text{H}]^+$.

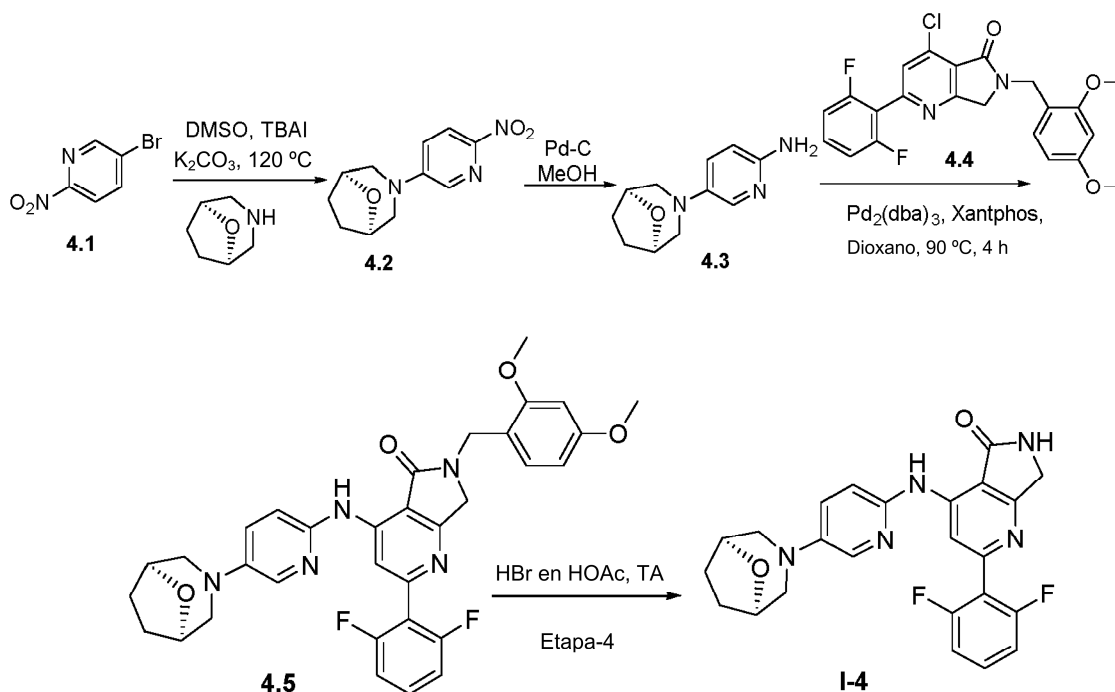
Síntesis del compuesto 3.3. Se disolvió el compuesto **3.2** (0,2 g, 0,73 mmol) en metilcloroformiato (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla y se extrajo usando diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **3.3** (0,12 g, 49,49 %). EM (EN): m/z Sin ionización $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 3.4. A una solución del compuesto **3.3** (0,050 g, 0,150 mmol, 1,0 equiv.) en xileno, se le añadieron carbonato de cesio (0,068 g, 0,211 mmol), tetrafluoroborato de triciclohexilfosfina (0,004 g, 0,009 mmol, 0,06 equiv.), ácido pivalico (0,005 g, 0,0452 mmol, 0,3 equiv.) y acetato de paladio (0,001 g, 0,0045 mmol, 0,03 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó usando una atmósfera de argón durante 10 min. La reacción se agitó a 140 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (50 ml x2). El disolvente se retiró a presión reducida a 45 °C para conseguir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **3.4** puro (0,035 g, 92,63 %). EM (EN): m/z 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 3.5. A una suspensión de Pd/C (10 mg) en metanol (10 ml), se le añadió el compuesto **3.4** (0,085 g, 0,339 mmol, 1,0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se purgó con H_2 (gas) a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite. El disolvente se retiró a presión reducida a 45 °C para proporcionar el compuesto **3.5** (0,070 g, 93,6 %). EM (EN): m/z 221,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 3.6. A una solución del compuesto **3.5** (130 mg 0,301 mmol, 1,0 equiv.) en 1-butanol (2,0 ml), se le añadió el compuesto **3.5** (72 mg, 0,331 mmol, 1,1 equiv.) y DIPEA (0,15 ml, 0,903 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **3.6** puro (120mg, 64,75 %), EM (EN): m/z 616,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto I-3. Una solución del compuesto **3.6** (0,120 g, 0,194 mmol, 1,0 equiv.) en HBr/HOAc (33 %, 3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua fría, se neutralizó con NaHCO_3 y el producto se extrajo con acetato de etilo (75 ml X2). El disolvente se retiró a presión reducida a 45 °C para conseguir el producto en bruto que se purificó para proporcionar el compuesto **I-3** puro (10 mg, 12,59 %). EM (EN): m/z 408,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,87 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,25 (dd, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,67 (s, 2H), 1,20 (d, 6H).

Ejemplo 4. Síntesis de 4-((5-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-5-ona, I-4

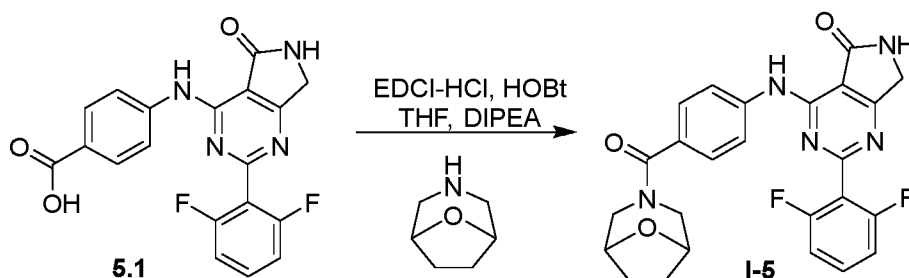
Síntesis del compuesto 4.2. A una solución de **4.1** (0,2 g, 0,9852 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (3 ml), se le añadieron TBAI (0,036 g, 0,0985 mmol, 0,1 equiv.), (1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,162 g, 1,083 mmol, 1,1 equiv.) y K_2CO_3 (0,544 g, 3,94 mmol, 4 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna para formar **4.2** (0,120 g, 51,77 %). EM (EN): m/z 236 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 4.3. A una solución del compuesto **4.2** (0,120 g, 0,5106 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (5 ml), se le añadió con Pd al 10 %/C (0,012 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se purgó con gas H_2 durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir el compuesto **4.3** en bruto (0,105 g.) que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): m/z 206,0 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 4.5. A una solución del compuesto **4.4** (0,2 g, 0,4645 mol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron el compuesto **4.3** (0,104 g, 0,5109 mmol, 1,1 equiv.) y carbonato potásico (0,160 g, 1,161 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando gas de argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,042 g, 0,0464 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,053 g, 0,0929 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. Después, la reacción se calentó a 110 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar **4.5** puro (0,12 g, 43,1 %). EM (EN): m/z 600,3 $[M+H]^+$.

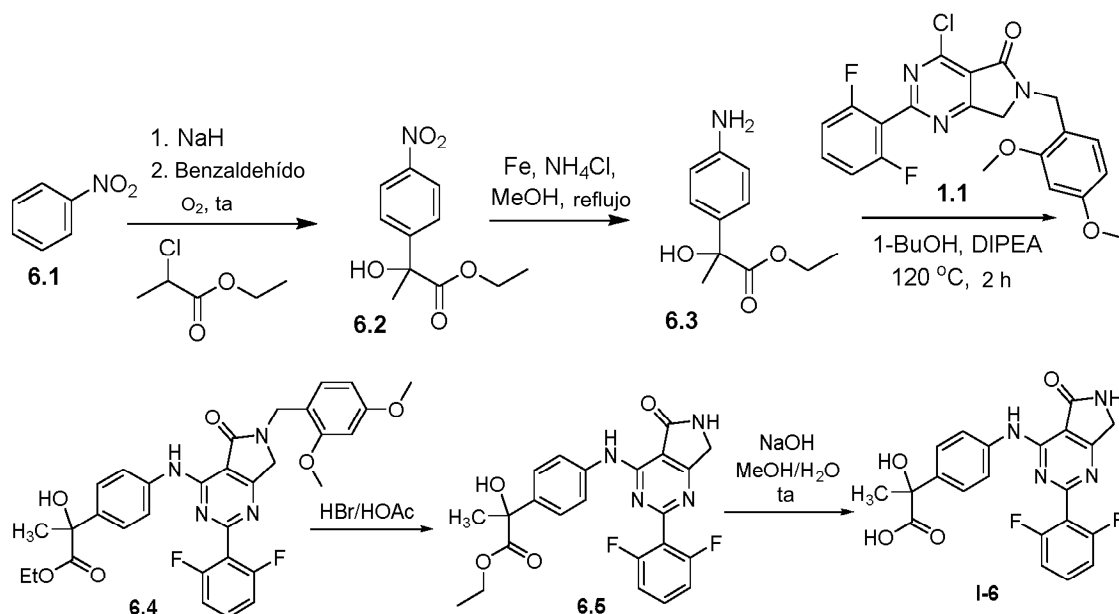
Síntesis del compuesto I-4. El compuesto **4.5** se disolvió en HBr en ácido acético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se basificó con una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna para conseguir el compuesto **I-4** puro (0,052 g, 57,8 %). EM (EN): m/z 450,21 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,47 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 4,40 (s, 4H), 3,36 (t, 2H), 2,80 (dd, 2H), 1,83 (s, 4H).

Ejemplo 5. Síntesis de 4-((4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)fenil)-amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-5



A una solución de **5.1** (0,1 g 0,26 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (5,0 ml), se le añadió EDCI-HCl (0,1 g, 0,52 mmol, 2,0 equiv.) seguido de HOBT (0,069 g, 0,39 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C. La solución se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora. Se añadió 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (0,035 g, 0,312 mmol, 1,2 equiv.) seguido de DIPEA (0,1 g, 0,78 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo usando acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **I-5** puro (65 mg, 52,1 %). EM (EN): m/z 478,53 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,226 (s, 1H), 8,963 (s, 1H), 7,828-7,849 (d, 2H), 7,568-7,641 (m, 1H), 7,373-7,394 (d, 2H), 7,249-7,343 (m, 2H), 4,505 (2H), 4,358 (m, 2H), 7,193 (m, 1H), 3,727-3,763 (m, 1H), 2,950-2,976 (m, 2H), 1,771 (m, 6H).

Ejemplo 6. Síntesis de ácido 2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol-3,4-d)pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-hidroxiopropanoico, I-6



Síntesis del compuesto 6.2. A una suspensión de NaH (0,740 g, 18,45 mmol, 1,5 equiv.) en DMF (10 ml) a 0 °C, se le añadió **6.1** (0,76 g, 6,15 mmol, 0,5 equiv.) seguido de 2-cloropropionato de etilo (1,68 g, 12,3 mmol, 1 equiv.) gota a gota mediante una jeringa. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió benzaldehído (0,98 g, 9,2 2 mmol, 0,75 equiv.) y la reacción se purgó con oxígeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con hielo; después se añadió HCl dil. El producto se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna para producir **6.2** (0,466 g, 31,6 %). EM (EN): m/z sin ionización $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 6.3. A una solución de **6.2** (0,266 g, 1,112 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (3 ml) y agua (3 ml), se le añadió NH_4Cl (0,35 0 g, 5,564 mmol, 5,0 equiv.) seguido de polvo de hierro (0,311 g, 5,564 mmol, 5,0 equiv.) durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **6.3** en bruto (0,2 g, 85,96 %), que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): m/z 210 $[M+H]^+$.

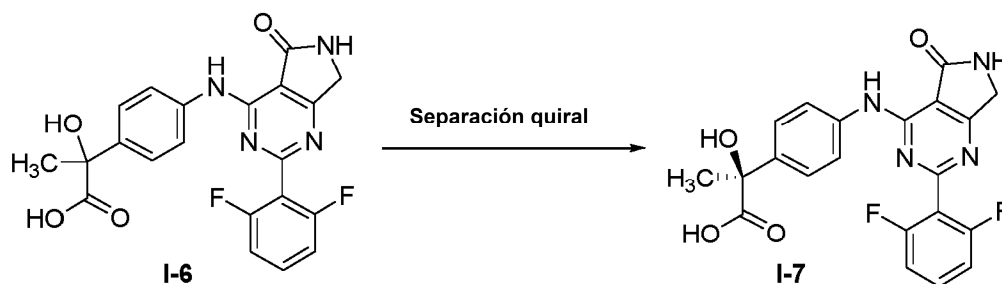
Síntesis del compuesto 6.4. A una solución de **1.1** (0,3 g, 0,69 mmol, 1,0 equiv.) en 1-butanol (5 ml), se le añadieron **6.3** (0,159 g, 0,764 mmol, 1,1 equiv.) y DIPEA (0,4 ml, 2,08 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a 100 °C durante

2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para formar **6.4** (0,3 g, 71,4 %). EM (EN): m/z 605,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 6.5. El compuesto **6.4** (0,3 g, 0,496 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en una mezcla de HBr/HOAc (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en agua y se basificó con una solución saturada de bicarbonato. El producto se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar **6.5** (0,125 g, 55,44 %). EM (EN): m/z 455,2 $[M+H]^+$.

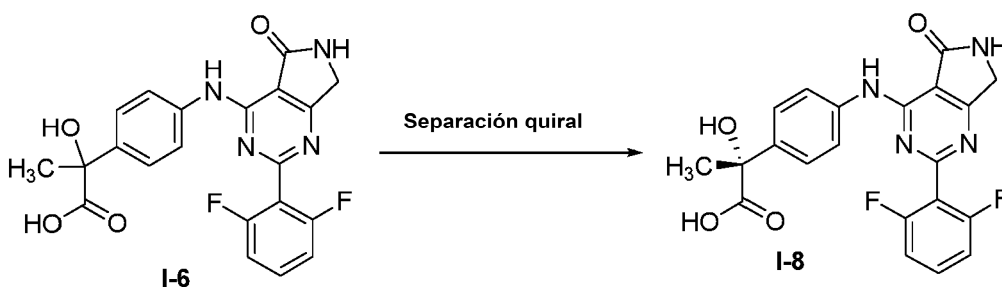
Síntesis del compuesto I-6. A una solución de **6.5** (0,125 g, 0,275 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (3 ml) y agua (3 ml), se le añadió NaOH (0,066 g, 1,65 mmol, 6,0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se concentró a presión reducida y la mezcla de reacción se acidificó con HCl diluido y se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con éter dietílico y pentano para conseguir el compuesto **I-6** puro (0,08 g, 68,2 %). EM (EN): m/z 427,3 $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 12,67 (s, 1H), 9,081 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,27 (t, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 1,6 (s, 3H).

Ejemplo 7. Síntesis de ácido (S)-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-hidroxipropanoico, I-7



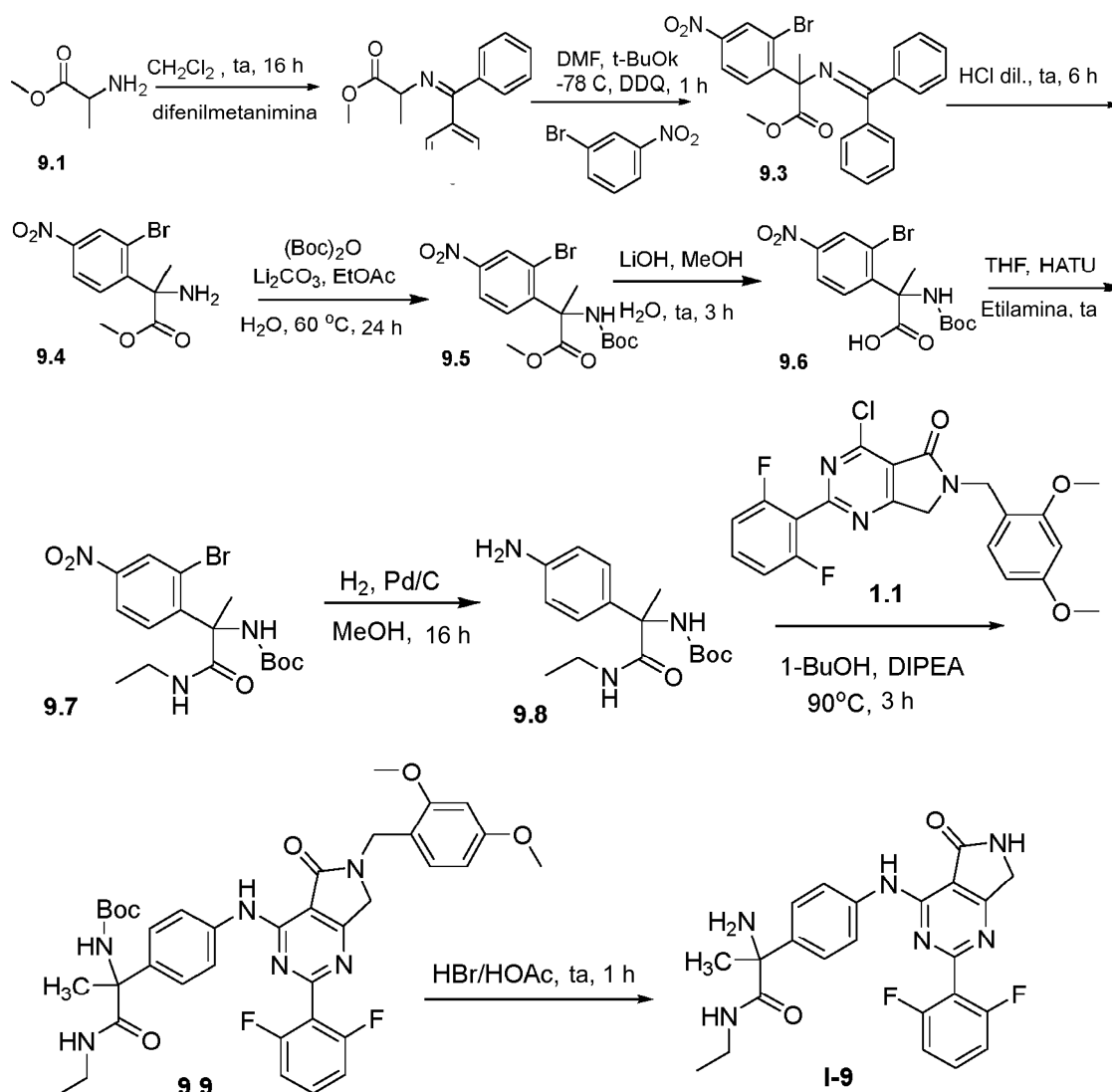
El compuesto **I-7** se obtuvo por separación quiral del compuesto **I-6**. EM (EN): m/z $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,65 (s, 1H), 9,079 (s, 1H), 8,904 (s, 1H), 7,70-7,72 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,25-7,30 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 1,60 (s, 3H).

Ejemplo 8. Síntesis de ácido (R)-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d] pirimidin-4-il)amino)fenil)-2-hidroxipropanoico, I-8



El compuesto **I-8** se obtuvo por separación quiral del compuesto **I-6**. EM (EN): m/z $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,06 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,68-7,70 (d, 2H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,47-7,49 (d, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 1,58-1,62 (d, 3H).

Ejemplo 9. Síntesis del compuesto 2-amino-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)-N-etilpropanamida, I-9



Síntesis del compuesto 9.2. A una solución de **9.1** (1 g, 7,1 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (10 ml), se le añadió difenilmetanimina (1,3 g, 7,1 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo usando EtOAc (100 ml X 3). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar **9.2** (1,4 g, 54 %). EM (EN): m/z 268,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 9.3. A una solución agitada de **9.2** (1,4 g, 0,52 mmol, 1,0 equiv.) y 1-bromo-3-nitrobenzono (2,1 g, 10,5 mmol, 2,0 equiv.) en THF (18 ml) y DMF (4 ml) a -78°C , se le añadió una solución de *tert*-butoxido potásico (0,88 g 10,5 mmol, 2,0 equiv.) en THF (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos adicionales, después se trató con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (1,4 g, 6,3 mmol, 1,20 equiv.) en THF (2 ml). Después de 5 minutos de agitación el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente. El compuesto se purificó directamente por cromatografía en columna para proporcionar **9.3** puro (1,2 g, 49,03 %), EM (EN): m/z 468,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 9.4. A una solución de **9.3** (1,2 g) en acetonitrilo, se le añadió una solución 6 N de HCl (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en Na_2CO_3 sat. (500 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml X 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna, para conseguir **9.4** puro (0,7 g, 90 %). EM (EN): m/z 304,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 9.5. A una solución de **9.4** (500 mg 1,65 mmol, 1,0 equiv.) en EtOAc : H_2O (10 ml), se le añadieron Boc anhídrido (680 mg, 3,1 mmol, 1,9 equiv.) y carbonato de litio (260 mg, 3,6 mmol, 2,2 equiv.). La reacción se calentó a 60°C durante 24 horas. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml X 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a

presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **9.5** (0,55 g, 59,1 %). EM (EN): m/z 404,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 9.6. Una solución de **9.5** (500 mg 1,24 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH/H₂O agua (10 ml) se cargó con LiOH añadido (0,16 g, 3,7 mmol, 3 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para conseguir **9.6** (0,5 g, 94 %). EM (EN): m/z 390,2 $[M+H]^+$.

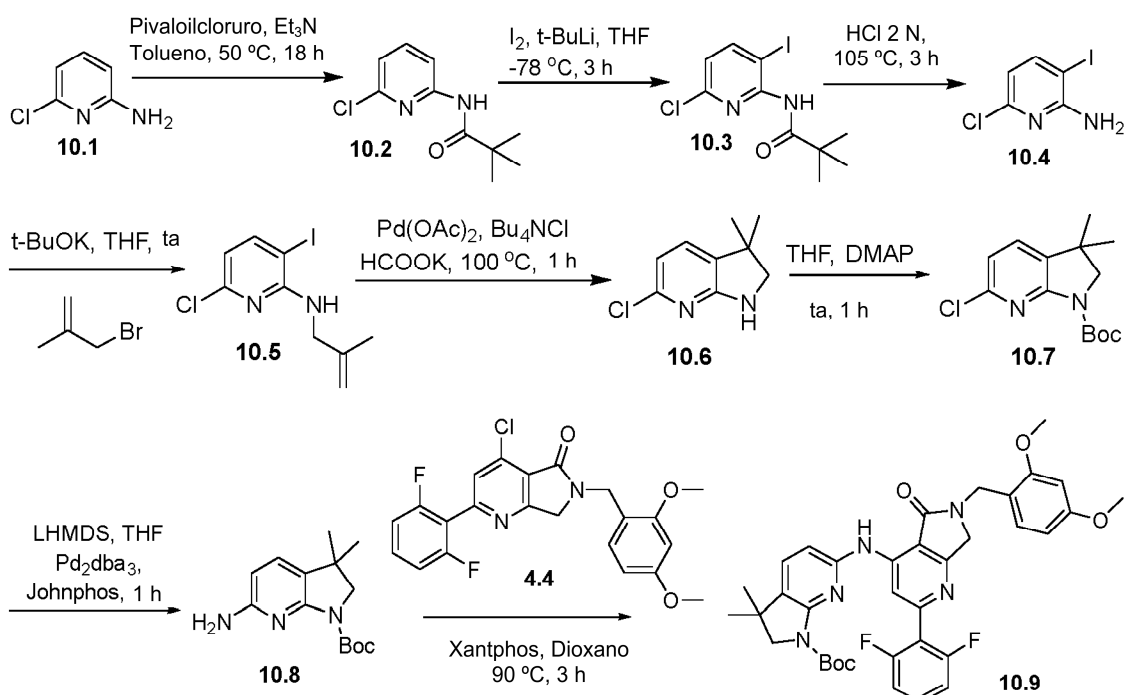
Síntesis del compuesto 9.7. A una solución de **106.6** (500 mg 1,28 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2,0 ml), se le añadieron etilamina (solución 1 M en THF) (0,7 ml, 1,59 mmol, 1,2 equiv.), HATU (720 mg 1,92 mmol, 1,5 equiv.) y DIPEA (0,7 ml, 3,8 mmol, 3 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo usando EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **9.7** (0,3 g, 56 %). EM (EN): m/z 417,27 $[M+H]^+$.

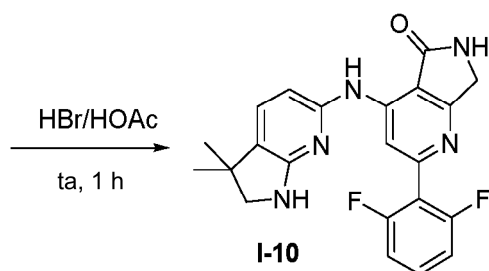
Síntesis del compuesto 9.8. A una suspensión de Pd/C (100 mg) en MeOH (15 ml), se le añadió **9.7** (0,3 g, 0,75 mmol, 1,0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con gas H₂ a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar **9.8** (0,12 g, 54 %). EM (EN): m/z 308,7 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 9.9. A una solución de **1.1** (91 mg 0,21 mmol, 1,0 equiv.) en 1-butanol (2,0 ml), se le añadieron **1.7** (65 mg, 0,21 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,11 ml, 0,63 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. Tras la finalización, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo usando EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar **9.9** (0,08 g, 54 %). EM (EN): m/z 703,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-9. Una solución de **9.9** (0,08 g, 0,13 mmol, 1,0 equiv.) en solución de HBr/HOAc (33 %, 3 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua fría, se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (75 ml x 2). El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **I-9** (35 mg, 68 %). EM (EN): m/z 408,3 $[M+H]^+$, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,27 (t, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,07-3,02 (m, 2H), 1,51 (d, 3H), 0,98 (t, 3H).

Ejemplo 10. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-pirrolo [2,3-b] piridin-6-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b] piridin-5-ona, I-10





Síntesis del compuesto 10.2. A una solución de **10.1** (7,0 g, 54,54 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de pivalóilo (6,7 ml, 57,0 mmol, 1,05 equiv.) en tolueno, se le añadió Et₃N (7,7 ml, 57,0 mmol, 2,5 equiv.) y se agitó a 60 °C durante 16 horas. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **10.2** puro (9,0 g, 77,7 %). EM (EN): *m/z* 213,3 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 10.3. A una solución de **10.2** (9 g, 42 mmol, 1 equiv.) en THF (90 ml), se le añadió *tert*-butilitio (1,6 M en pentano) (62 ml, 90,0 mmol, 2,2 equiv.) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas. Se añadió gota a gota una solución de yodo (12,7 g, 50,0 mmol, 1,2 equiv.) en THF (40 ml), a -78 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Tras la finalización, la mezcla de reacción se vertió en HCl diluido (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml X 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir **10.3** (8,0 g, 55,84 %), EM (EN): *m/z* 339,3 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 10.4. A una solución de **10.3** (8,0 g, 23,63 mmol, 1,0 equiv.) en 1-4 dioxano, se le añadió una solución 2 N de HCl (20 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (500 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna, para proporcionar **10.4** (4,2 g, 70 %). EM (EN): *m/z* 255,46 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 10.5. A una solución de **10.4** (1,5 g, 5,9 mmol, 1,0 equiv.) en THF, se le añadieron 3-bromo-2-metilprop-1-eno (0,95 g, 7,08 mmol, 1,2 equiv.) y *tert*-butoxido potásico (0,8 g, 7,08 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml X 3). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **10.5** (1,5 g, 82 %). EM (EN): *m/z* 309,55 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 10.6. A una solución de **10.5** (1,5 g, 4,48 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (15 ml), se le añadieron formiato potásico (500 mg, 5,8 mmol, 1,2 equiv.), cloruro de tetra-butilamonio (1,6 g, 5,8 mmol, 1,2 equiv.) y Et₃N (2 ml, 1,4 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente en burbujeo de argón durante 15 minutos. A la mezcla de reacción anterior, se le añadió Pd(OAc)₂ (53 mg, 0,29 mmol, 0,1 equiv.) en burbujeo de argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo usando acetato de etilo (50 ml X 3). Las capas orgánicas se lavaron con una solución de salmuera, se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **10.6** (0,8 g, 90 %). EM (EN): *m/z* 183,5 [M+H]⁺.

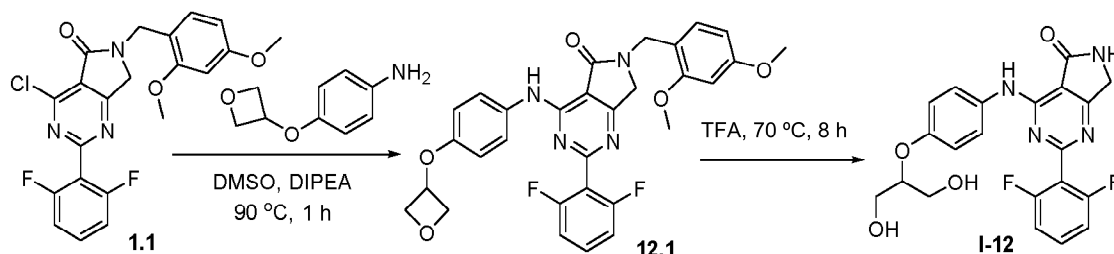
Síntesis del compuesto 10.7. A una solución de **10.6** (0,6 g, 3,2 mmol, 1,0 equiv.) y Boc anhídrido (1,0 g, 4,86 mmol, 1,5 equiv.) en diclorometano, se le añadió DMAP (39 mg, 0,32 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la finalización, la mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **10.7** (0,8 g, 86 %). EM (EN): *m/z* 283,2 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 10.8. A una solución de **10.7** (0,2 g, 0,70 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (5,0 ml), se le añadió LHMDS (1,0 M en THF) (2,1 ml, 2,1 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente en burbujeo de argón durante 15 minutos. A la mezcla de reacción anterior, se le añadieron Pd₂(dba)₃ (62 mg, 0,068 mmol, 0,1 equiv.) y 2-(bifenil)di-*tert*-butilfosfina (48 mg, 0,021 mmol, 0,2 equiv.) en burbujeo de argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C de temperatura durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo usando acetato de etilo (30 ml X 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **10.8** (0,08 g, 43,0 %). EM (EN): *m/z* 264,2 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 10.9. A una solución de **4.4** (0,10 g 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano seco (5,0 ml), se le añadieron **10.8** (67 mg, 0,23 mmol, 1,0 equiv.), K_2CO_3 (0,095 g, 0,60 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente en burbujeo de argón durante 15 minutos. A la mezcla de reacción anterior, se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (21 mg, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (26 mg, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) en burbujeo de argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 105 °C de temperatura durante 3-4 horas. Después de la finalización de la reacción, mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo usando acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para formar **10.9** (0,08 g, 53,0 %). EM (EN): m/z 658,20 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-10. Una solución de **10.9** (80 mg) en una solución de HBr/HOAc (33 %, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua fría, se neutralizó con $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2). El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para formar el compuesto **I-10** (30 mg, 60,0 %). EM (EN): m/z 501,58 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 9,48 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

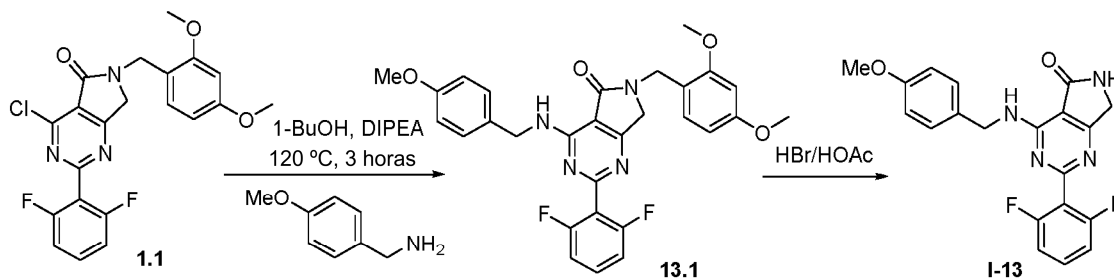
Ejemplo 12. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-12



Síntesis del compuesto 12.1. A una solución de **1.1** (0,140 g, 0,324 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (2 ml), se le añadieron 4-(oxetan-3-iloxi)anilina (0,051 g, 0,308 mmol, 0,95 equiv.) y DIPEA (0,16 ml, 0,974 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua fría y se extrajo usando acetato de etilo (20 ml x2). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **12.1** (0,130 g, 71,53 %). EM (EN): m/z 560,5 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto I-12. Una solución de **12.1** (0,130 g, 0,232 mmol, 1 equiv.) en TFA (6 ml) se calentó a 70 °C durante 8 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua fría, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (10 ml X2). El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar **I-12** (0,030 g, 30,2 %). EM (EN): m/z 428,4 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,96 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,27-7,23 (t, 2H), 6,97-6,94 (d, 2H), 4,78-4,75 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,21-4,18 (c, 1H), 3,60-3,50 (m, 4H).

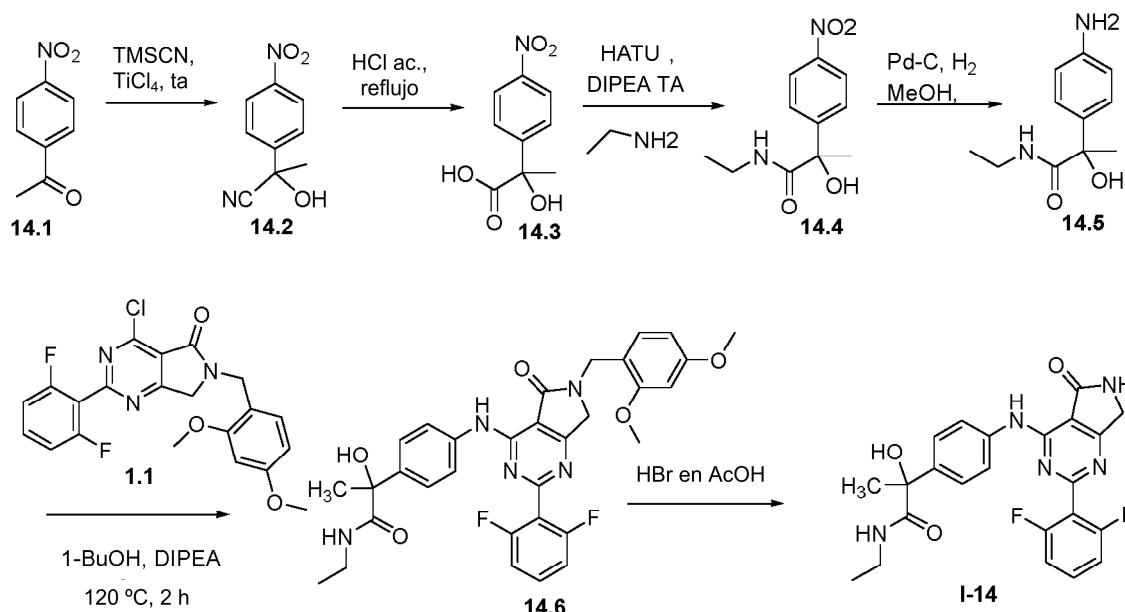
Ejemplo 13. Síntesis del compuesto 2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-metoxibencil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-d]pirimidin-5-ona I-13



Síntesis del compuesto 13.1. A una solución de **1.1** (0,150 g 0,348 mmol, 1,0 equiv.) en 1-butanol (2,0 ml), se le añadieron 4-metoxibencilamina (0,047 g, 0,348 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,18 ml, 1,04 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **13.1** puro (0,110 g, 59,5 %), EM (EN): m/z 533,6 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-13. A una solución de **13.1** (0,11 g, 0,206 mmol, 1,0 equiv.) en una solución de HBr/HOAc (33 %, 3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua fría, se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x2). El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar **1-13** (0,045 g, 56,9 %). EM (EN): *m/z* 383,4 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,59 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 4H), 6,86 (d, 2H), 4,60 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

Ejemplo 14. Síntesis de 2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)-N-etil-2-hidroxiipropanamida, I-14



Síntesis del compuesto 14.2. A una solución de **14.1** (5,0 g, 30,3 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (50 ml), se le añadió TMSCN (4,55 ml, 36,34 mmol, 1,2 equiv.) seguido de TiCl₄ (1,14 g, 6,05 mmol, 0,2 equiv.) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener **14.2** (5,8 g, 99,69 %). EM (EN): *m/z* Sin ionización [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 14.3. A una solución de **14.2** (5,8 g, 30,2 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (100 ml), se le añadió HCl conc. (50 ml, equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se disolvió un residuo en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener **14.3** (4,7 g, 73,74 %), que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): *m/z* 210 [M+H]⁺.

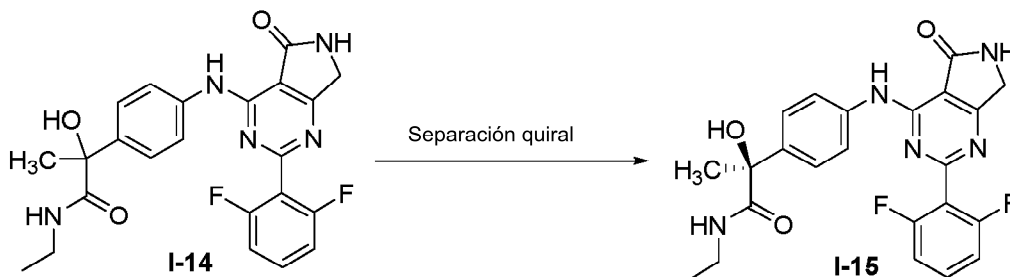
Síntesis del compuesto 14.4. A una solución de **14.3** (4,7 g, 22,3 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (50 ml), se le añadieron etilamina (13,4 ml, 26,7 mmol, 1,2 equiv.), DIPEA (7,62 ml, 44,5 mmol, 2 equiv.) y HATU (10,16 g, 26,7 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la finalización, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener **14.4** (3,6 g, 67,9 %). EM (EN): *m/z* 239,3 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 14.5. El compuesto **14.4** (3,6 g, 15,1 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió a Pd al 10 %/C. Se burbujeó gas hidrógeno a través de la mezcla de reacción durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **14.5** (3,12 g, 99,14 %). EM (EN): *m/z* 209,2 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 14.6. A una solución de **1.1** (0,3 g, 0,69 mmol, 1,0 equiv.) en 1-butanol (5 ml), se le añadieron **14.5** (0,16 g, 0,76 mmol, 1,1 equiv.) y DIPEA (0,4 ml, 2,08 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **14.6** (0,35 g, 83,46 %). EM (EN): *m/z* 604,5 [M+H]⁺.

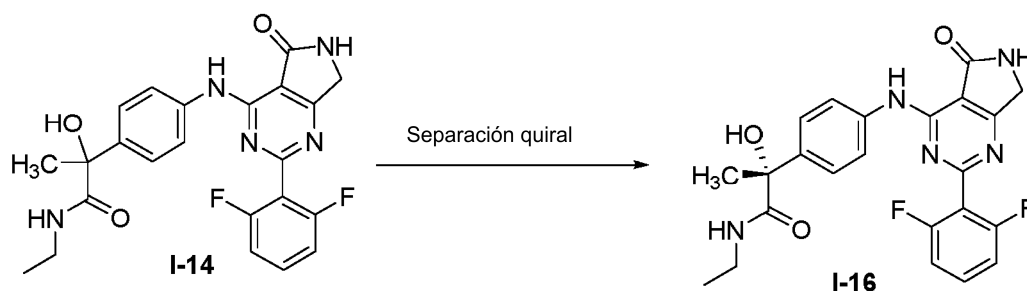
Síntesis del compuesto I-14. La mezcla de 14.6 (0,3 g, 0,49 mmol, 1,0 equiv.) y HBr/HOAc (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó usando NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-14** (0,17 g, 75,4 %). EM (EN): *m/z* 454,7 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,83-7,86 (t, 1H), 7,66-7,68 (d, 2H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,46-7,48 (d, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 6,01 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,03-3,08 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 0,94-0,98 (t, 3H).

Ejemplo 15. Síntesis de (S)-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)-N-etil-2-hidroxiopropanamida, I-15



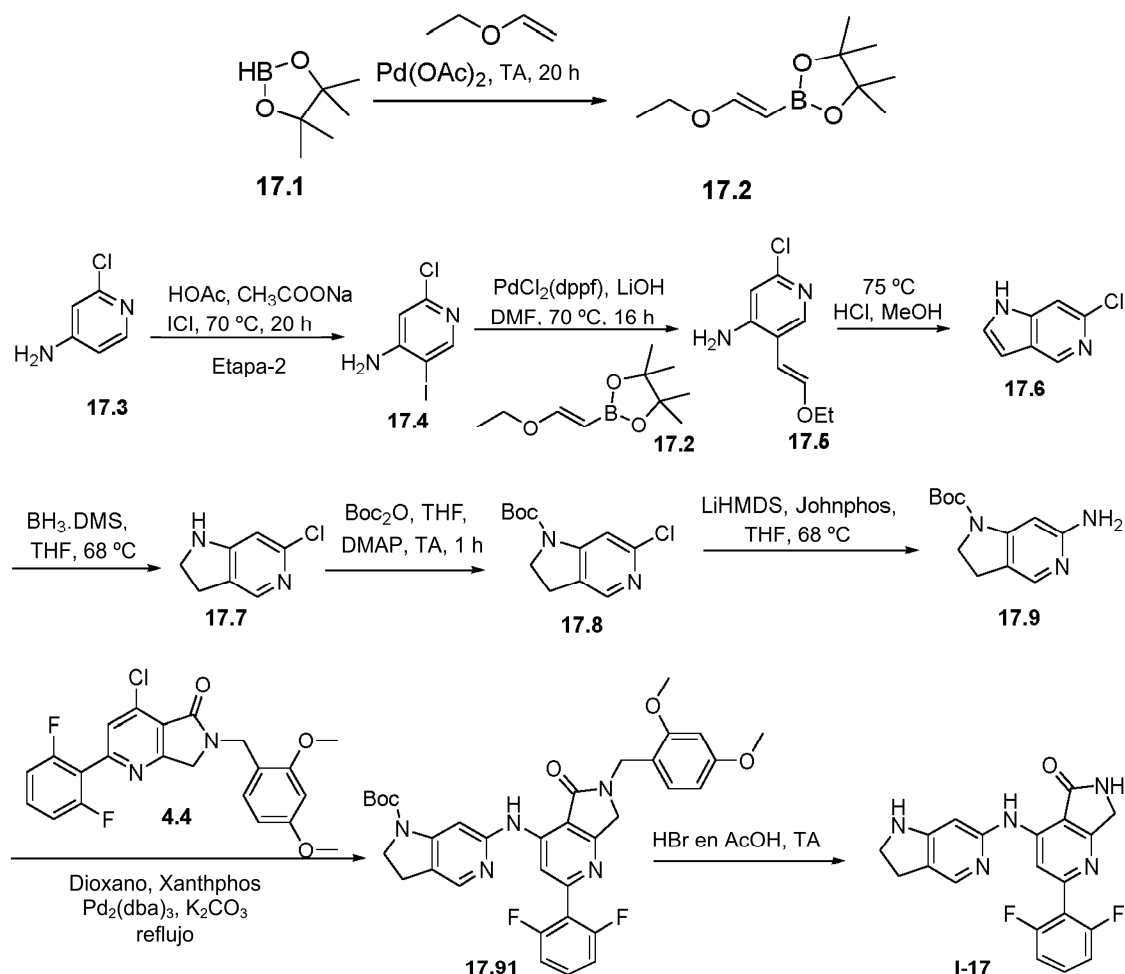
El compuesto **I-5** se obtuvo por separación quiral del compuesto **I-14**. EM (EN): *m/z* 454,7 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 9,05 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,84-7,87 (t, 1H), 7,66-7,68 (d, 2H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,46-7,48 (d, 2H), 7,24-7,29 (t, 2H), 6,01 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,99-3,08 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 0,94-0,98 (t, 3H)

Ejemplo 16. Síntesis de (R)-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)-N-etil-2-hidroxiopropanamida, I-16



El compuesto **I-16** se obtuvo por separación quiral del compuesto **I-14**. EM (EN): *m/z* 454,54 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 9,05 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,84-7,87 (t, 1H), 7,66-7,68 (d, 2H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,46-7,48 (d, 2H), 7,25-7,29 (t, 2H), 6,01 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,01-3,07 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 0,94-0,98 (t, 3H).

Ejemplo 17. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-17



Síntesis del compuesto 17.2 A una solución de 17.1 (5,0 g, 39,0 mmol, 1,00 equiv.) en etoxieteno (11,25 g, 156,0 mmol, 4,0 equiv.), se le añadió lentamente acetato de paladio. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de la finalización de la reacción, la solución resultante se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se destiló a presión reducida para proporcionar material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 17.2 puro (1,0 g, 12,92 %). EM (EN): m/z 199,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 17.4. A una solución de 17.3 (5,0 g, 54,6 mmol) en ácido acético (10 ml), se le añadieron acetato sódico (8,938 g, 109,0 mmol, 2,0 equiv.) y monoclورو de yodo (4,069 g, 65,5 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 20 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se basificó con una solución de bicarbonato sódico. El compuesto se extrajo en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar material en bruto, que se purificó por cromatografía usando 12 % para proporcionar 17.4 puro (2,8 g, 28,2 %), $m/z=255,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 17.5. En un tubo cerrado herméticamente, se disolvieron 17.4 (0,200 g, 0,78 mmol, 1 equiv.) y 17.2 (0,202 g, 1,02 mmol, 1,3 equiv.) en DMF (5 ml). Se añadió LiOH (0,095 g, 2,34 mmol, 3,0 equiv.) en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se desgasificó mediante gas argón durante 10-15 min. Después se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,063 g, 0,078 mmol, 0,1 equiv.). Además, la mezcla de reacción se desgasificó mediante gas argón durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó con agitación a 70°C durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto 17.5 puro (0,04 g, 25,62 %). EM (EN): m/z 199,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 17.6. Una solución de 17.5 (0,04 g, 0,202 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (1 ml) y HCl (0,1 ml), se calentó a reflujo durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró y el residuo se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto 17.6 puro (0,025 g, 81,4 %). EM (ES): m/z 153,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 17.7. Una solución de **17.6** (0,25 g, 1,10 mmol, 1,00 equiv.) y una solución de complejo de borano dimetil sulfuro (2,0M en THF) (2 ml) en THF (1,0 ml) se calentó a 68 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purgó en agua; el producto se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó usando una columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **17.7** (0,08 g, 31,58), EM (ES): m/z 155,6 $[M+H]^+$.

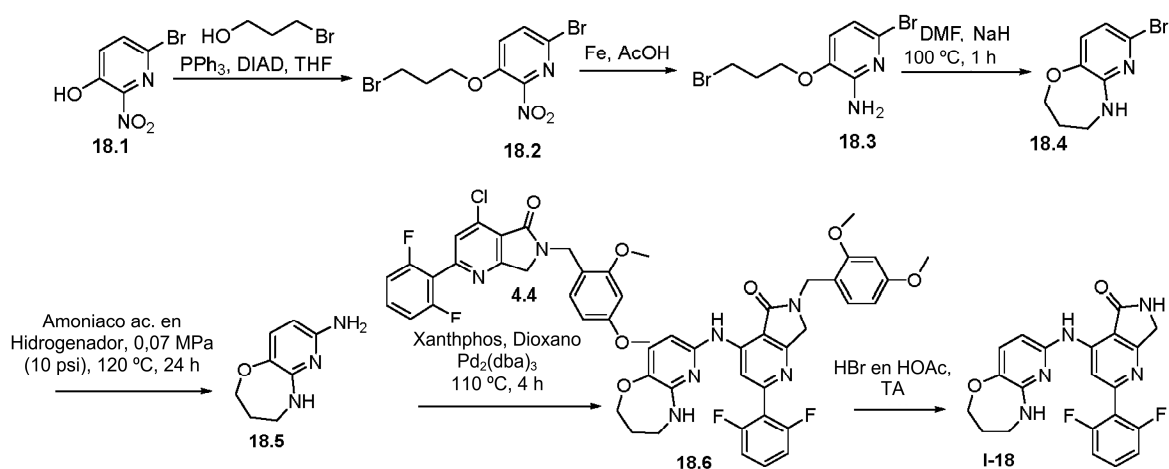
Síntesis del compuesto 17.8. Una solución de **17.7** (0,08 g, 0,519 mmol, 1,00 equiv.), di-*tert*-butil-dicarbonato (0,191 g, 0,876 mmol, 1,5 equiv.) y DMAP (0,01 g, 0,058 mmol, 0,1 equiv.) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización, la reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (25 ml X 3) y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **17.8** (0,06 g, 45,52 %). EM (EN): m/z 255,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 17.9. Una solución de **17.8** (0,04 g 0,157 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (0,4 ml) se desgasificó a temperatura ambiente en argón durante 15 minutos. A la mezcla de reacción anterior, se le añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,014 g, 0,0157 mmol, 0,1 equiv.) y 2-bifenil-di-*tert*-butilfosfina (0,01 g, 0,031 mmol, 0,2 equiv.) en purga de argón durante 10 minutos, seguido de LHMDs (7,8 mg, 0,047 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 68 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo usando EtOAc (25 ml X 2). La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar **17.9** puro (0,028 g, 75,78 %). EM (EN): m/z 254,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 17.91. A una solución de **4.4** (0,08 g, 0,18 mmol, 1,0 equiv.) y **17.9** (0,043 g, 0,186 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2 ml), se le añadió K_2CO_3 (0,051 g, 0,580 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó en gas argón durante 5-10 min, y se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,016 g, 0,018 mmol, 0,1 equiv.) seguido de Xantphos (0,01 g, 0,018 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo en argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para conseguir **133.91** puro (0,035 g, 29,94 %). EM (EN): m/z 630,1 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-17. Una solución de **17.91** (0,035 g, 0,081 mmol, 1,0 equiv.) en HBr/HOAc (33 %, 1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua fría, se neutralizó con una solución de Na_2CO_3 y el producto se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). El disolvente se retiró a presión reducida para conseguir material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **I-17** puro (0,012 g, 56,91 %). EM (EN): m/z 468,1 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,39 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,27-7,23 (t, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,78-3,67 (t, 2H), 2,92-2,88 (t, 2H).

Ejemplo 18. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-b][1,4]oxazepin-7-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona, I-18



Síntesis del compuesto 18.2. El compuesto **18.1** (2,0 g, 9,1 mmol, 1,0 equiv.), 3-bromopropan-1-ol (1,9 g, 13,6 mmol, 1,5 equiv.) y PPh_3 (3,59 g, 13,6 mmol, 1,5 equiv.) se disolvieron en THF seco (40 ml) a 0 °C y se dejaron agitar durante 1 hora. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,76 g, 13,6 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua y el producto se extrajo

con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **18.2** (1,8 g, 57,97 %). EM (EN): $m/z = 339,1$ $[M-H]^+$

Síntesis del compuesto 18.3. A una solución de **18.2** (1,8 g, 5,3 mmol, 1,0 equiv.) en HOAc (18 ml), se le añadió polvo de hierro (1,18 g, 21,0 mmol, 4,0 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se añadió EtOAc a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar **18.3**. (1,2 g, 73,1 %), EM (EN): m/z 311,1 $[M-H]^+$.

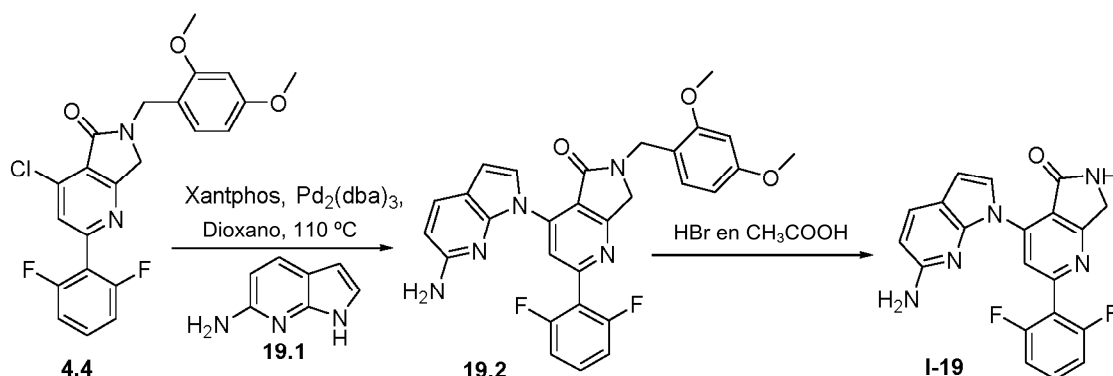
Síntesis de 18.4. A una solución enfriada de NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,31 g, 7,7 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (6 ml), se le añadió **18.3** (1,2 g, 3,8 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución saturada de NH₄Cl a mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **18.3** (0,4 g, 45,11 %). EM (EN): m/z 227 $[M-H]^+$

Síntesis del compuesto 18.5. Una solución de **18.4** (0,24, 1,04 mmol, 1,0 equiv.) en hidróxido de amonio (10 ml) se calentó en un recipiente hidrogenador a 68,95 kPa (10 psi) durante 24 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se trituró con éter dietílico para dar **18.5** puro (0,09 g, 52,0 %). EM (EN): m/z 166 $[M-H]^+$.

Síntesis del compuesto 18.6. A una solución de **18.5** (0,042 g, 0,25 mmol, 1,1 equiv.) en 1,4-dioxano seco (1,0 ml), se le añadieron **4.4** (0,1 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.), K₂CO₃ (0,080 g, 0,04 mmol, 0,2 equiv.) y Xantphos (0,026 g, 0,04 mmol, 0,2 equiv.) a temperatura ambiente y se desgasificó con argón durante 15 minutos. A la mezcla de reacción anterior, se le añadió Pd₂(dba)₃ (0,021 g, 0,02 mmol, 0,1 equiv.) y se desgasificó de nuevo con argón durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo usando acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para proporcionar **18.6** puro (0,052 g, 40,0 %). EM (EN): m/z 560,2 $[M+H]^+$

Síntesis del compuesto I-18. Una solución de **18.6** (0,055 g, 0,09 mmol, 1 equiv.) en HBr/HOAc (33 %, 1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua fría, se neutralizó con bicarbonato sódico y el producto se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). El disolvente se retiró a presión reducida para conseguir un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **I-18** puro (0,022 g, 57,8 %). EM (EN): m/z 410,20 $[M+H]^+$, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,53-7,57 (t, 1H), 7,21-7,25 (t, 2H), 7,11-7,13 (d, 1H), 6,29-6,31 (d, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,03-4,05 (t, 2H), 3,23-3,29 (m, 2H), 1,89-1,92 (t, 2H).

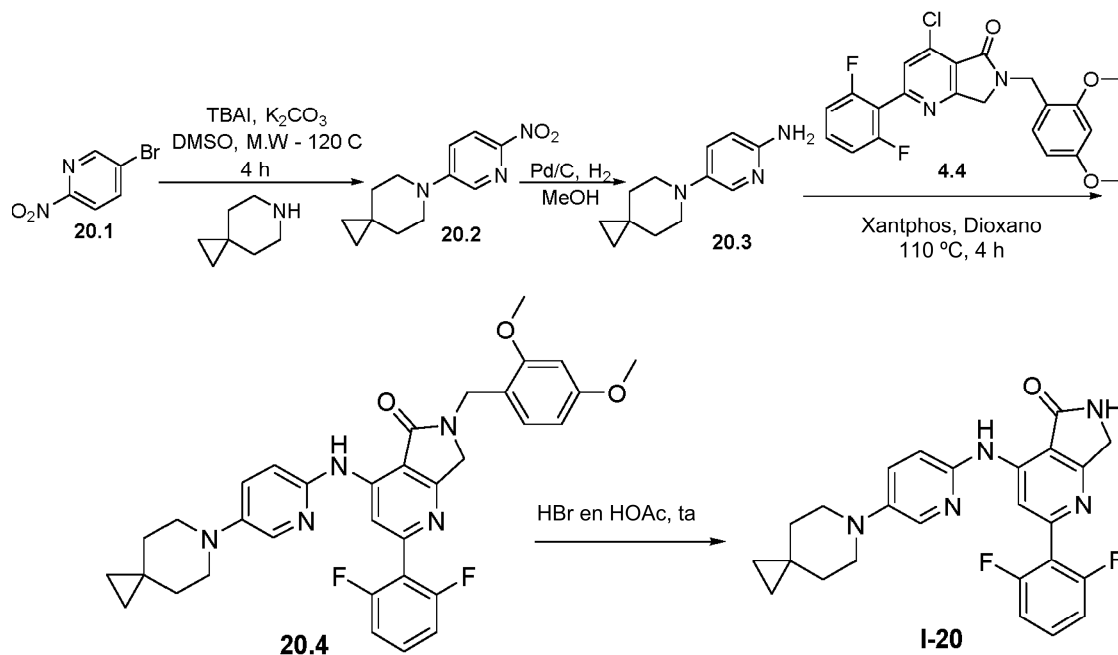
Ejemplo 19. Síntesis de 4-(6-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-19



Síntesis del compuesto 19.2. A una solución de **4.4** (0,050 g, 0,116 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (1 ml), se le añadieron **19.1** (0,023 g, 0,174 mmol, 1,5 equiv.) y K₂CO₃ (0,04 g, 0,29 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,011 g, 0,012 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,013 g, 0,023 mmol, 0,2 equiv.), se desgasificó de nuevo durante 5 min. Después, la reacción se calentó a 110 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se combinó y se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna para conseguir **19.2** puro (0,040 g, 65,4 %). EM (EN): m/z 528,5 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-19. El compuesto **19.2** (0,025 g, 0,0473 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se basificó con una solución saturada de bicarbonato se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó para conseguir **I-19** puro (0,012 g, 67,2 %). EM (EN): m/z 378,3 $[M+H]^+$ RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,95 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 6,49 (m, 3H), 7,30 (t, 2H), 6,43 (m, 2H), 5,86 (s, 2H), 4,55 (s, 2H).

Ejemplo 20. Síntesis de 4-((5-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-20

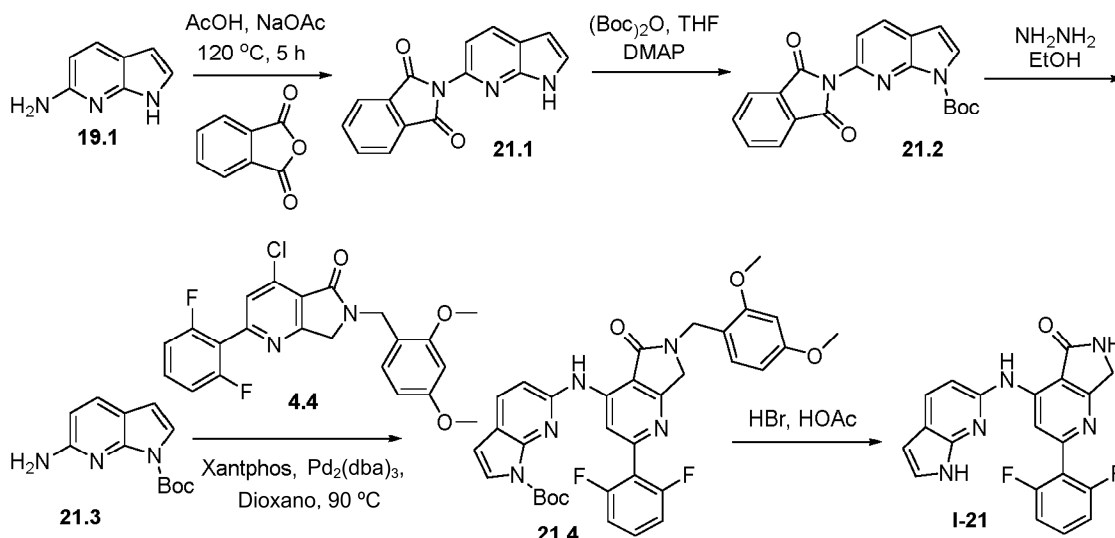


Síntesis del compuesto 20.2. A una solución de **20.1** (0,2 g, 0,985 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (3 ml), se le añadieron TBAI (0,036 g, 0,0985 mmol, 0,1 equiv.), 6-azaespiro [2,5] octano (0,131 g, 1,182 mmol, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 (0,271 g, 1,97 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir **20.2** puro (0,052 g, 22,70 %). EM (EN): m/z 234,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 20.3. A una solución de **20.2** (0,052 g, 0,222 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (5 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (0,0052 mg) en una atmósfera de nitrógeno. Se purgó con gas H_2 durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **20.3** en bruto (0,040 g.) que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): m/z 204,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 20.4. A una solución de **4.4** (0,08 g, 0,185 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron **20.3** (0,04 g, 0,204 mmol, 1,1 equiv.) y K_2CO_3 (0,064 g, 0,464 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,0169 g, 0,0185 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,021 g, 0,0371 mmol, 0,2 equiv.), se desgasificó de nuevo durante 5 min. La reacción se agitó 110 °C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir **20.4** puro (0,070 g, 63,10 %). EM (EN): m/z 598,7 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-20. El compuesto **20.4** (0,07 g, 0,117 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución saturada de bicarbonato y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó para conseguir **I-20** puro (0,025 g, 47,7 %). EM (EN): m/z 448,5 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,18 (t, 4H), 1,44 (t, 4H), 0,32 (s, 4H).

Ejemplo 21. Síntesis de 4-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)amino)-2-(2,6-difluoro-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-21

5

Síntesis del compuesto 21.1. A una solución de **19.1** (0,5 g, 3,75 mmol, 1,0 equiv.) y NaOAc (0,49 g, 6,00 mmol, 1 equiv.) en ácido acético (5 ml), se le añadió ftálico anhídrido (0,667 g, 4,5 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml X 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se agitó en NaHCO₃ acuoso sat., se filtró, después se secó para conseguir **21.1** puro (0,400 g, 40,46 %). EM (EN): *m/z* 264,3 [M+H]⁺.

10

Síntesis del compuesto 21.2. A una solución de **21.1** (0,450 g, 1,70 mmol, 1 equiv.) en THF (4,5 ml), se le añadió DMAP (0,020 g, 0,17 mmol, 0,1 equiv.) seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,447 g, 2,05 mmol, 1,2 equiv.) 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **21.2** (0,50 g, 80,5 %). EM (EN): *m/z* 364,3 [M+H]⁺.

15

Síntesis del compuesto 21.3. A una solución de **21.2** (0,300 g, 0,825 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (3 ml) y CH₂Cl₂ (1 ml), se le añadió N₂H₄·H₂O (99 %) (0,040 ml, 0,83 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada enfriada con hielo de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **21.3** (0,15 g, 77,9 %). EM (EN): *m/z* 234,3 [M+H]⁺.

20

25

Síntesis del compuesto 21.4. A una solución de **4.4** (0,10 g 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano seco (5,0 ml), se le añadieron **21.3** (0,081 g, 0,35 mmol, 1,5 equiv.) y K₂CO₃ (0,095 g, 0,60 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente en purga de argón durante 15 minutos. A la mezcla de reacción anterior, se le añadieron Pd₂(dba)₃ (0,021 g, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,026 g, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) en purga de argón durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C de temperatura durante de 3 a 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo usando acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para conseguir **21.4** puro (0,05 g, 34,32 %). EM (EN): *m/z* 628,6 [M+H]⁺.

30

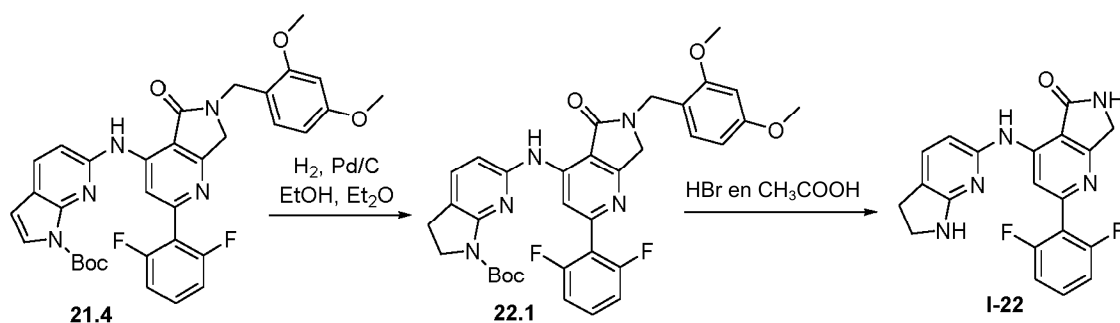
35

Síntesis del compuesto I-21. Una solución de **21.4** (0,025 g) en una solución de HBr/HOAc (33 %, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua fría, se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo (50 ml X 2). El disolvente se retiró a presión reducida a 45 °C. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna para formar **I-21** (0,010 g, 66,58 %). EM (EN): *m/z* 378,35 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,51 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 3H), 6,82 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,43 (s, 2H).

40

Ejemplo 22. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-22

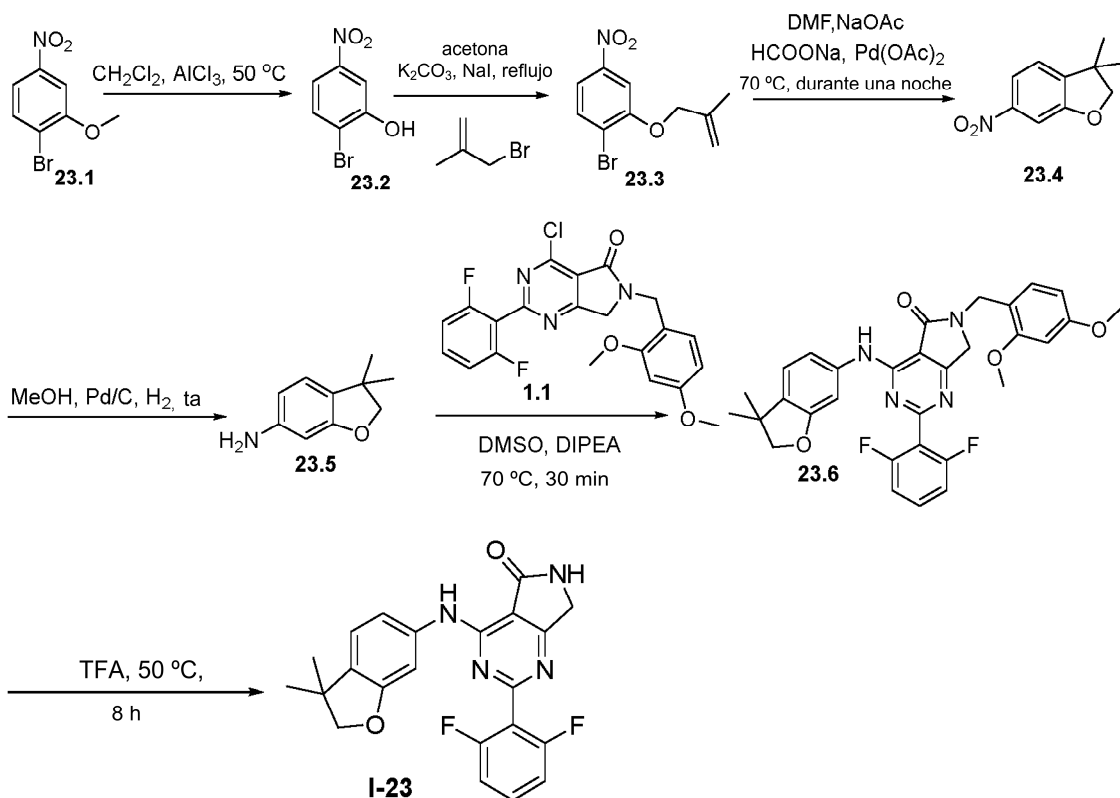
45



Síntesis del compuesto 22.1. A una solución de **21.4** (0,10 g 0,159 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (10,0 ml) y 1, 2-dimetoxietano (10,0 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (0,010 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se purgó con hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **22.1** en bruto (0,090 g, 89,72 %), que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): m/z 630,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto I-22. Una solución de **22.1** (0,09 g) en una solución de HBr/HOAc (33 %, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua fría, se neutralizó con NaHCO_3 y el producto se extrajo con EtOAc (50 ml X 2). El disolvente se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se trituró usando Et_2O (2,0 ml) y MeOH (0,2 ml) para formar **I-22**. (0,05 g, 92,2 %). EM (EN): m/z 380,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,46 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,27-7,23 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,91 (t, 2H).

Ejemplo 23. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-23



Síntesis del compuesto 23.2. A una solución de **23.1** (0,97 g 4,1 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (6,0 ml), se le añadió AlCl_3 anhidro (1,66 g, 12,5 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en HCl diluido para ajustar el pH a 4 y se extrajo usando CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **23.2** puro (0,76 g, 83,39 %). EM (EN): m/z 219,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 23.3. A una solución de **23.2** (0,76 g, 3,57 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (8 ml), se le añadieron K_2CO_3 (1,20 g, 8,71 mmol, 2,5 equiv.) y NaI (0,575 g, 3,83 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. A la mezcla, se le añadió 3-bromo-2-metilpropano (0,61 g, 4,53 mmol, 1,3 equiv.) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida a 45 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **23.3** (0,60 g, 63,25 %). EM (EN): $m/z = 273,1$ $[M+H]^+$.

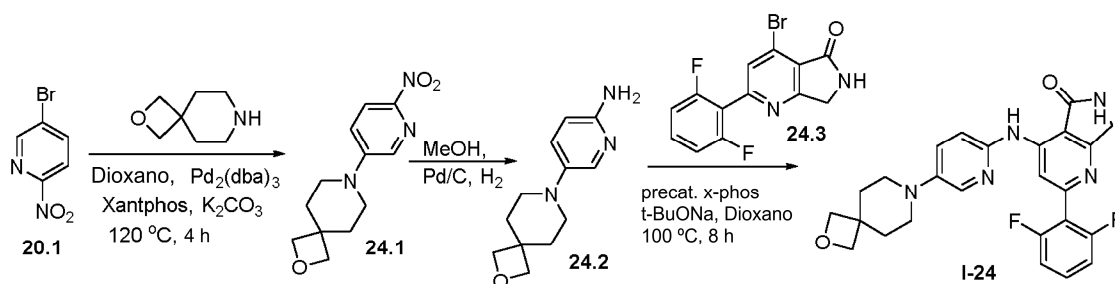
Síntesis del compuesto 23.4. A una solución de **23.3** (0,6 g, 2,20 mmol, 1,0 equiv.) en DMF seca (15,0 ml), se le añadieron Et_3NI (0,38 g, 2,4 mmol, 1,09 equiv.), formiato sódico (0,156 g, 2,40 mmol, 1,09 equiv.) y NaOAc (0,44 g, 5,51 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min y se añadió acetato de paladio (0,048 g, 0,22 mmol, 0,1 equiv.) y de nuevo, la mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua fría y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **23.4** puro (0,34 g, 79,8 %). EM (EN): m/z 194,3 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 23.5. A una suspensión de Pd/C (0,034 g) en MeOH (10 ml), se le añadió **23.4** (0,340 g, 1,76 mmol, 1,0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción anterior se purgó con H_2 (gas) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar **23.5** (0,250 g, 87,0 %). EM (EN): m/z 164,4 $[M+H]^+$.

Síntesis de 23.6. A una solución de **1.1** en DMSO (5,0 ml), se le añadieron **24.5** (0,075 g, 0,46 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,149 mg, 1,16 mmol, 2,5 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 70 °C durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo usando EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **23.6** puro (0,151 g, 58,37 %). EM (EN): m/z 559,6 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-23. Una solución de **23.6** (0,151 g) en TFA (6 ml) se calentó a 70 °C durante 8 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo obtenido se vertió en agua fría, se neutralizó con $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con EtOAc. El disolvente se retiró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa para proporcionar **I-23** puro (34 mg, 30,8 %). EM (EN): m/z 409,4 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,99 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30-7,26 (t, 2H), 7,17-7,15 (d, 1H), 7,10-7,08 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 24. Síntesis del compuesto 4-((5-(2-oxa-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-24

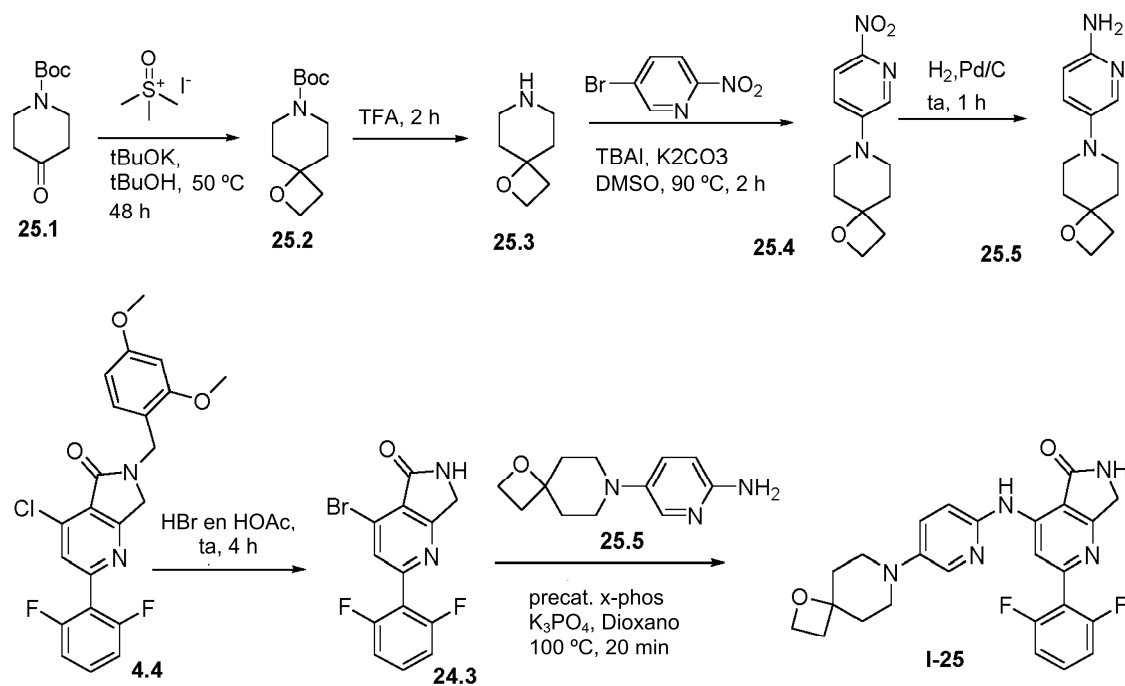


Síntesis del compuesto 24.1. A una solución de **20.1** (0,6 g, 2,95 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadieron 2-oxa-7-azaespiro [3,5] nonano (0,641 g, 2,95 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (1,2 g, 8,86 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min usando argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ 0,063 g, 0,29 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,341 g, 0,59 mmol, 0,2 equiv.), se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 120 °C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó para conseguir **24.1** puro (0,210 g, 28,5 %). EM (EN): m/z 250,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 24.2. Una solución de **24.1** (0,210 g, 0,84 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (5 ml), se añadió a Pd al 10 %/C (0,050 g) en una atmósfera de nitrógeno. Se purgó con gas H_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **24.2** en bruto (0,130 g, 70,37 %), que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): m/z 220,2 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 1-24. A una solución de **24.3** (0,050 g, 0,15 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron **1.2** (0,027 g, 0,12 mmol, 0,8 equiv.) y t-butoxido sódico (0,029 g, 0,30 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos en una atmósfera de argón, después se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trilsopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (0,022 g, 0,030 mmol, 0,2 equiv.), se desgasificó de nuevo durante 5 min. La reacción se agitó a 100 °C durante 8 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir 1-24 puro (0,011 g, 10,4 %). EM (EN): m/z 464,4 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): 9,41 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,92-6,90 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,49 (s, 4H), 3,09-3,06 (t, 4H), 2,05-2,03 (t, 4H).

Ejemplo 25. Síntesis de 4-((5-(1-oxa-7-azaespiro[3,5]nonan-7-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona, 1-25



Síntesis del compuesto 25.2. A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (22,09 g, 100,4 mmol, 4,0 equiv.) en t-butanol (150 ml), se le añadió *tert*-butoxido potásico (11,24 g, 100,4 mmol, 4,0 equiv.). La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. Después, se añadió **25.1** (5 g, 25 mmol, 1 equiv.) a 50 °C y se dejó agitar durante 2 días. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua a mezcla de reacción y el producto se extrajo con Et₂O. La capa orgánica se combinó y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por trituración en hexano para dar **25.2** puro (3,6 g, 63,11 %). EM (EN): m/z 227,30 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 25.3. Al compuesto **25.2** (3,6 g, 15,78 mmol, 1,0 equiv.), se le añadió TFA. La reacción se agitó durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se neutralizó usando resina amberlyst en metanol. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para conseguir **25.3** en bruto (2,0 g, 99,3 %), que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): m/z 127,19 $[M+H]^+$.

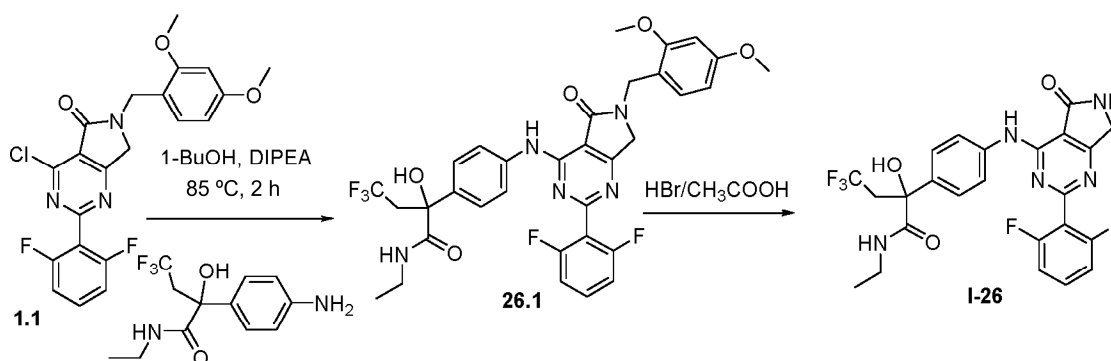
Síntesis del compuesto 25.4. A una solución de **20.1** (2,0 g, 9,85 mmol, 1 equiv.) en DMSO (18 ml), se le añadieron el compuesto **25.3** (1,87 g, 14,77 mmol, 1,5 equiv.), yoduro de tetrabutilamonio (0,363 g, 0,98 mmol, 0,1 equiv.) y K₂CO₃ (4,078 g, 29,55 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua para dar el producto sólido. El producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **25.4** (0,37 g, 10,1 %). EM (EN): m/z 249,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 199.5. A una solución de **199.4** (0,370 g, 1,48 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (15 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (0,060 g) en una atmósfera de nitrógeno. Se purgó con hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **199.5** en bruto (0,263 g, 98,88 %), que se usó como tal durante la siguiente etapa. EM (ES): m/z 219,29 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 24.3. El compuesto 4.4 (1,0 g, 2,32 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se basificó con una solución saturada de bicarbonato y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir **24.3** puro (0,630 g, 83,49 %). EM (EN): m/z 325,11 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-25. A una solución del compuesto **24.3** (0,250 g, 0,768 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano, se le añadieron el compuesto **25.5** (0,168 g, 0,768 mmol, 1,0 equiv.) y K_3PO_4 (0,326 g, 1,53 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos. Se añadió precatalizador Xantphos (0,111 g, 0,153 mmol, 0,2 equiv.) a la mezcla de reacción y la reacción se desgasificó adicionalmente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna y HPLC preparativa para formar **I-25** (0,007 g, 2,92 %). EM (EN): m/z 463,49 $[M+H]^+$, RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,48 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,46-7,43 (dd, 1H), 7,27-7,23 (t, 3H), 7,10-7,08 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,48-4,46 (t, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H), 2,16 (s, 4H).

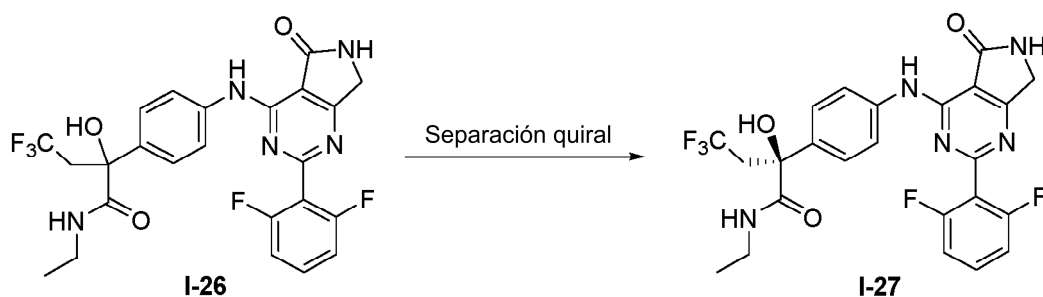
Ejemplo 26. Síntesis de 2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)-N-etil-4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutanamida, I-26



Síntesis del compuesto 26.1. A una solución de **1.1** (0,06 g, 0,137 mmol, 1,0 equiv.) en butanol (3 ml), se le añadió el compuesto 2-(4-aminofenil)-N-etil-3-fluoro-2-hidroxipropanamida con 113,311-prop-1-ina (1:1) (0,038 g, 0,137 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,07 ml, 0,411 mmol, 3,0 equiv.). Después, la reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener **26.1** en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **1.1** (0,07 g, 64,3 %). EM (EN): m/z 671,6 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-26. Una solución de **26.1** (0,12 g, 0,214 mmol, 1,0 equiv.) en HBr/HOAc (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la finalización, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución sat. de $NaHCO_3$. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-26** (0,053 g, 97,5 %). EM (EN): m/z 521,6 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,82 (s, 1H), 7,83-7,81 (d, 2H), 7,60-7,57 (d, 2H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,51-3,16 (m, 4H), 1,14-1,11 (t, 3H).

Ejemplo 27. Síntesis de (S)-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)-N-etil-4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutanamida, I-27



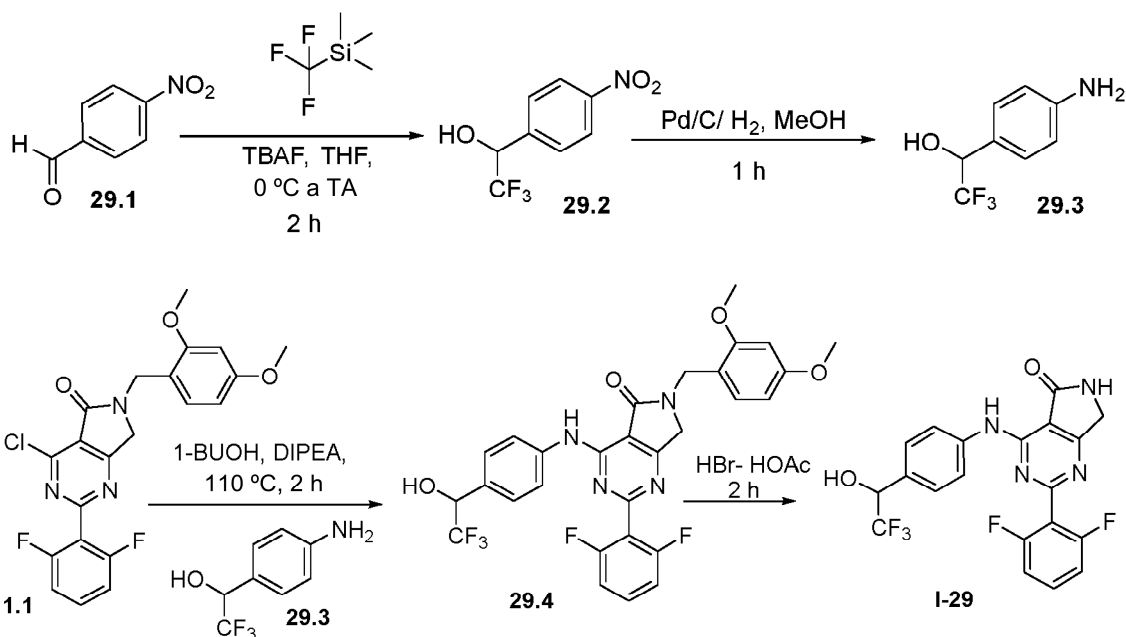
El compuesto **I-27** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-26**. EM (EN): m/z 521,3 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,78 (s, 1H), 7,84-7,81 (d, 2H), 7,59-7,57 (d, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,44-3,17 (m, 3H), 2,87-2,81 (m, 1H), 1,14-1,11 (t, 3H).

Ejemplo 28. Síntesis de (R)-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)-N-etil-4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutanamida, I-28



El compuesto **I-28** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-26**. EM (EN): m/z 521,3 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,78 (s, 1H), 7,84-7,81 (d, 2H), 7,59-7,57 (d, 2H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,44-3,17 (m, 3H), 2,87-2,81 (m, 1H), 1,14-1,11 (t, 3H).

Ejemplo 29. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-29



Síntesis del compuesto 29.2. A una solución de **29.1** (1 g, 6,6 mmol, 1,0 equiv.) en THF (3 ml), se le añadió trimetil(trifluorometil)silano (1,41 g, 9,9 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,132 ml, 0,13 mmol, 0,02 equiv.) a 0 °C y se dejó agitar durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas.

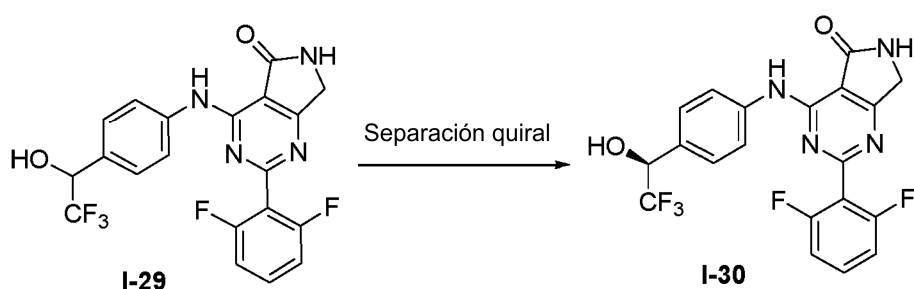
La mezcla de reacción se vertió en HCl 3 N y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir **29.2** puro (1,1 g, 75,17 %). EM (EN): *m/z* 221,14 [M+H]⁺.

5 **Síntesis del compuesto 29.3.** A una solución de **29.2** (1,1 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (0,2 g) en una atmósfera de nitrógeno. Se purgó con hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **29.3** en bruto (0,820 g, 86,2 %), que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): *m/z* 191,15 [M+H]⁺.

10 **Síntesis del compuesto 29.4.** A una solución de **1.1** (0,300 g, 0,697 mmol, 1,0 equiv.) en *n*-butanol (4 ml), se le añadieron **29.3** (0,146 g, 0,767 mmol, 1,1 equiv.) y DIPEA (0,27 g, 2,093 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **29.4** (0,320 g, 78,53 %).
15 EM (EN): *m/z* 586,52 [M+H]⁺.

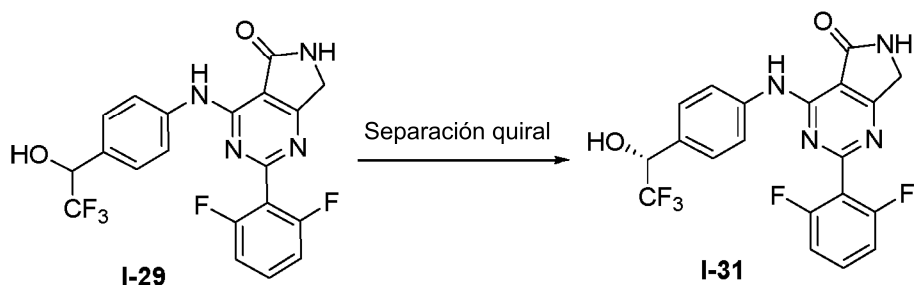
Síntesis del compuesto I-29. El compuesto **29.4** (0,320 g, 0,545 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-26** (0,125 g, 52,52 %). EM (EN): *m/z* 436,34 [M+H]⁺, RMN ¹H (MeOD, 400 MHz): 7,87-7,85 (d, 2H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,50-7,48 (d, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 5,05-4,99 (s, 2H), 4,52 (s, 1H).
20

Ejemplo 30. Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-30
25



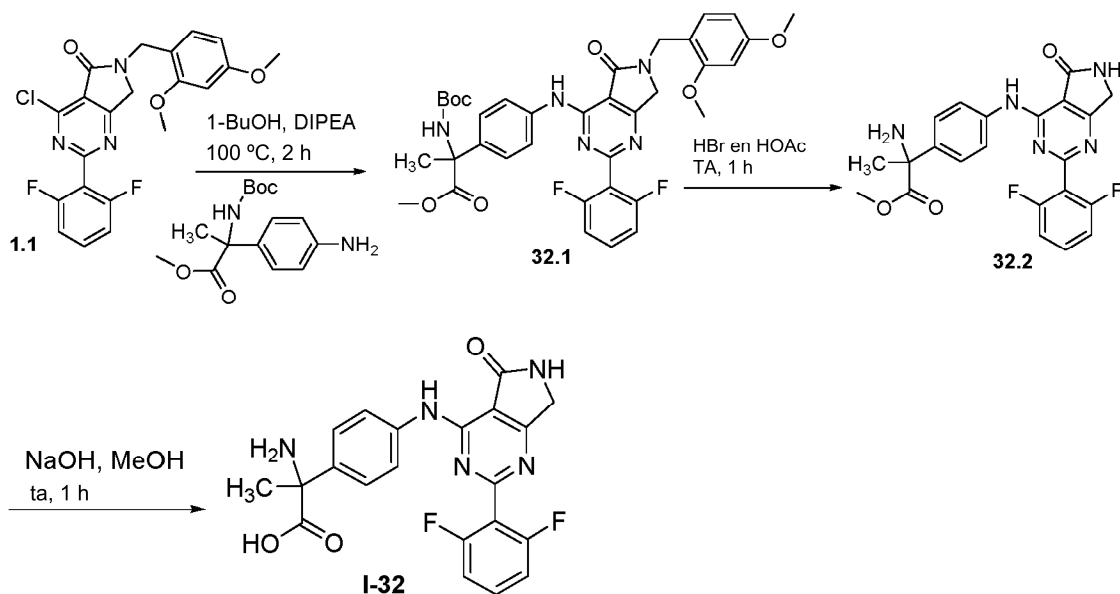
30 El compuesto **I-30** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-29**. EM (EN): *m/z* 436,34 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,87-7,85 (d, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,50-7,48 (d, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 4,52 (s, 1H).

Ejemplo 31. Síntesis de (R)-2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-31



35 El compuesto **I-31** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-29**. EM (EN): *m/z* 436,34 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,87-7,85 (d, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,50-7,48 (d, 2H), 7,18-7,14 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,52 (s, 1H).
40

Ejemplo 32. Síntesis de ácido 2-amino-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)propanoico, I-32

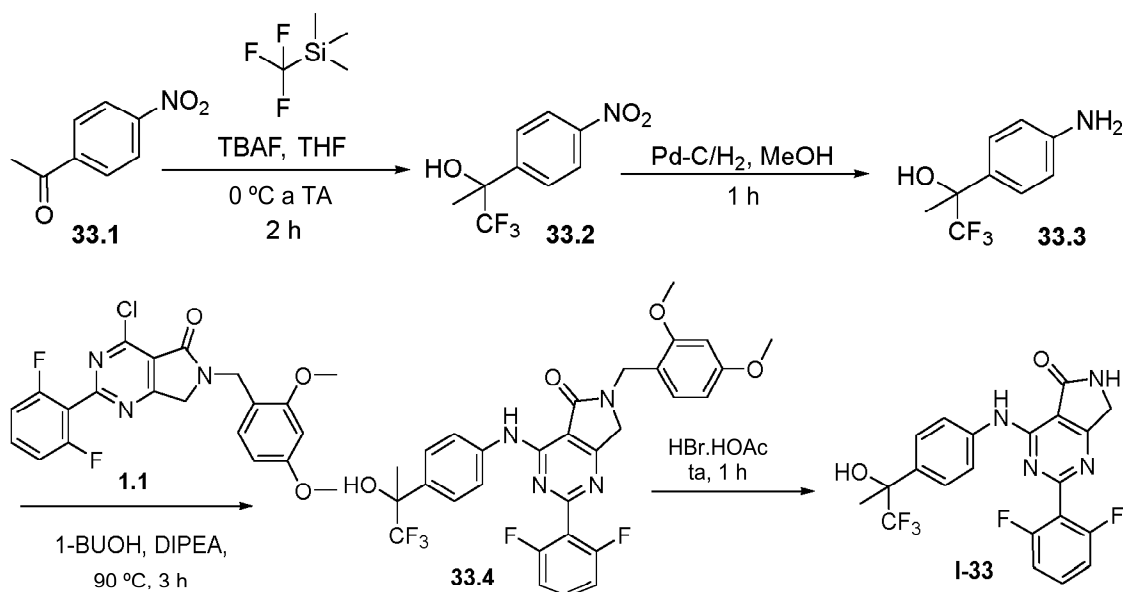


Síntesis del compuesto 32.1. A una solución de 1.1 (0,073 g, 0,170 mmol, 1,0 equiv.) en butanol (5 ml), se le añadieron 2-(4-aminofenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)-amino)propionato de metilo (0,050 g, 0,170 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,09 ml, 0,510 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener **32.1** en bruto (0,070 g, 60,04 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (EN): m/z 690,72 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 32.2. La solución de **32.1** (0,070 g, 0,106 mmol, 1,0 equiv.) en HBr/HOAc (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la finalización, se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con una solución sat. de NaHCO_3 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **32.2** (0,030 g, 67,27 %). EM (EN): m/z 440,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-32. El compuesto **32.2** (0,030 g, 0,068 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH (2 ml). Se añadió NaOH 2 N (0,090 ml, 0,204 mmol, 3,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante HPLC prep. para conseguir **I-32** puro (0,008 g, 24,4 %). EM (EN): m/z 425,40 $[M+H]^+$, RMN ^1H (MeOD, 400 MHz): 7,88-7,85 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 1,88 (s, 3H).

Ejemplo 33. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-33



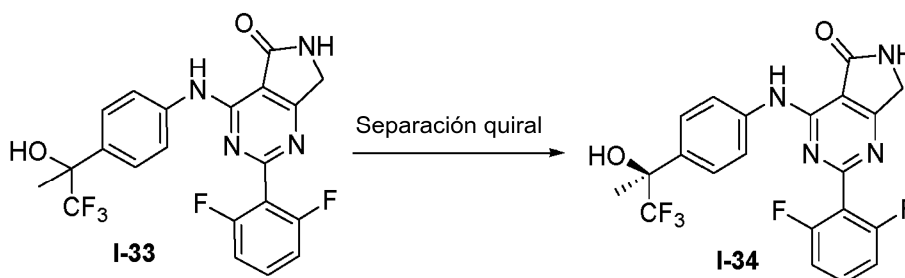
Síntesis del compuesto 33.2. A una solución de **33.1** (1 g, 6 mmol, 1,0 equiv.) en THF (15 ml), se le añadió trimetil(trifluorometil)silano (1,3 g, 9 mmol, 1,5 equiv.) y se enfrió a 0 °C. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,132 ml, 0,13 mmol, 0,02 equiv.) a 0 °C y se dejó agitar durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en HCl 3 N y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir **33.2** puro (1 g, 70,2 %). EM (EN): m/z 235,16 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 33.3. A una solución de **33.2** (0,3 g, 1,2 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (0,2 g) en una atmósfera de nitrógeno. Se purgó con hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **33.3** en bruto (0,250 g, 95,51 %), que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): m/z 205,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 33.4. A una solución de **1.1** (0,100 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en n-butanol (5 ml), se le añadió **33.3** (0,047 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,089 g, 0,69 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, se retiró n-butanol a alto vacío para obtener el material en bruto **33.4** (0,100 g, 71,99 %). EM (EN): m/z 600,18 $[M+H]^+$.

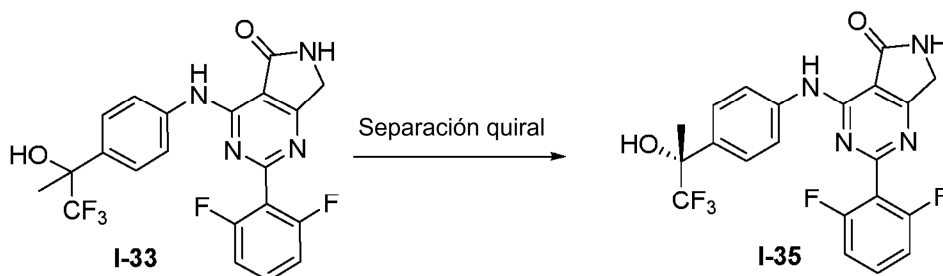
Síntesis del compuesto I-33. El compuesto **33.4** (0,100 g, 0,166 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se basificó con NaHCO_3 sat. y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir **I-33** puro (0,050 g, 66,7 %). EM (EN): m/z 450,37 $[M+H]^+$, RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,13 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,80-7,78 (d, 2H), 7,56-7,54 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 1,67 (s, 3H).

Ejemplo 34. Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-propan-2-il)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-34



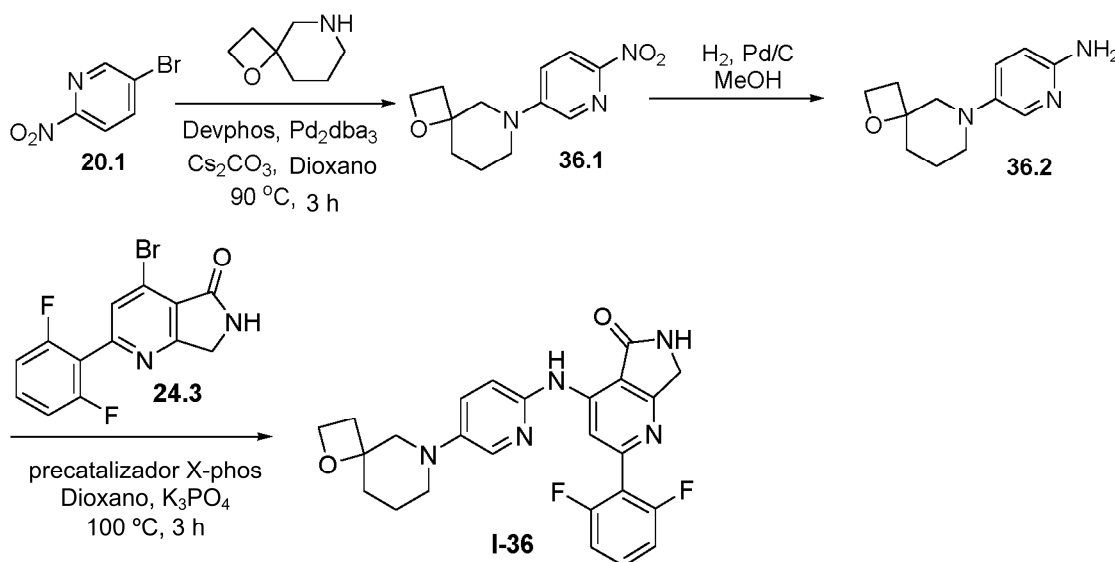
El compuesto **I-34** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-33** EM (ES): m/z 450,37 $[M+H]^+$, RMN ^1H (400 MHz, MeOD): δ 7,85-7,80 (m, 2H), 7,63-7,52 (m, 3H), 7,18-7,13 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 1,73 (s, 3H).

Ejemplo 35. Síntesis de (R)-2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-propan-2-il)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona I-35



El compuesto **I-35** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-33** EM (ES): m/z 450,37 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ 7,85-7,83 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 3H), 7,18-7,14 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 1,73 (s, 3H).

Ejemplo 36. Síntesis de 4-((5-(1-oxa-6-azaspiro[3,5]nonan-6-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-36



Síntesis del compuesto 36.1. A una solución de **20.1** (0,400 g, 1,97 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadieron 1-oxa-6-azaspiro[3,5]nonano (0,406 g, 2,36 mmol, 1,2 equiv.) y Cs_2CO_3 (1,92 g, 5,91 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min usando argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,180 g, 0,197 mmol, 0,1 equiv.) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,154 g, 0,394 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. La reacción se agitó a 110 °C durante 4 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **36.1** (0,36 g, 73,3 %). EM (EN): m/z 250,6 $[M+H]^+$.

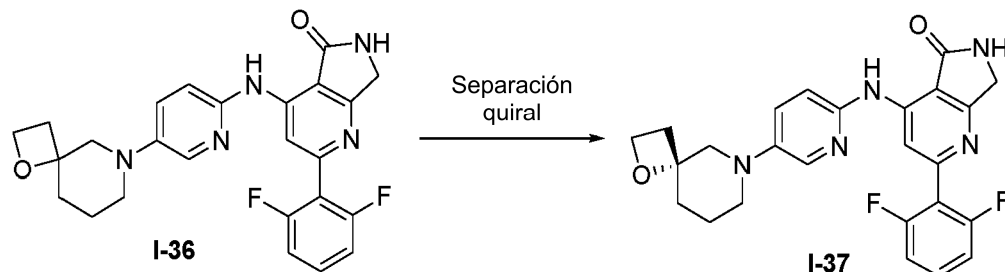
Síntesis del compuesto 36.2. A una solución de **36.1** (0,360 g, 1,44 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (5 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (0,350 g) en una atmósfera de nitrógeno. Se purgó con hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **36.2** en bruto (0,300 g, 94,73 %), que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): m/z 220,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-36. A una solución de **24.3** (0,400 g, 1,23 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron **36.2** (0,269 g, 1,23 mmol, 1,0 equiv.) y K_3PO_4 (0,52 g, 2,46 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min usando argón, después se añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II) (0,182 g, 0,25 mmol, 0,2 equiv.), se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. Después, la reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-36** (0,163 g, 28,6 %). EM (EN): m/z 463,6 $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,51 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64-7,49 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 2H), 7,10-7,08 (d, 1H), 4,48-4,39 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 3H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,56

- 1,50 (m, 1H).

Ejemplo 37. Síntesis de (R)-4-((5-(1-oxa-6-azaespiro[3,5]nonan-6-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-5-ona, I-37

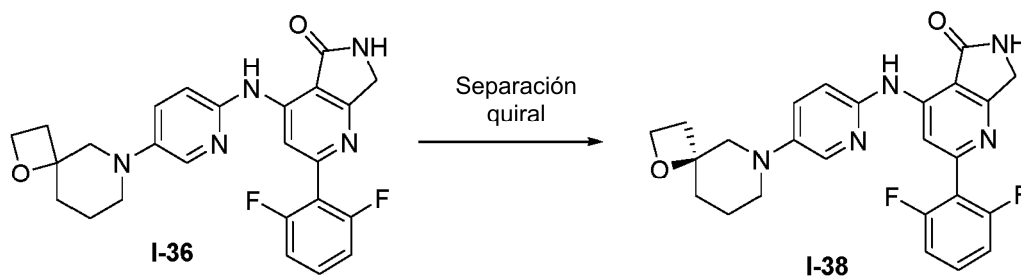
5



El compuesto **I-37** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-36**. EM (EN): m/z 463,3 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,06-7,04 (d, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H).

10

Ejemplo 38. Síntesis de (S)-4-((5-(1-oxa-6-azaespiro[3,5]nonan-6-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-5-ona, I-38

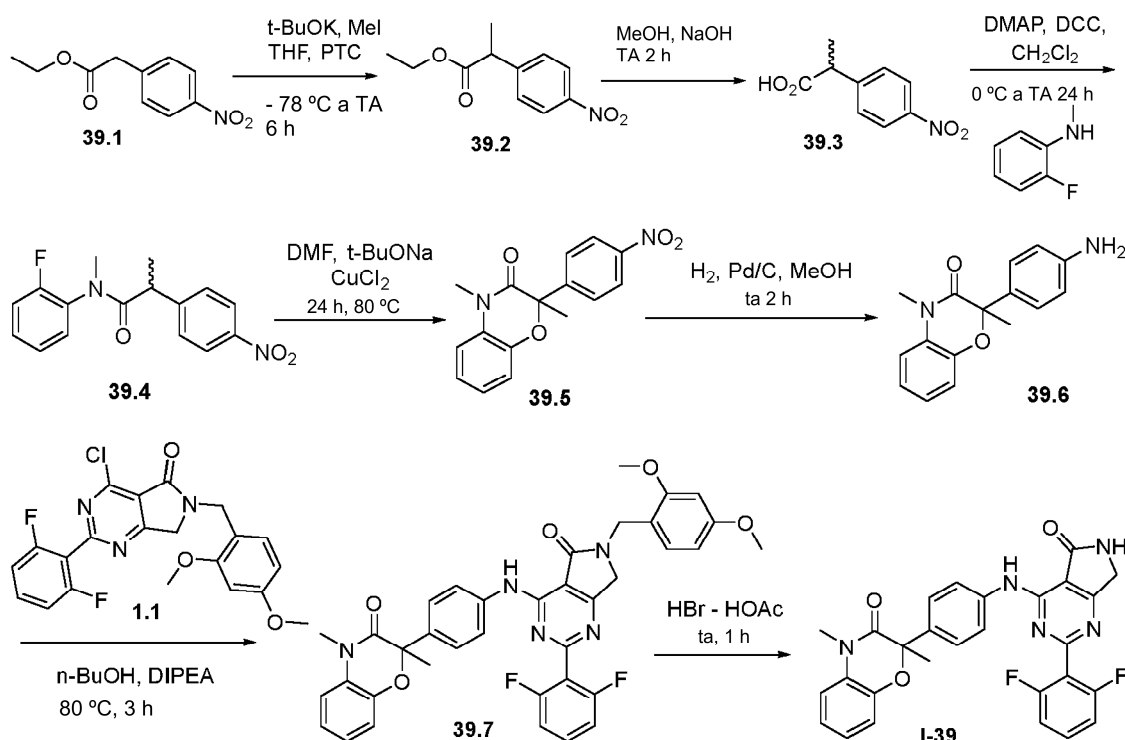


El compuesto **I-38** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-36**. EM (EN): m/z 463,3 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,06-7,04 (d, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H).

15

20

Ejemplo 39. Síntesis de 2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo [3,4-d] pirimidin-4-il)amino)fenil)-2,4-dimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, I-39



Síntesis del compuesto 39.2. A una solución de **39.1** (5,0 g, 23,92 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 ml), se le añadieron Mel (3,73 g, 26,31 mmol, 1,1 equiv.) y 18-corona-6 (1,57 g, 59,80 mmol, 0,25 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió t-butoxido potásico (2,94 g, 26,31 mmol, 1,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió NH₄Cl a -78 °C. El producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **39.2** (4,5 g, 84,34 %). EM (EN): *m/z* 223,23 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 39.3. A una solución del compuesto **39.2** (4,5 g, 20,17 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (40 ml), se le añadieron NaOH (1,614 g, 40,35 mmol, 2 equiv.) y agua (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua. Se añadió HCl diluido para acidificar la mezcla de reacción. El producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **39.3** (3,1 g, 78,8 %). EM (EN): *m/z* 195,17 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 39.4. A una solución de 2-fluoro-N-metilanilina (1,98 g, 15,89 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (50 ml), se le añadió el compuesto **39.3** (3,1 g, 15,8 mmol, 1 equiv.). Además, se añadió DMAP (0,386 g, 3,168 mmol, 0,2 equiv.) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió diciclohexil carbodiimida (3,91 g, 19,00 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **39.4** (0,330 g, 10,76 %). EM (EN): *m/z* 302,31 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 39.5. A una solución del compuesto **39.4** (0,280 g, 0,927 mmol, 1 equiv.) en DMF (10 ml), se le añadieron cloruro de cobre (II) (0,273 g, 2,039 mmol, 2,2 equiv.) y t-butoxido sódico (0,45 g, 4,64 mmol, 5,0 equiv.). La reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se añadió a la misma una solución de salmuera. El producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para conseguir **39.5** puro (0,069 g, 24,9 %). EM (EN): *m/z* 298,30 [M+H]⁺.

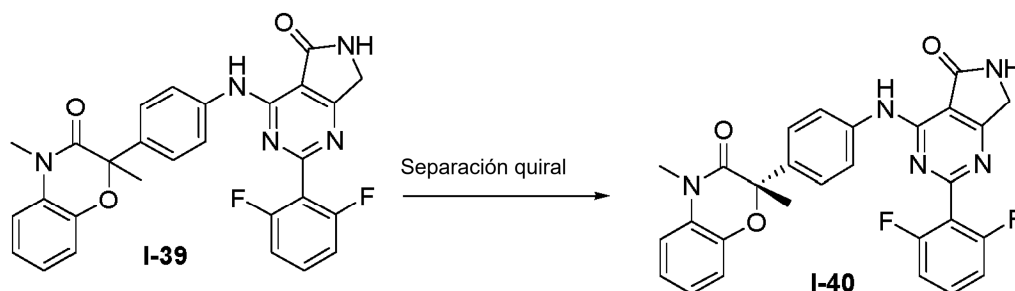
Síntesis del compuesto 39.6. A una suspensión de Pd/C (20 mg) en metanol (2 ml), se le añadió **39.5** (0,069 mg, 0,231 mmol, 1,0 equiv.). Se purgó gas hidrógeno en la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir **39.6** puro (0,059 g, 95,06 %). EM (EN): *m/z* 268,32 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 39.7. A una solución de **1.1** (0,100 g, 0,234 mmol, 1,0 equiv.) en n-butanol (1 ml), se le

añadieron el compuesto **39.6** (0,059 g, 0,234 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,075 g, 0,58 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua. El producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir **221.6** puro (0,130 g, 84,58 %). EM (EN): m/z 663,68 [M+H]⁺.

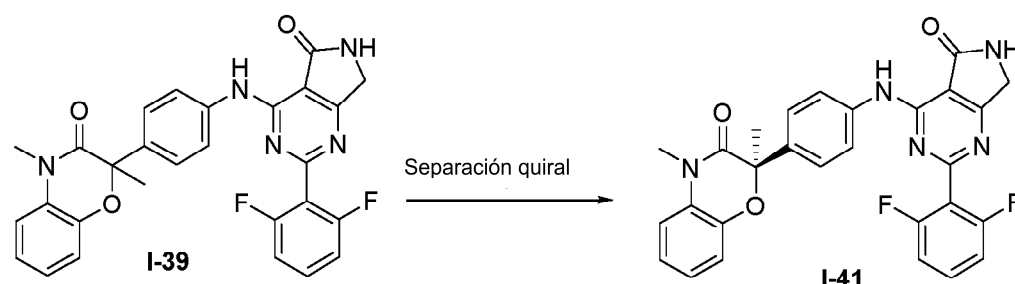
Síntesis del compuesto I-39. El compuesto 39.7 (0,130 g, 0,195 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se basificó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por columna y HPLC preparativa para formar **I-39** (0,060 g, 59,65 %). EM (EN): m/z 513,50 [M+H]⁺, RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,46 (s, 2H) 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 40. Síntesis de (S)-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)-2,4-dimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, I-40



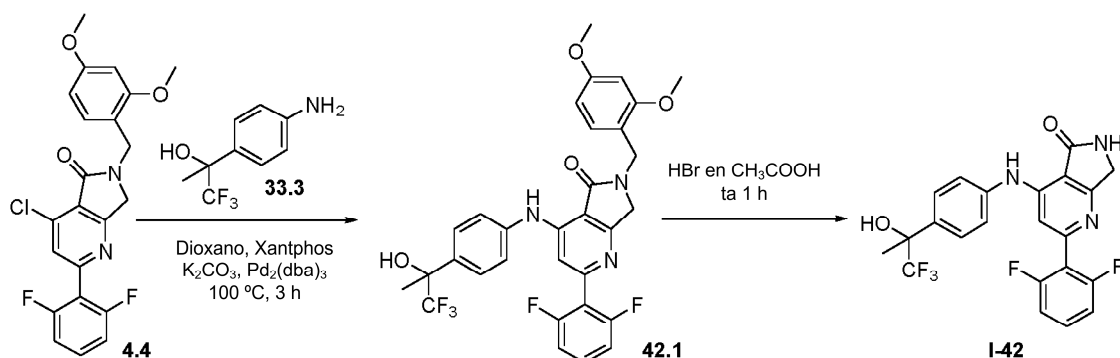
El compuesto **I-40** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-39**. EM (EN): m/z 513,50 [M+H]⁺, RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,45 (s, 2H) 1,77 (s, 3H).

Ejemplo 41. Síntesis de (R)-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-d] pirimidin-4-il)amino)fenil)-2,4-dimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona, I-41



El compuesto **I-41** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-39**. EM (EN): m/z 513,50 [M+H]⁺, RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 4H), 7,13-7,03 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,46 (s, 2H) 1,77 (s, 3H).

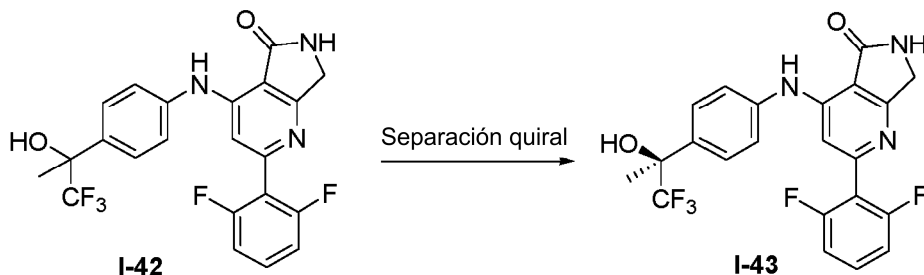
Ejemplo 42. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropan-2-il)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona, I-42



Síntesis del compuesto 42.1. A una solución de **4.4** (0,150 g, 0,348 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (8 ml), se le añadieron **33.3** (0,071 g, 0,348 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,144 g, 1,04 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min usando argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,031 g, 0,034 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,040 g, 0,069 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **42.1** (0,120 g, 57,5 %). EM (EN): m/z 599,46 $[M+H]^+$.

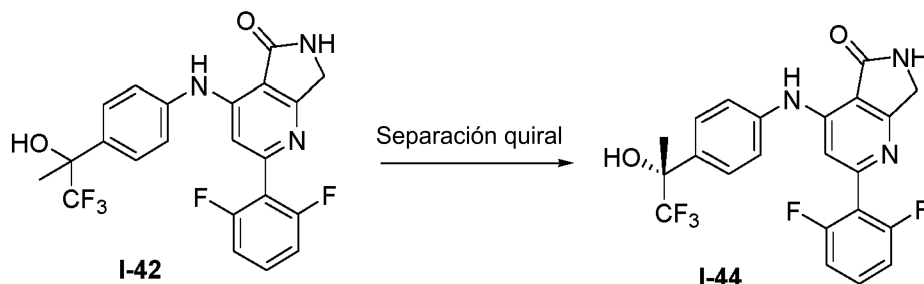
Síntesis del compuesto I-42. La solución de **42.1** (0,120 g, 0,200 mmol, 1,0 equiv.) en HBr/HOAc (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, el pH se ajustó a 7 mediante la adición de una solución de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-42** (0,065 g, 72,3 %). EM (EN): m/z 449,38 $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,07 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,61-7,59 (d, 2H), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,40-7,38 (d, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 1,68 (s, 3H).

Ejemplo 43. Síntesis de (S)-2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-propan-2-il)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona, I-43



El compuesto **I-43** se preparó mediante separación quiral de **I-42**. EM (EN): m/z 449,38 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,15 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,62-7,60 (d, 2H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,41-7,39 (d, 2H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 1,68 (s, 3H).

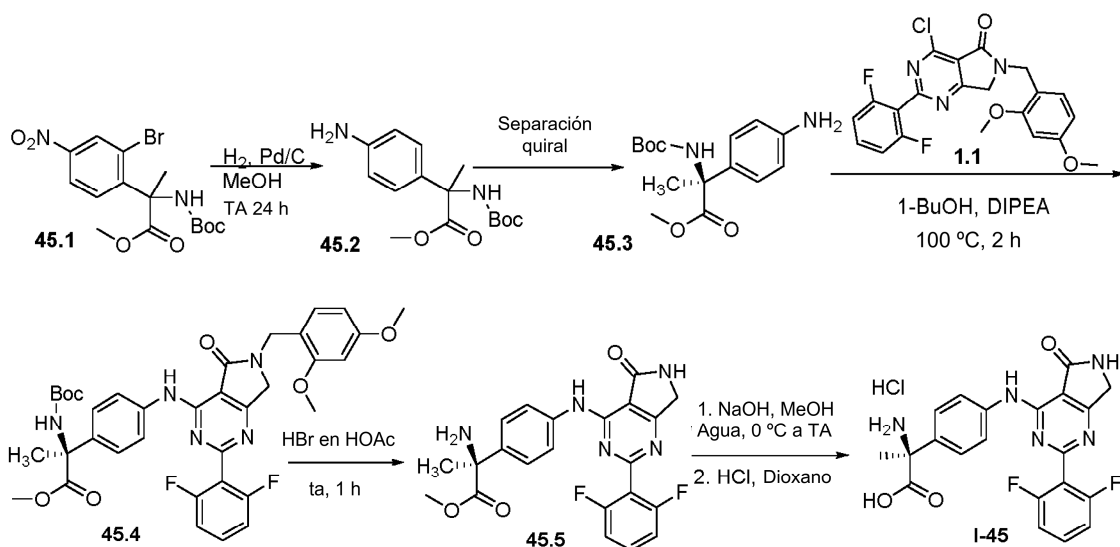
Ejemplo 44. Síntesis de (R)-2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-propan-2-il)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona, I-44



El compuesto **I-44** se preparó mediante separación quiral de **I-42**. EM (EN): m/z 449,38 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz,

DMSO- d_6): δ 9,15 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,62-7,59 (d, 2H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,41-7,38 (d, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 1,68 (s, 3H).

Ejemplo 45. Síntesis de clorhidrato del ácido (S)-2-amino-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)propanoico, I-45



Síntesis del compuesto 45.2. A una solución de 45.1 (0,500 g, 1,23 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (10 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (0,2 g) en una atmósfera de nitrógeno. Se purgó con gas H_2 a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **232.1** (0,26 g, 71,2 %) EM (ES): m/z 294,35 $[M+H]^+$.

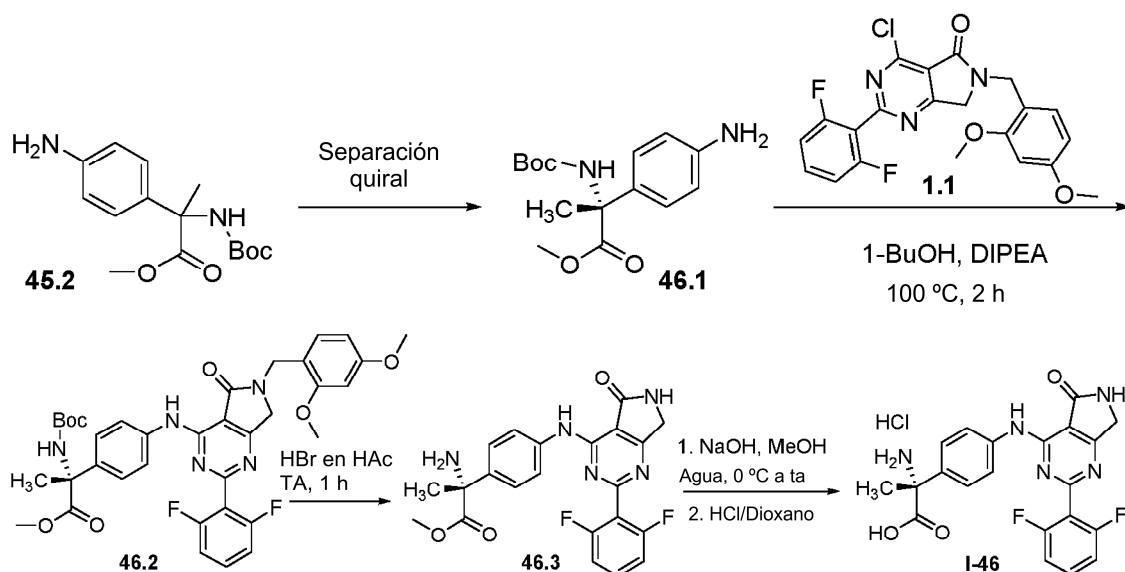
Síntesis del compuesto 45.3. El compuesto **45.2** se preparó mediante separación quiral de **232.1** (0,085 g), EM (EN): m/z 294,35 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,07-7,04 (d, 2H), 6,50-6,48 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Síntesis del compuesto 45.4. A una solución de 1.1 (0,120 g, 0,278 mmol, 1,0 equiv.) en n-butanol (5 ml), se le añadieron 45.3 (0,081 g, 0,278 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,107 g, 0,835 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, los disolventes se retiraron a presión reducida para obtener 45.4 en bruto (0,120 g, 62,61 %). EM (EN): m/z 689,72 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 45.5. El compuesto **45.4** (0,120 g, 0,173 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se basificó con una solución sat. de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir 45.5 puro (0,055 g, 71,9 %). EM (EN): m/z 439,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-45. El compuesto **45.5** (0,055 g, 0,125 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH (2 ml) a 0 °C. Se añadió a la misma temperatura, una solución 2 N de NaOH (0,165 ml, 0,375 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se acidificó usando una solución de HCl en dioxano. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para formar **I-45** (0,025 g, 46,9 %). EM (EN): m/z 425,40 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ 8,18 (s, 1H), 7,89-7,86 (d, 2H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,17-7,11 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 1,89 (s, 1H).

Ejemplo 46. Síntesis de clorhidrato del ácido (R)-2-amino-2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)fenil)propanoico, I-46



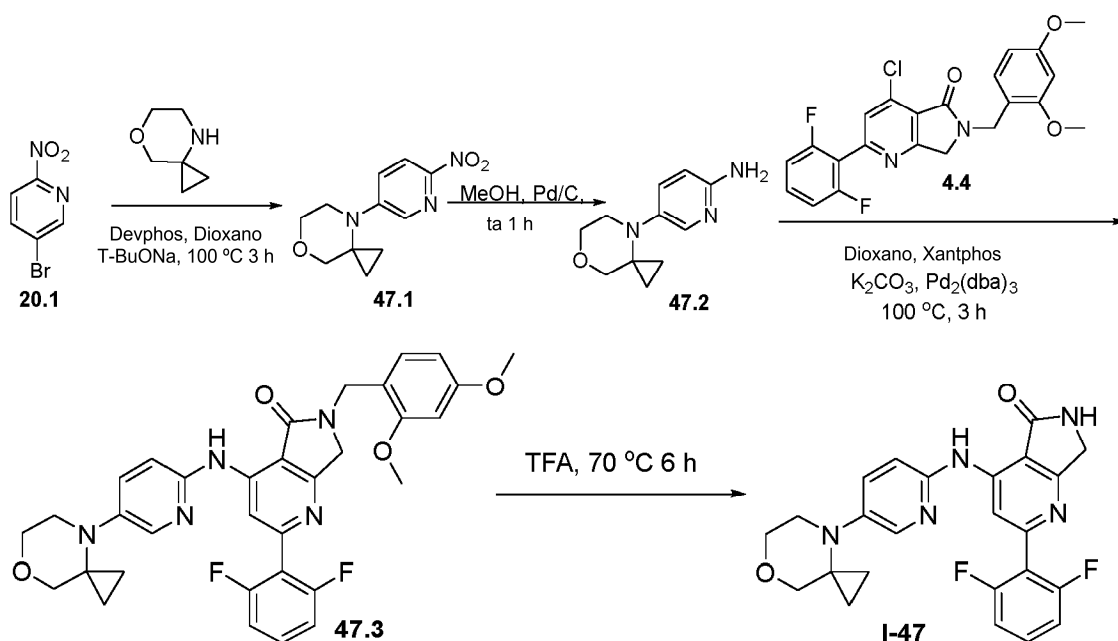
Síntesis del compuesto 46.1. El compuesto **46.1** se preparó mediante separación quiral de **45.2**. EM (EN): m/z 294,35 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,06-7,04 (d, 2H), 6,50-6,48 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Síntesis del compuesto 46.2. El compuesto **46.2** se preparó usando un procedimiento equivalente como el descrito para la síntesis del compuesto **45.4**. EM (EN): m/z 689,72 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 46.3. El compuesto **46.3** se preparó usando el mismo procedimiento como el descrito para la preparación de **45.5**. EM (EN): m/z 439,42 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-46. El compuesto **I-46** se preparó usando el mismo procedimiento como el descrito para la preparación del compuesto **I-45**. EM (EN): m/z 425,40 $[M+H]^+$, RMN 1H (400 MHz, MeOD): δ 8,30 (s, 1H), 7,88-7,86 (d, 2H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 1,89 (s, 3H).

Ejemplo 47. Síntesis de 4-((5-(7-oxa-4-azaspiro[2,5]octan-4-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-5-ona, I-47



Síntesis del compuesto 47.1. A una solución de **20.1** (0,120 g, 0,591 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml), se le

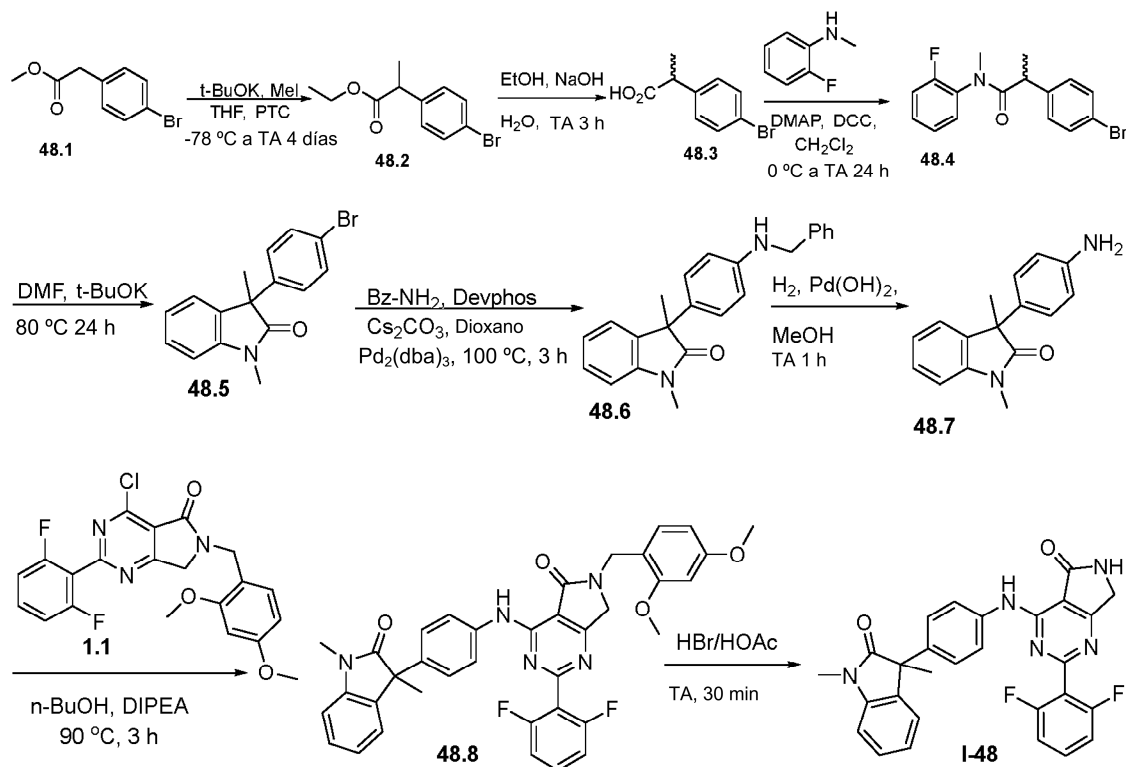
añadieron 7-oxa-4-azaespiro[2,5]octano (0,088 g, 0,591 mmol, 1,0 equiv.) y *tert*-butóxido sódico (0,17 g, 1,77 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,054 g, 0,059 mmol, 0,1 equiv.) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)-bifenil (0,046 g, 0,118 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **47.1** (0,059 g, 42,43 %). EM (EN): m/z 235,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 47.2. A una solución de **47.1** (0,059 g, 0,25 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (8 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (0,06 g) en una atmósfera de nitrógeno. Se purgó con gas H_2 durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **47.2** en bruto (0,045 g, 87,41 %), que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): m/z 205,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 47.3. A una solución de **4.4** (0,100 g, 0,232 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron **47.2** (0,045 g, 0,232 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,080 g, 0,581 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min en una atmósfera de argón, después, se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,021 g, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,026 g, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 min. La reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **47.3** (0,075 g, 53,89 %). EM (ES): m/z 599,64 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto I-47. El compuesto **47.3** (0,075 g, 0,125 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en TFA (5 ml) y se calentó a 70 °C durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, se retiró ácido trifluoroacético a presión reducida. Se añadió agua a mezcla de reacción, se basificó con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-47** (0,032 g, 56,9 %). EM (ES): m/z 449,46 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,53 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,59-7,47 (m, 2H), 7,28-7,24 (t, 2H), 7,10-7,08 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 4H), 0,90-0,84 (t, 2H), 0,72 (s, 2H).

Ejemplo 48. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((1,3-dimetil-2-oxoindolin-3-il)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-5-ona, I-298



Síntesis del compuesto 48.2. A una solución del compuesto **48.1** (5 g, 20,57 mmol, 1,0 equiv.) en THF (50 ml), se le añadieron MeI (3,21 g, 22,6 mmol, 1,1 equiv.) y 18-corona-6 (1,35 g, 5,14 mmol, 0,25 equiv.). La reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió *tert*-butóxido potásico (2,53 g, 22,63 mmol, 1,1 equiv.) a la mezcla de reacción y se agitó a

temperatura ambiente durante 4 días. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se añadió una solución de NH_4Cl y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir 48.2 puro (5 g, 89,09 %). EM (EN): m/z 257,13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 48.3. A una solución del compuesto **48.2** (5,0 g, 19,45 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (100 ml), se le añadió una solución de NaOH (3,9 g, 97,2 mmol, 5,0 equiv.) en agua (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla de reacción se vertió en agua. La capa acuosa se acidificó con HCl y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir **48.3** puro (3,73 g, 83,7 %). EM (EN): m/z 229,07 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 48.4. A una solución de **48.3** (3,7 g, 16,3 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (60 ml), se le añadió 2-fluoro-N-metilnilina (2,03 g, 16,28 mmol, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió DMAP (0,397 g, 3,25 mmol, 0,2 equiv.). Además, se añadió dicitclohexil carbodiimida (4,0 g, 19,5 mmol, 1,2 equiv.) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **48.4** puro (4 g, 73,1 %). EM (EN): m/z 336,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 48.5. A una solución del compuesto **48.4** (1 g, 2,97 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (10 ml), se le añadió *terc*-butóxido potásico (0,66 g, 5,95 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **48.5** (0,28 g, 29,8 %). EM (EN): m/z 316,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

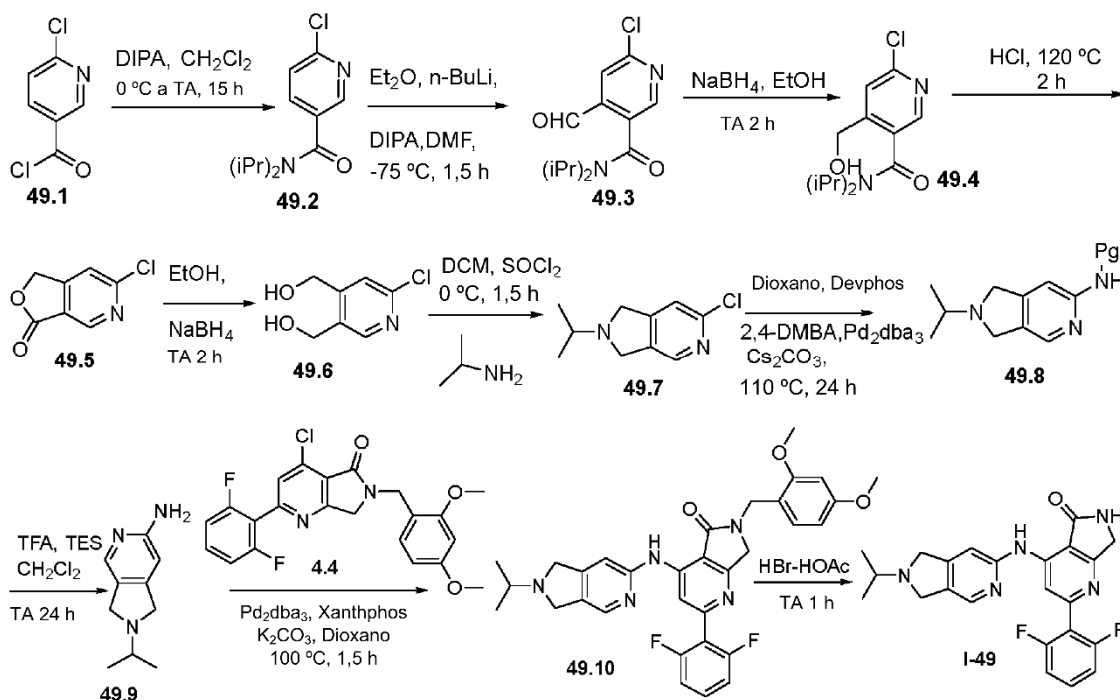
Síntesis del compuesto 48.6. A una solución de **48.5** (0,28 g, 0,88 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml), se le añadieron bencilamina (0,19 g, 1,77 mmol, 2,0 equiv.) y Cs_2CO_3 (0,86 g, 2,65 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 minutos usando argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,081 g, 0,09 mmol, 0,1 equiv.) y 2-dicitclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (0,069 g, 0,18 mmol, 0,2 equiv.) y la suspensión se desgasificó de nuevo durante 5 min. La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **48.6** (0,15 g, 49,46 %). EM (EN): m/z 342,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 48.7. A una suspensión de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,02 g) en MeOH (5 ml), se le añadió **48.6** (0,15 g, 0,44 mmol, 1,0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. Se purgó con gas H_2 durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **48.7** en bruto (0,1 g, 90,5 %), que se usó como tal durante la siguiente etapa, EM (EN): m/z 252,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 48.8. A una solución de **48.7** (0,046 g, 0,185 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,071 g, 0,556 mmol, 3,0 equiv.) en n-butanol (2 ml), se le añadió a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a mezcla de reacción y se basificó con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **48.8** (0,08 g, 66,7 %). EM (ES): m/z 647,68 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto I-48. El compuesto **48.8** (0,08 g, 0,123 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a mezcla de reacción y se basificó con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-48** (0,05 g, 81,4 %). EM (ES): m/z 497,51 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,06 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,71-7,04 (m, 11H), 4,47 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).

Ejemplo 49. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((2-isopropil-2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-6-il)amino)-6,7-di hidro-5H-pirrol[3,4-b] piridin-5-ona, I-49



Síntesis del compuesto 49.2. El compuesto **49.1** (19 g, 107,9 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (200 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió N,N-diisopropilamina (53,5 ml, 0,375 mmol, 3,48 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se combinó y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **49.2** (24 g, 92,35 %). EM (EN): *m/z* 240,73 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 49.3. El compuesto **49.2** (24,0 g, 100 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en éter dietílico (200 ml) y se enfrió a -75 °C. Se añadieron gota a gota N,N-diisopropilamina (72 ml, 500 mmol, 5 equiv.) y n-BuLi (200 ml, 500 mmol, 5,0 equiv.) a la mezcla de reacción a -78 °C. La reacción se agitó durante 15 minutos a -78 °C, después se añadió DMF (12 ml, 150 mmol, 1,5 equiv.) a -78 °C y la reacción se agitó durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se inactivó con ácido cítrico al 10 % y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **49.3** (23,3 g, 86,8 %). EM (EN): *m/z* 268,74 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 49.4. A una solución de **49.3** (23,25 g, 86,51 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (500 ml), se le añadió NaBH₄ (23,34 g, 614 mmol, 7,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **49.4** (20 g, 85,4 %). EM (EN): *m/z* 270,76 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 49.5. El compuesto **49.4** (20 g, 74,1 mmol, 1,0 equiv.) se añadió en una solución de HCl 6 N. La reacción se calentó a 120 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió, se basificó con carbonato sódico y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **49.5** (5,69 g, 45,43 %). EM (ES): *m/z* 169,56 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 49.6. A una solución de **49.5** (5,69 g, 33,55 mmol, 1,0 equiv.) en etanol (100 ml), se le añadió NaBH₄ (8,92 g, 234,9 mmol, 7,0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se inactivó con una solución 1 N de HCl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **49.6** (2,1 g, 36,05 %). EM (EN): *m/z* 173,60 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 49.7. A una solución de **49.6** (2,1 g, 12,1 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (30 ml), se le añadió SOCl₂ (7,22 g, 60,7 mmol, 5,0 equiv.). La reacción se calentó a 50 °C hasta que se volvió transparente. Se retiró cloruro de tionilo por destilación. Se añadió CH₂Cl₂ seco y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió isopropilamina (3,58 g, 60,7 mmol, 5,0 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante

1,5 h a la misma temperatura. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **49.7** (0,6 g, 25,22 %). EM (EN): m/z 196,68 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

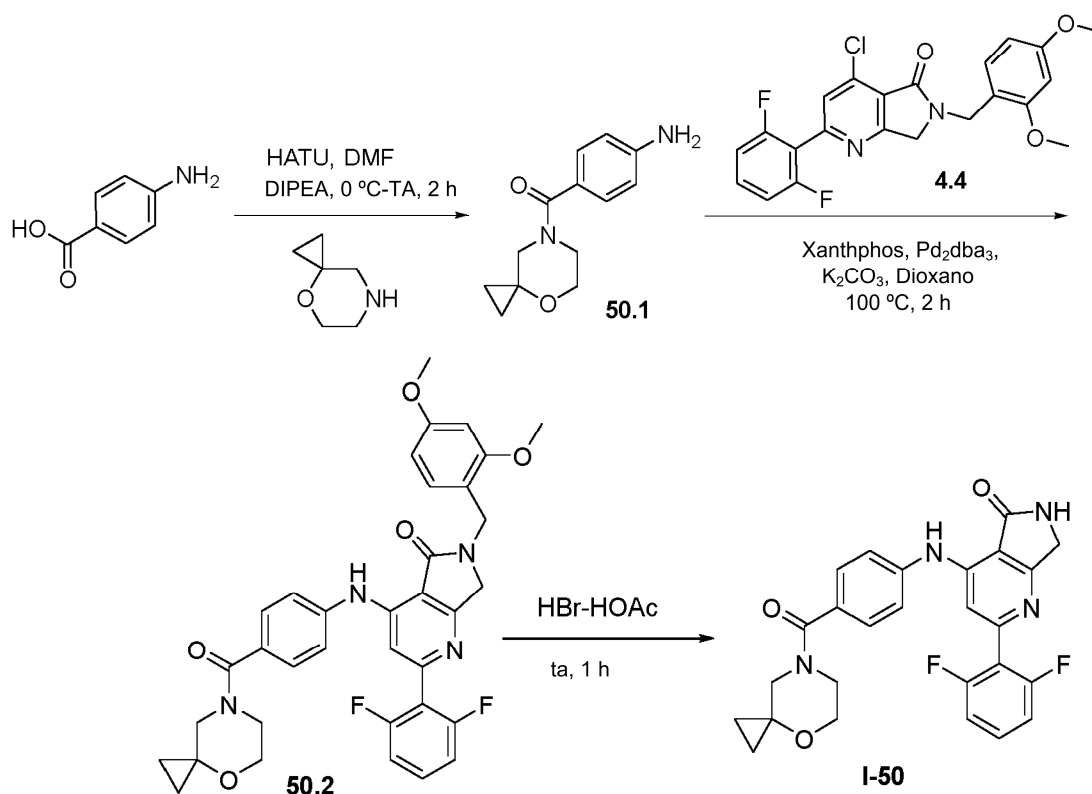
Síntesis del compuesto 49.8. El compuesto **49.7** (0,55 g, 28,06 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml) y se desgasificó usando argón durante 10 minutos. Se añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,703 g, 42,09 mmol, 1,5 equiv.) y carbonato de cesio (1,828 g, 5,612 mmol, 2,0 equiv.) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos adicionales. Se añadieron dicitlohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (0,220 g, 0,561 mmol, 0,5 equiv.) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,256 g, 0,280 mmol, 0,1 equiv.) a la mezcla de reacción y se calentó a 110 °C durante 24 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para conseguir **49.8** puro (0,35 g, 71,0 %). EM (EN): m/z 176,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 49.9. El compuesto **49.8** (0,25 g, 0,764 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml). Se añadieron trietilsilano (0,27 g, 2,29 mmol, 3,0 equiv.) y TFA (3 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, se basificó mediante una solución de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por columna para producir **49.9** (0,075 g, 29,8 %). EM (EN): m/z 177,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 49.10. A una solución de **4.4** (0,150 g, 0,348 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron **49.9** (0,067 g, 0,383 mmol, 1,1 equiv.) y K_2CO_3 (0,120 g, 0,871 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min usando argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,031 g, 0,034 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,040 g, 0,069 mmol, 0,2 equiv.) y la suspensión se desgasificó de nuevo durante 5 min. La reacción se agitó a 100 °C durante 1,5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **49.10** (0,035 g, 17,6 %). EM (ES): m/z 571,63 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto I-49. El compuesto **49.10** (0,030 g, 0,052 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (0,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua. La mezcla se basificó con una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto deshidratado, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-49** (0,002 g, 9,0 %). EM (ES): m/z 421,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,70 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,17-7,13 (t, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,04-4,01 (s, 4H), 2,88-2,85 (m, 1H), 1,25-1,23 (d, 3H).

Ejemplo 50. Síntesis de 4-((4-(4-oxa-7-azaespiro[2,5]octano-7-carbonil)fenil)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-5-ona, I-50

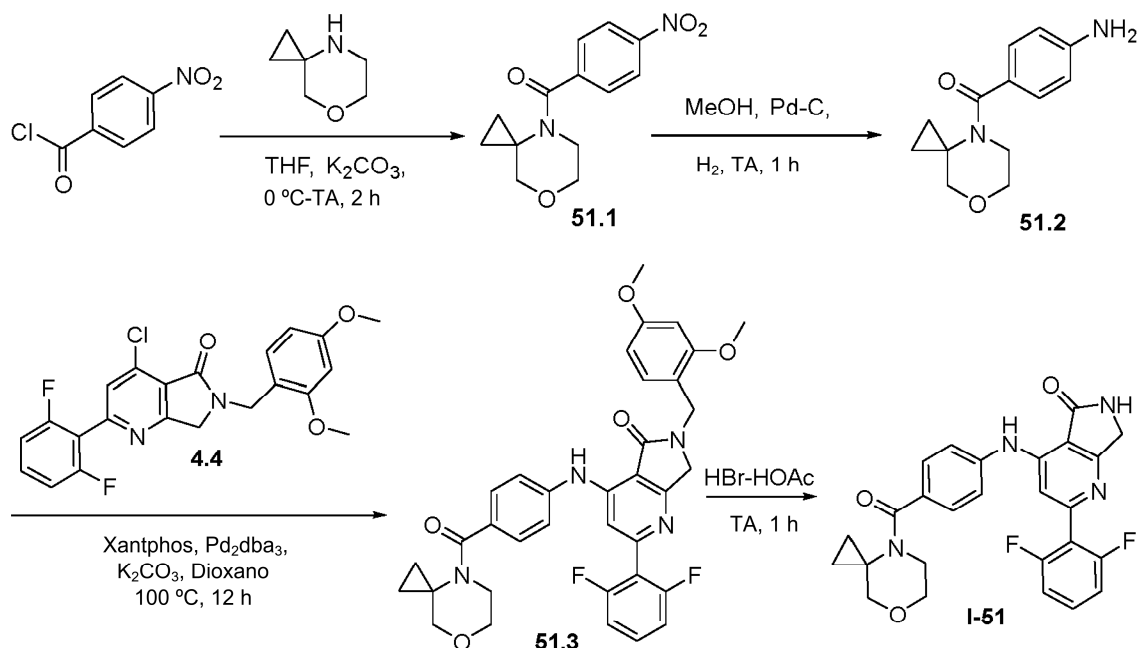


Síntesis del compuesto 50.1. A una solución de ácido *p*-aminobenzoico (0,080 g, 0,583 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2 ml), se le añadió HATU (0,33 g, 0,88 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante diez minutos adicionales. Además, se añadieron 4-oxa-7-azaespiro[2,5]octano (0,104 g, 0,700 mmol, 1,2 equiv.) y (0,150 g, 1,17 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para formar **50.1** (0,070 g, 51,66 %). EM (EN): *m/z* 232,28 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 50.2. A una solución de **4.4** (0,100 g, 0,232 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron **50.1** (0,054 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,064 g, 0,47 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos en una atmósfera de argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,021 g, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,026 g, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **50.2** (0,098 g, 67,4 %). EM (ES): *m/z* 626,66 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-50. El compuesto **50.2** (0,098 g, 0,156 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (solución al 33 %, 3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se basificó con NaHCO₃ sat. y con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para producir I-50 (0,041 g, 55,0 %). EM (ES): *m/z* 476,48 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,43 (s, 4H), 7,24-7,20 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 3,64-3,43 (m, 6H), 0,85-0,52 (m, 4H).

Ejemplo 51. Síntesis de 4-((4-(7-oxa-4-azaespiro[2,5]octano-4-carbonil)fenil)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona, I-51



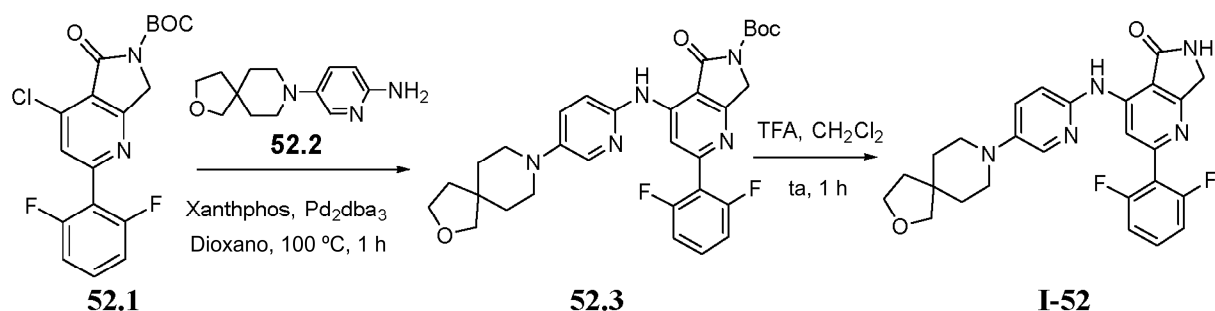
Síntesis del compuesto 51.1. A una solución de 7-oxa-4-azaespiro[2,5]octano (0,080 g, 0,540 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco, se le añadieron K_2CO_3 (0,149 g, 1,081 mmol, 2,0 equiv.) y cloruro de p-nitrobenzoílo (0,1 g, 0,54 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en hielo picado, se neutralizó mediante $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **51.1** (0,12 g, 84,9 %). EM (ES): m/z 262,27 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 51.2. A una suspensión de Pd/C (0,025 g) en metanol (3 ml), se le añadió **51.1** (0,12 g, 0,46 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (2 ml). La suspensión se purgó con gas H_2 durante 1,5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para conseguir **51.2** puro (0,06 g, 56,5 %). EM (ES): m/z 232,28 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 51.3. A una mezcla de **4.4** (0,10 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron **51.2** (0,053 g, 0,232 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,064 g, 0,47 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos en una atmósfera de argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,021 g, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,026 g, 0,046 mmol, 0,2 equiv.), se desgasificó de nuevo durante 5 min. La reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para producir **51.3** (0,093 g, 63,94 %). EM (ES): m/z 626,66 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-51. El compuesto **51.3** (0,093 g, 0,148 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua, se basificó con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-51** (0,041 g, 57,9 %). EM (ES): m/z 476,48 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,17 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,56-7,39 (m, 5H), 7,24-7,20 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,54 (s, 2H), 0,78 (s, 4H).

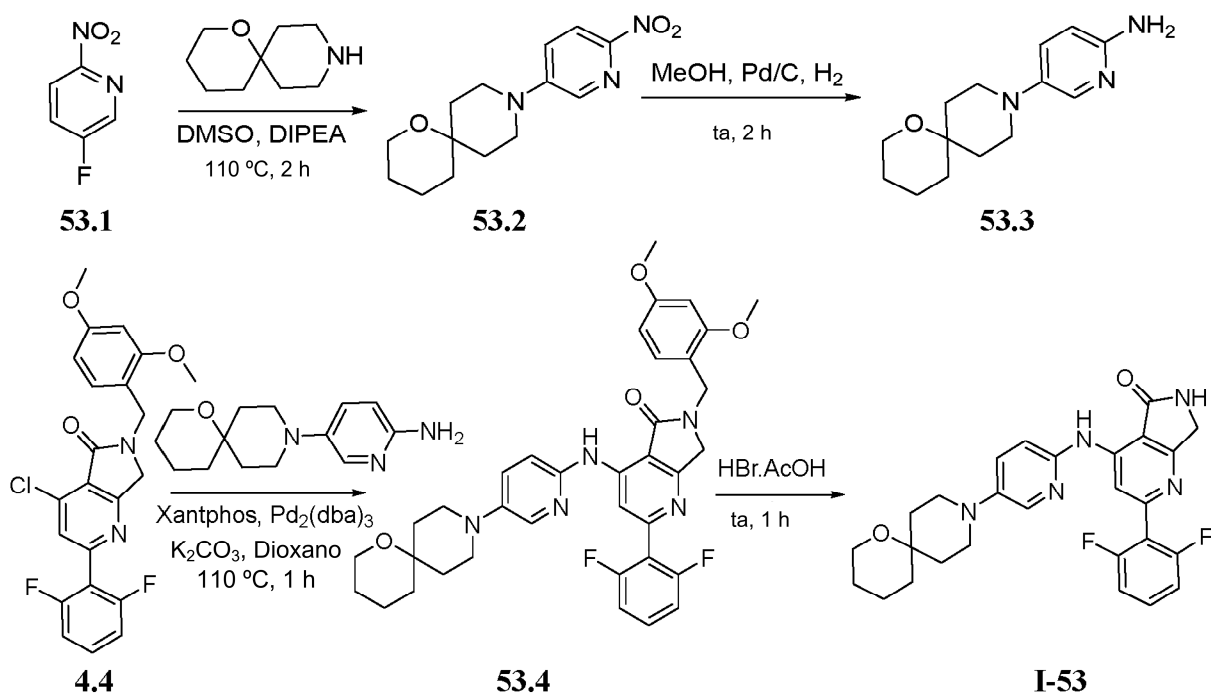
Ejemplo 52. Síntesis de 4-((5-(2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona, I-52



Síntesis de 52.3. A una mezcla de **52.1** (0,045 g, 0,118 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (1,0 ml), se le añadieron **52.2** (0,023 g, 0,118 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,048 g, 0,354 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,010 g, 0,011 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,013 g, 0,023 mmol, 0,2 equiv.) y la mezcla se desgasificó durante cinco minutos adicionales. La reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **52.3** (0,045 g, 61,8 %). EM (ES): m/z 577,63 $[M+H]^+$.

Síntesis de I-52. El compuesto **52.3** (0,045 g, 0,077 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y se añadió TFA (0,5 ml) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-52** (0,025 g, 59,9 %). EM (ES): m/z 477,52 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,47-7,44 (dd, 1H), 7,27-7,23 (t, 2H), 7,09-7,07 (d, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,76-3,73 (t, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,19-3,07 (m, 4H), 1,74-1,70 (t, 2H), 1,61-1,53 (m, 4H).

Ejemplo 53. Síntesis de 4-((5-(1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecan-9-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-5-ona, I-53



Síntesis del compuesto 53.2. A una solución de **53.1** (0,17 g, 1,19 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (3 ml), se le añadieron 1-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano (0,229 g, 0,119 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (1,54 g, 11,9 mmol, 10,0 equiv.). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. Este se purificó mediante tritución con hexano para

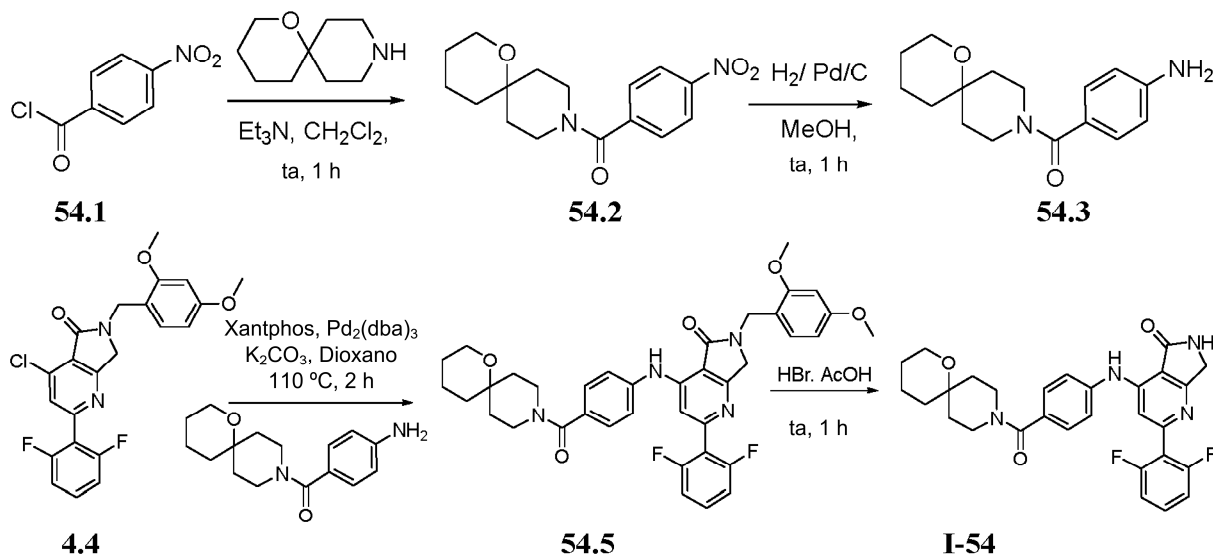
proporcionar **53.2** (0,2 g, 60,3 %). EM (ES): m/z 277,32 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 53.3. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,05 g) en MeOH (2 ml), se le añadió una solución de **53.2** (0,2 g, 0,72 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (3,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con gas H_2 durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para formar **53.3** (0,14 g, 78,5 %) EM (ES): m/z 247,34 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 53.4. A una mezcla de **4.4** (0,1 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron **53.3** (0,063 g, 0,255 mmol, 1,1 equiv.) y K_2CO_3 (0,064 g, 0,465 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando gas de argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,021 g, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,026 g, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) y la suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **53.4** (0,09 g, 60,4 %). EM (ES): m/z 641,72 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-53. El compuesto **53.4** (0,09 g, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **I-53** (0,038 g, 55,1 %). EM (ES): m/z 491,54 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,49 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,46-7,43 (dd, 1H), 7,27-7,23 (t, 2H), 7,08-7,06 (d, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,58-3,55 (t, 2H), 3,33-3,28 (t, 2H), 2,98-2,93 (t, 2H), 1,89-1,86 (d, 2H), 1,59-1,39 (m, 8H).

Ejemplo 54. Síntesis de 4-((4-(1-oxa-9-azaspiro[5,5]undecano-9-carbonil)fenil)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrollo[3,4-b]piridin-5-ona, I-54



Síntesis del compuesto 54.2. A una solución de **54.1** (0,2 g, 1,08 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (2 ml), se le añadieron 1-oxa-9-azaspiro[5,5]undecano (0,21 g, 1,08 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (0,33 g, 3,24 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener **54.2** puro (0,16 g, 48,8 %). EM (ES): m/z 304,35 $[M+H]^+$.

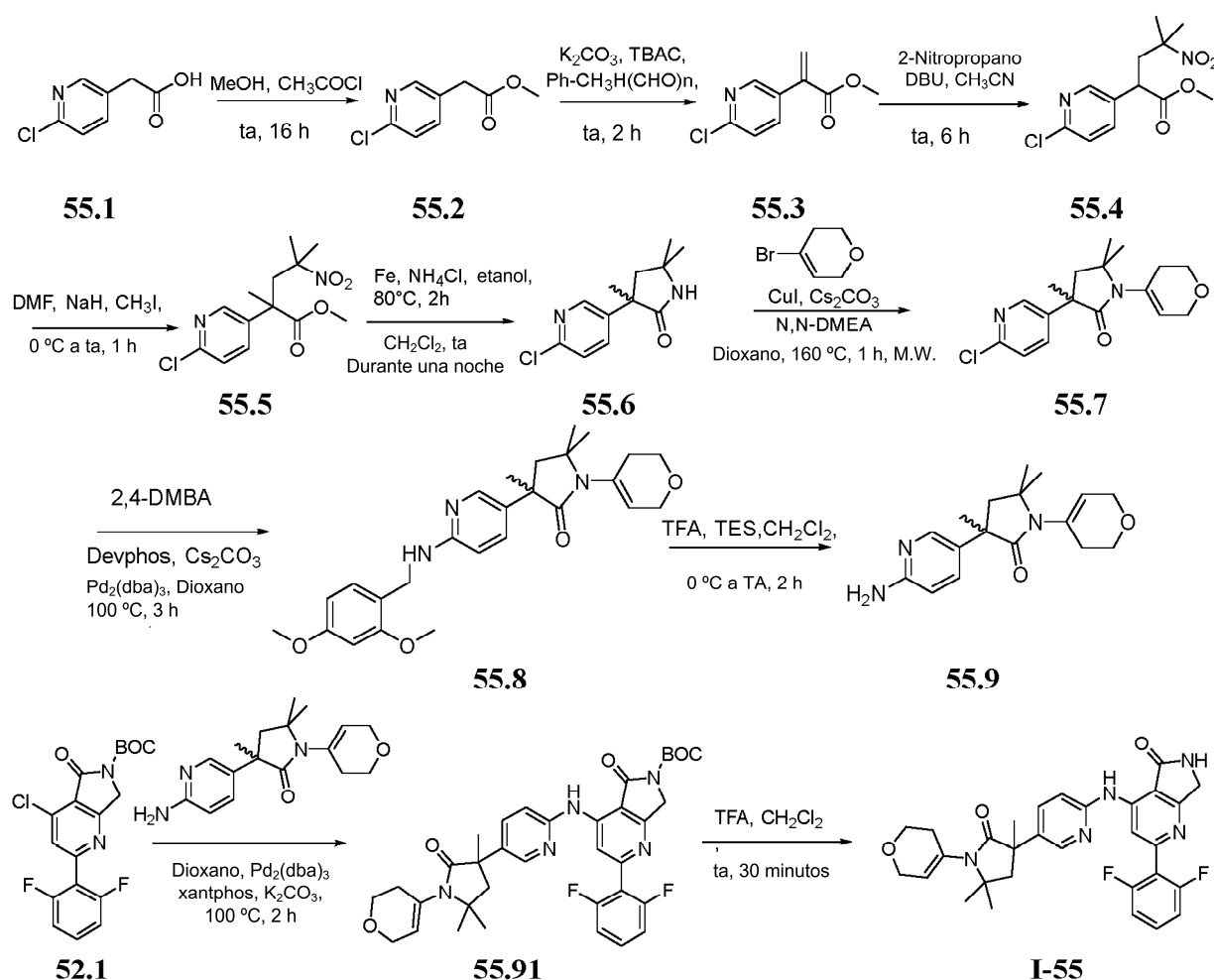
Síntesis del compuesto 54.3. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,05 g) en MeOH (2 ml), se le añadió una solución de **54.2** (0,16 g, 0,53 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con gas H_2 durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para formar **54.3** (0,05 g, 34,7 %) EM (ES): m/z 274,36 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 54.4. A una mezcla de **4.4** (0,075 g, 0,174 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron **54.3** (0,047 g, 0,174 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,048 g, 0,348 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,015 g, 0,017 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,02 g, 0,034 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La reacción

se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **54.4** (0,07 g, 60,1 %). EM (ES): *m/z* 668,74 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-54. El compuesto **54.4** (0,07 g, 0,104 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HBr/HOAc (3 ml, HBr al 33 % en AcOH) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-54** (0,029 g, 53,4 %). EM (ES): *m/z* 518,56 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,15 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,41 (s, 4H), 7,23-7,18 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 6H).

Ejemplo 55. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((5-(1-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3,5,5-trimetil-2-oxopirrolidin-3-il)piridin-2-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-5-ona, I-55



Síntesis del compuesto 55.2. Se añadió lentamente cloruro de acetilo (15,1 g, 192,3 mmol, 3,3 equiv.) a MeOH (100 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El compuesto **55.1** (10 g, 58,3 mmol, 1,0 equiv.) se añadió lentamente y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una solución sat. de NaHCO₃ a mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener **55.2** puro (10,0 g, 92,4 %). EM (ES): *m/z* 185,61 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 55.3. A una solución de **55.2** (10,0 g, 54,0 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (100 ml), se le añadieron K₂CO₃ (16,5 g, 118,8 mmol, 2,2 equiv.), paraformaldehído (2,66 g, 70,19 mmol, 1,3 equiv.) y cloruro de tetrabutylamonio (1,5 g, 5,4 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se

concentraron a presión reducida para obtener 1.2 puro (2,6 g, 24,42 %). EM (ES): m/z 197,62 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 55.4. A una solución de **55.3** (2,6 g, 13,2 mmol, 1,0 equiv.) en CH_3CN (40 ml), se le añadieron 2-nitro propano (1,41 g, 15,8 mmol, 1,2 equiv.) y DBU (2,40 g, 15,82 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, se evaporó CH_3CN a presión reducida, se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **55.3** (2,2 g, 58,3 %). EM (ES): m/z 286,71 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 55.5. A una solución de NaH (0,40 g, 16,9 mmol, 2,2 equiv.) en DMF (20 ml) a 0 °C, se le añadió **55.4** (2,2 g, 7,68 mmol, 1,0 equiv.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (2,73 g, 19,2 mmol, 2,5 equiv.) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **55.5** puro (1,5 g, 65,0 %). EM (ES): m/z 300,74 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 55.6. A una solución de **55.5** (1,5 g, 5,0 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (15,0 ml), se le añadieron polvo de hierro (2,8 g, 50,0 mmol, 10,0 equiv.) y NH_4Cl (2,65 g, 50,0 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener un producto puro. Se añadió diclorometano al producto puro y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche para conseguir el producto ciclado puro **55.6** (0,8 g, 67,2 %). EM (ES): m/z 238,72 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 55.7. A una solución de **55.7** (0,8 g, 3,36 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (5,0 ml), se le añadieron Cs_2CO_3 (3,27 g, 10,1 mmol, 3,0 equiv.) y CuI (0,063 g, 0,336 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó usando argón durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 4-bromo-3,6-dihidro-2H-pirano (1,64 g, 10,1 mmol, 3,0 equiv.) y *N,N*-dimetiletilendiamina (0,029 g, 0,34 mmol, 0,1 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 160 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **55.7** (0,3 g, 27,9 %). EM (ES): m/z 320,82 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 55.8. A una solución de **55.7** (0,16 g, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (5 ml), se le añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,11 g, 0,65 mmol, 1,3 equiv.) y Cs_2CO_3 (0,325 g, 10,0 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó usando argón durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron ligando Devphos (0,039 g, 0,1 mmol, 0,2 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (0,045 g, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **55.8** (0,09 g, 40,1 %). EM (ES): m/z 451,57 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 55.9. A una solución de **55.8** (0,06 g, 0,132 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (2 ml), se le añadieron TFA (0,1 ml) y trietilsilano (0,1 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida para formar **55.9** (0,05 g, 99,0 %). EM (ES): m/z 301,39 $[M+H]^+$.

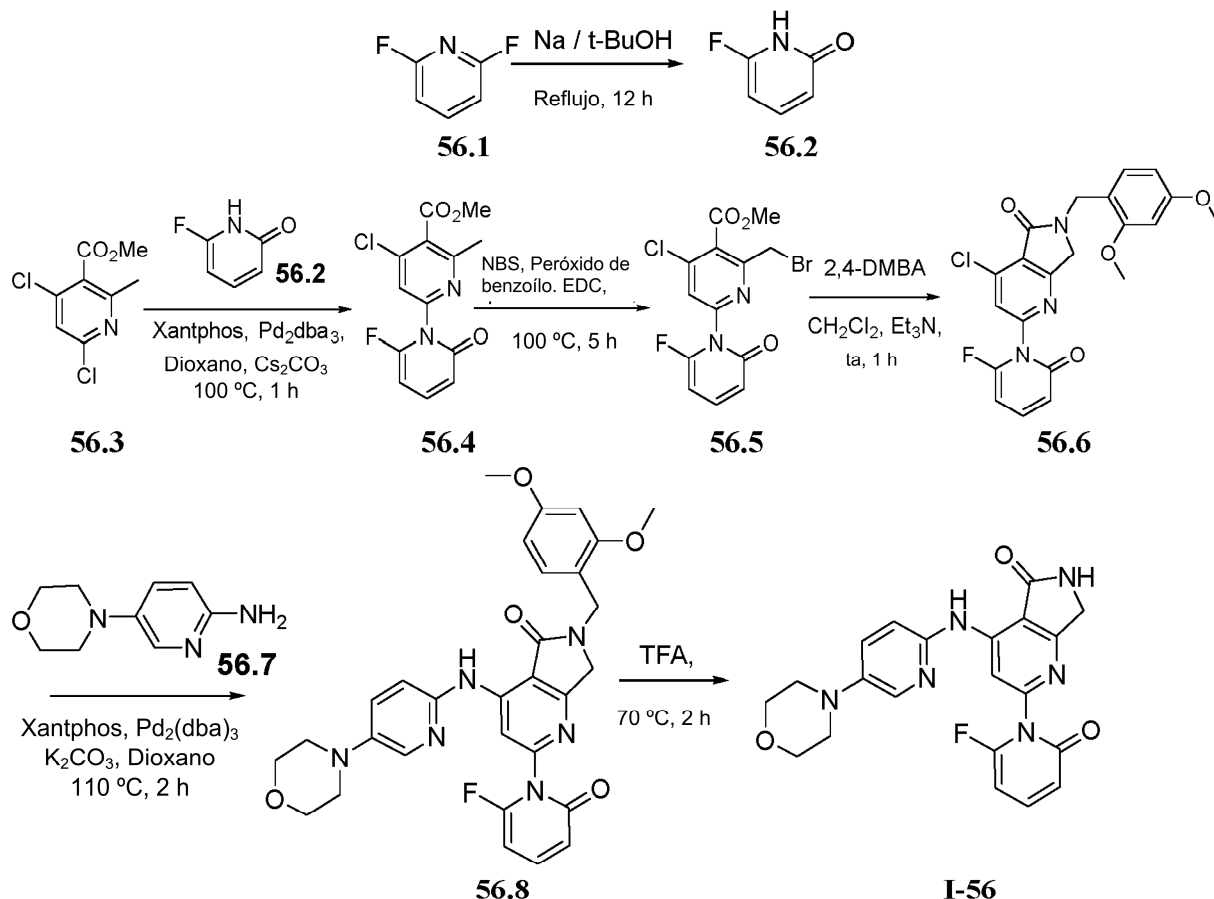
Síntesis del compuesto 55.91. A una mezcla de **52.1** (0,02 g, 0,052 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2 ml), se le añadieron **55.9** (0,015 g, 0,52 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,021 g, 0,157 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,004 g, 0,005 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,006 g, 0,01 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **55.91** puro (0,015 g, 40,9 %). EM (ES): m/z 583,40 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-55. El compuesto **55.91** (0,015 g, 0,025 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y se añadió TFA (0,1 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua, se basificó con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **I-55** (0,009 g, 64,2 %). EM (ES): m/z 545,59 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,74 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,37-8,36 (d, 1H), 7,81-7,78 (dd, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,28-7,24 (t, 2H), 7,17-7,14 (d, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,43 (s,

2H), 4,17-4,16 (d, 2H), 3,76-3,73 (t, 2H), 2,19-2,13 (s, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

Ejemplo 56. Síntesis de 2-(6-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-4-((5-morfolinopiridin-2-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-56

5



Síntesis del compuesto 56.2. Se disolvió sodio metálico (2,0 g) en t-butanol (50 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 56.1 (5,0 g, 43,85 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua enfriada con hielo y el pH se ajustó a 3,0 mediante la adición de HCl diluido. El producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 56.2 (2,0 g, 40,1 %). EM (ES): *m/z* 113,09 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 56.4. A una solución de 56.3 (1,0 g, 4,55 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadieron 56.2 (0,51 g, 4,55 mmol, 1,0 equiv.) y Cs₂CO₃ (4,43 g, 13,63 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,415 g, 0,454 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,525 g, 0,91 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar 56.4 (0,40 g, 29,7 %). EM (ES): *m/z* 296,68 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 56.5. A una solución de 56.4 (0,3 g, 1,013 mmol, 1,0 equiv.) en dicloruro de etileno (10 ml), se le añadieron N-bromosuccinimida (0,902 g, 5,067 mmol, 5,0 equiv.) y peróxido de bencilo (0,061 g, 0,255 mmol, 0,25 equiv.). La reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 56.5 (0,175 g, 46,1 %). EM (ES): *m/z* 375,58 [M+H]⁺.

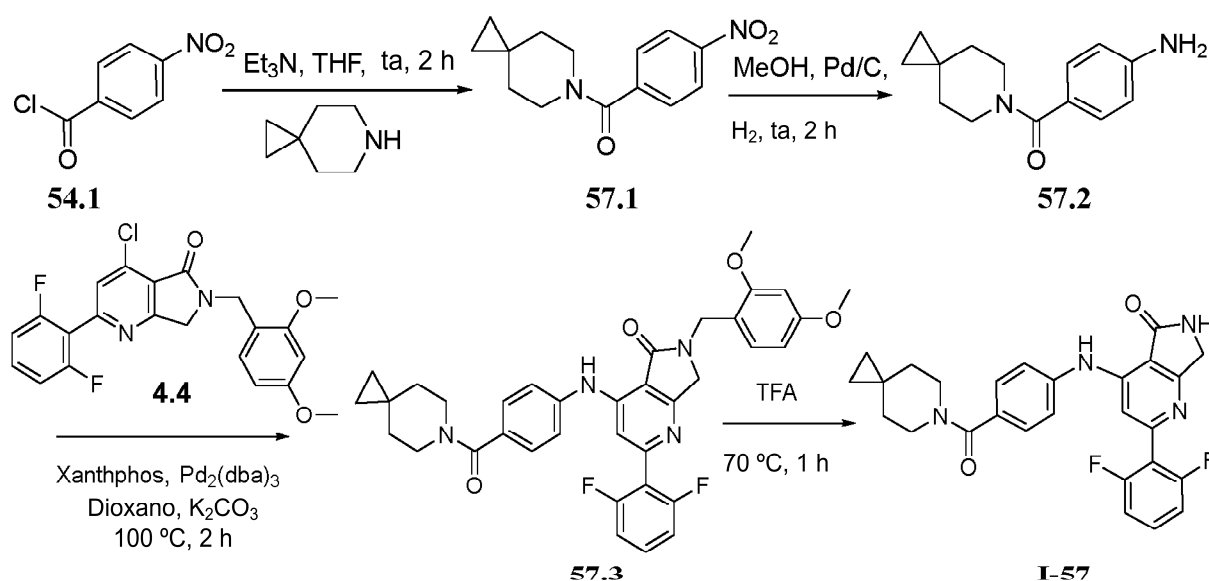
Síntesis del compuesto 56.6. A una solución de 56.5 (0,175 g, 0,466 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (3 ml), se le añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,077 g, 0,466 mmol, 1,0 equiv.) y Et₃N (0,094 g, 0,933 mmol, 2,0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió

en agua y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **56.6** (0,09 g, 44,9 %). EM (ES): m/z 429,83 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 **Síntesis del compuesto 56.8.** A una mezcla de **56.6** (0,090 g, 0,209 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2 ml), se le añadieron **56.7** (0,037 g, 0,209 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,086 g, 0,627 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,018 g, 0,020 mmol, 0,1 equiv.) y xantphos (0,023 g, 0,041 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó durante cinco minutos adicionales. La reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el
- 10 producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **56.8** (0,08 g, 66,7 %). EM (ES): m/z 572,60 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 **Síntesis del compuesto I-56.** El compuesto **56.8** (0,08 g, 0,139 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en TFA (2,0 ml). La reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **I-56** (0,040 g, 77,5 %). EM (EN): m/z 422,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13-7,97 (m, 3H), 7,49-7,46 (dd, 1H), 7,14-7,03 (m, 3H), 4,25 (s, 2H), 3,76-3,73 (t, 4H), 3,12-3,10 (t, 4H).
- 20

Ejemplo 57. Síntesis de 4-((4-(6-azaespiro[2,5]octano-6-carbonil)fenil)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-57



- 25
- 30 **Síntesis del compuesto 57.1.** A una solución de 6-azaespiro[2,5]octano (0,119 g, 0,808 mmol, 1,0 equiv.) en THF (3,0 ml), se le añadieron gota a gota **54.1** (0,15 g, 0,81 mmol, 1,0 equiv.) y Et_3N (0,245 g, 2,425 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por trituración con hexanos para proporcionar **57.1** puro (0,16 g, 76,0 %). EM (ES): m/z 260,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

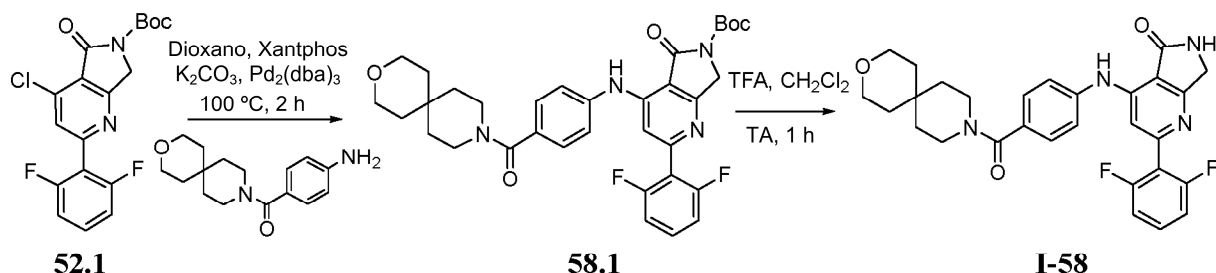
- 35 **Síntesis del compuesto 57.2.** A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,050 g) en MeOH (5 ml), se le añadió una solución de **57.1** (0,16 g, 0,614 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con gas hidrógeno durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **57.2** puro (0,1 g, 70,6 %) EM (ES): m/z 230,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 40

- 45 **Síntesis del compuesto 57.3.** A una mezcla de **4.4** (0,1 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,0 ml), se le añadieron **57.2** (0,058 g, 0,254 mmol, 1,1 equiv.) y K_2CO_3 (0,063 g, 0,462 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,021 g, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,026 g, 0,046 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a

presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **57.3** (0,088 g, 60,7 %). EM (ES): m/z 624,69 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-57. El compuesto **57.3** (0,088 g, 0,14 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en TFA (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para formar **I-57** (0,035 g, 52,4 %). EM (ES): m/z 474,51 $[M+H]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 3,67-3,31 (m, 4H), 1,34-1,17 (m, 4H), 0,34 (m, 4H).

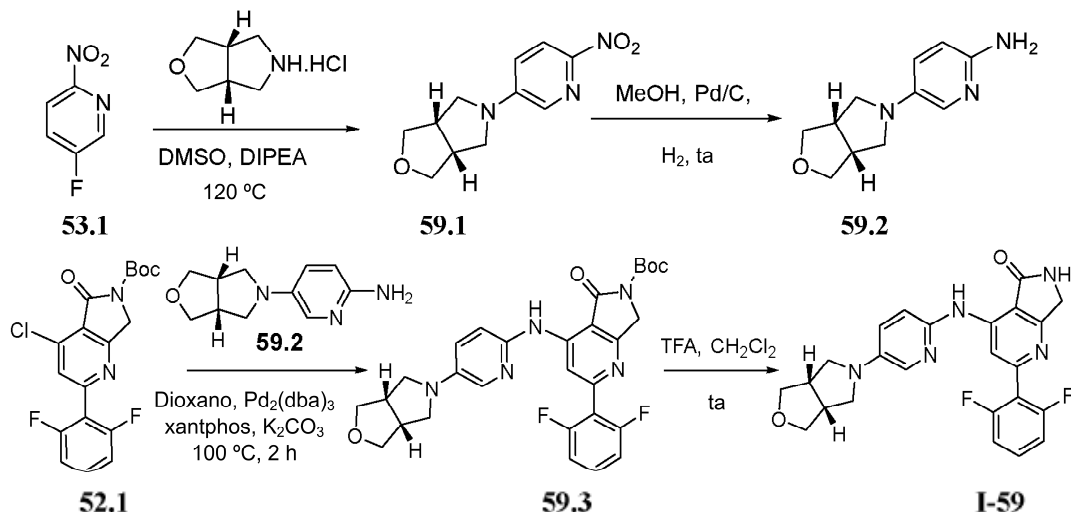
Ejemplo 58. Síntesis de 4-((4-(3-oxa-9-azaespiro[5,5]undecano-9-carbonil)fenil)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-58



Síntesis del compuesto 58.1. A una mezcla de **52.1** (0,06 g, 0,157 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,0 ml), se le añadieron (4-aminofenil)(3-oxa-9-azaespiro[5,5]undecan-9-il)metanona (0,043 g, 0,157 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,065 g, 0,473 mmol, 3,0 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,014 g, 0,015 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,018 g, 0,031 mmol, 0,2 equiv.). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **58.1** (0,055 g, 56,4 %). EM (ES): m/z 618,68 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-58. El compuesto **58.1** (0,055 g, 0,088 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 (1,0 ml) y se añadió TFA (0,5 ml) a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-58** (0,042 g, 91,1 %). EM (ES): m/z 518,56 $[M+H]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,21 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,42 (s, 4H), 7,24-7,19 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 3,55-3,46 (m, 8H), 1,46 (m, 8H).

Ejemplo 59. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((5-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)piridin-2-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-59



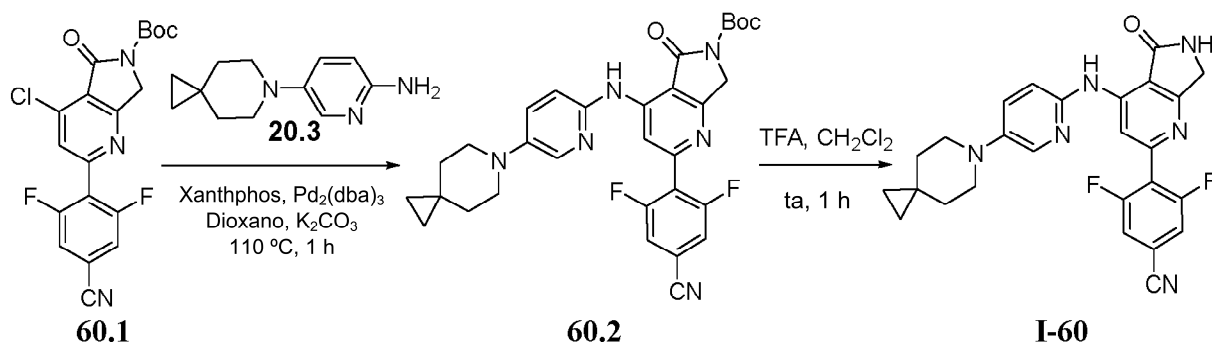
Síntesis del compuesto 59.1. A una solución de **53.1** (0,2 g, 1,40 mmol, 1,0e q) en DMSO (2,0 ml), se le añadieron clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (0,21 g, 1,40 mmol, 1,0 equiv.) y DIPEA (2,45 ml, 14,07 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **59.1** (0,23 g, 69,5 %). EM (ES): *m/z* 236,17 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 59.2. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,025 g) en MeOH (5,0 ml), se le añadió una solución de **59.1** (0,225 g, 0,957 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (5,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se purgó durante 2 horas con gas H₂. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener **59.2** en bruto (0,18 g) EM (ES): *m/z* 206,26 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 59.3. A una solución de **52.1** (0,065 g, 0,17 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,0 ml), se le añadieron **59.2** (0,038 g, 0,187 mmol, 1,1 equiv.) y K₂CO₃ (0,058 g, 0,426 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos en una atmósfera de argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,015 g, 0,017 mmol, 0,1 equiv.) y xantphos (0,019 g, 0,034 mmol, 0,2 equiv.) y la suspensión se desgasificó durante 5 min adicionales. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **59.3** (0,065 g, 69,7 %). EM (ES): *m/z* 551,5 [M+H]⁺.

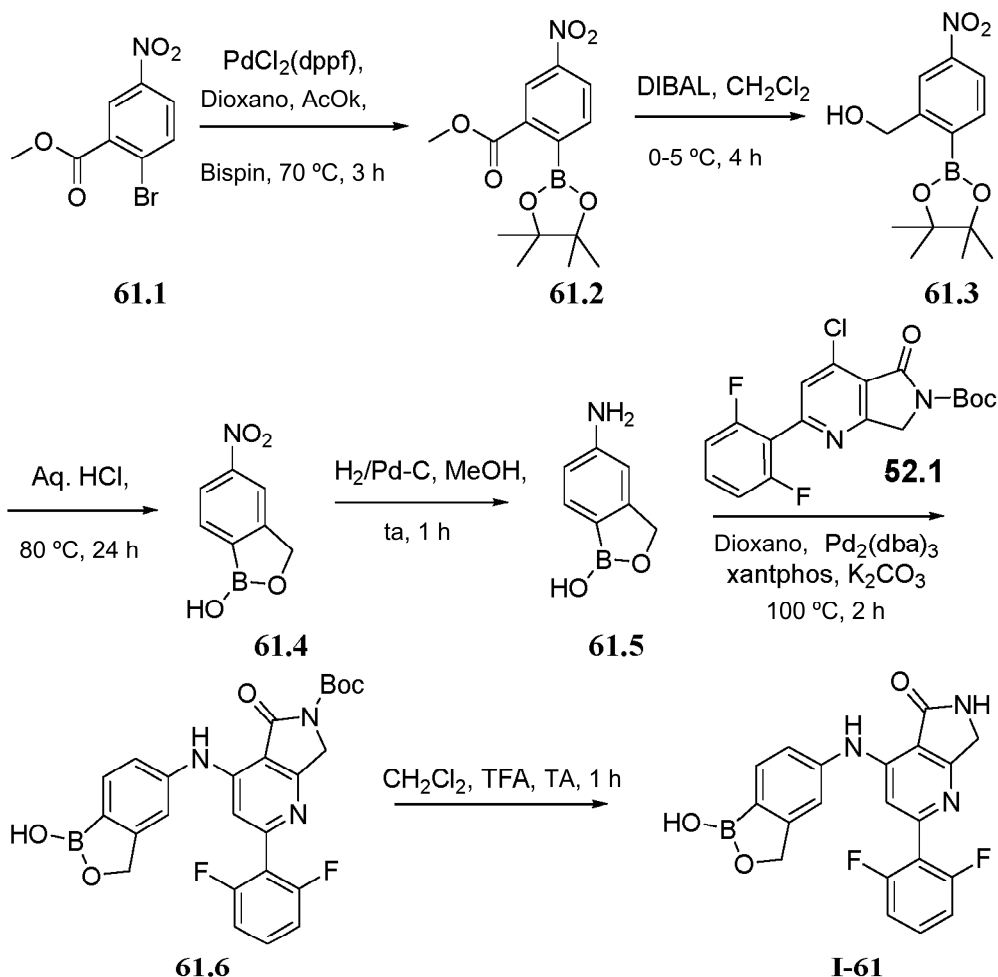
Síntesis del compuesto I-59. El compuesto **59.3** (0,065 g, 0,118 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (1,5 ml) y se añadió TFA (0,3 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por trituración con Et₂O consiguiendo **I-59** puro (0,030 g, 84,7 %). EM (ES): *m/z* 450,37 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,79-7,78 (d, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,28-7,24 (t, 2H), 7,18-7,15 (m, 1H), 7,11-7,09 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,86-3,83 (t, 2H), 3,52-3,50 (t, 2H), 3,32-3,28 (t, 2H), 3,19-3,17 (d, 2H), 2,98 (s a, 2H).

Ejemplo 60. Síntesis de 4-(4-((5-(6-azaespiro[2,5]octan-6-il)piridin-2-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)-3,5-difluorobenzonitrilo, I-60



Síntesis del compuesto 60.2. A una solución de **60.1** (0,070 g, 0,155 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,0 ml), se le añadieron **20.3** (0,032 g, 0,155 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,043 g, 0,31 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos en una atmósfera de argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,014 g, 0,0155 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,018 g, 0,031 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **60.2** (0,070 g, 70,9 %). EM (ES): *m/z* 572,62 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-60. El compuesto **60.2** (0,070 g, 0,122 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (3,0 ml) y se añadió TFA (0,4 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por trituración con *n*-pentano y éter dietílico para proporcionar **I-60** puro (0,047 g, 81,4 %). EM (ES): *m/z* 472,50 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,55 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,99-7,97 (d, 2H), 7,49-7,46 (dd, 1H), 7,11-7,09 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,20-3,17 (t, 4H), 1,46-1,40 (t, 4H), 0,329 (s, 4H).

Ejemplo 61. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo-[c][1,2]oxaborol-5-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona, I-61

5

Síntesis del compuesto 61.2. Se disolvieron bis(pinacolato)diborato (0,9 g, 3,46 mmol, 1,0 equiv.), PdCl₂(dppf) (0,277 g, 0,346 mmol, 0,1 equiv.) y AcOK (1,018 g, 10,38 mmol, 3,0 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml). La suspensión se desgasificó usando argón, después, se añadió una solución de **61.1** (0,9 g, 3,46 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (8,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, los sólidos se filtraron y los disolventes se retiraron a presión reducida. El producto en bruto se suspendió en agua, después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **61.2** (0,40 g, 37,6 %).

10

15

Síntesis del compuesto 61.3. El compuesto **61.2** (0,4 g, 1,30 mmol, 1,0 equiv.) y DIBAL (5 ml, 0,51 mmol, 5,0 equiv.) se disolvieron en CH₂Cl₂ (2,0 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 4 horas a 0-5 °C. Después de la finalización de la reacción, se añadió MeOH y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió HCl diluido y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar **61.3** en bruto (0,36 g, 99,0 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

20

Síntesis del compuesto 61.4. El compuesto **61.3** (0,36 g, 1,43 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en HCl 6 M (30 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para formar **1.3** (0,1 g, 43,3 %).

25

Síntesis del compuesto 61.5. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,25 g) en MeOH (5,0 ml), se le añadió una solución de **61.4** (0,1 g, 0,3 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (3,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se purgó con gas H₂ durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir material en bruto. El producto en bruto se

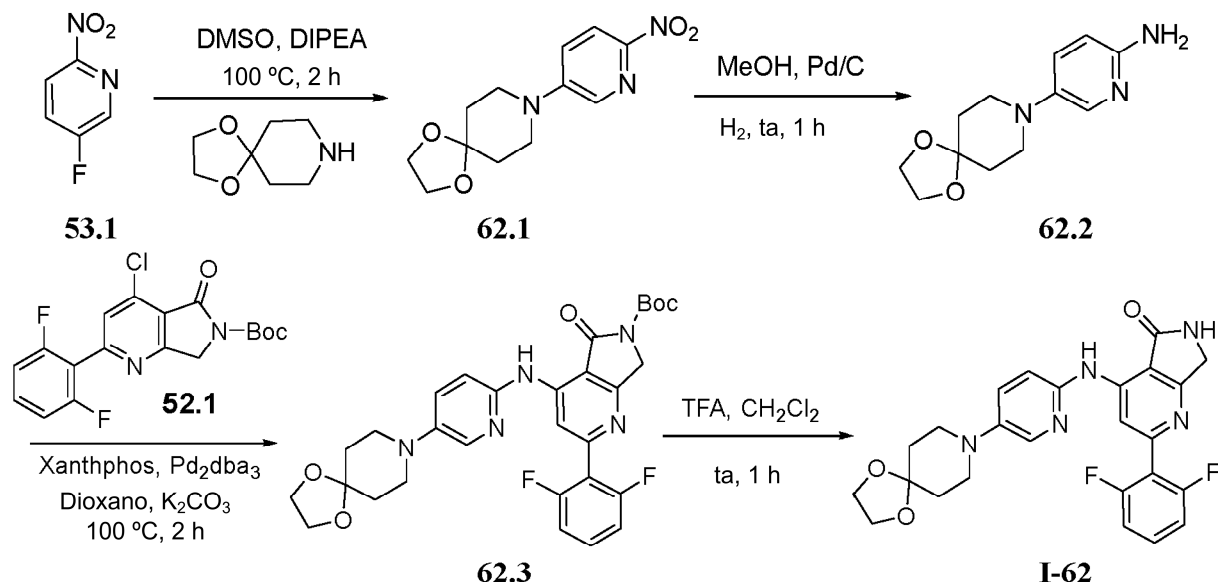
30

purificó por trituración con n-hexano y Et₂O para proporcionar 61.5 (0,060 g, 72,1 %).

Síntesis del compuesto 61.6. A una mezcla de 52.1 (0,06 g, 0,157 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,5 ml), se le añadieron 61.5 (0,025 g, 0,157 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,067 g, 0,471 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,014 g, 0,015 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,016 g, 0,031 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna para formar 61.6 (0,027 g, 34,7 %).

Síntesis del compuesto I-61. El compuesto 61.6 (0,027 g, 0,054 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (2,0 ml) y se añadió TFA (0,5 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar I-61 (0,006 g, 27,9 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,48-7,37 (m, 4H), 7,08-7,03 (m, 3H), 4,26 (s, 2H), 4,12 (s, 2H).

Ejemplo 62. Síntesis de 4-((5-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona, I-62



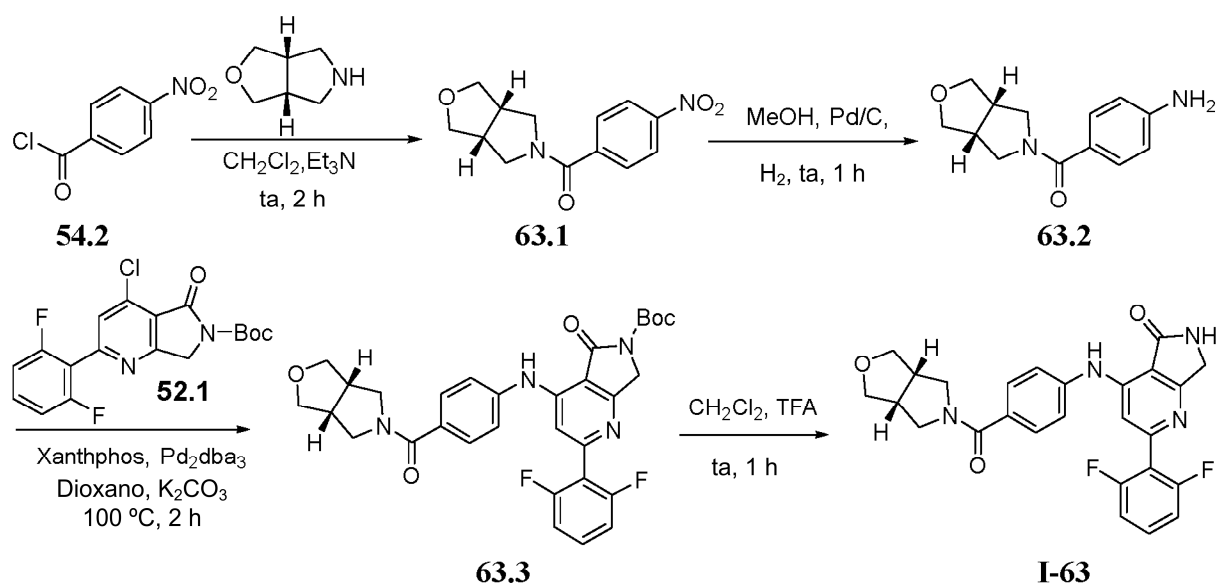
Síntesis del compuesto 62.1. A una solución de 53.1 (0,3 g, 2,11 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (10 ml), se le añadió 1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano (0,30 g, 2,11 mmol, 1,0 equiv.) seguido de DIPEA (3,63 ml, 21,1 mmol, 10,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización, la reacción se interrumpió con agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener 62.1 puro (0,50 g, 89,3 %). EM (ES): *m/z* 265,27 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 62.2. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,150 g) en MeOH (3,5 ml), se le añadió una solución de 62.1 (0,5 g, 1,88 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (3,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se purgó usando gas H₂ durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se purificó por trituración con n-pentano para proporcionar 62.2 (0,41 g, 92,5 %). EM (ES): *m/z* 235,29 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 62.3. A una solución de 52.1 (0,07 g, 0,184 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se le añadieron 62.2 (0,043 g, 0,184 mmol, 1,1 equiv.) y K₂CO₃ (0,05 g, 0,368 mmol, 2,0 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,016 g, 0,018 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,021 g, 0,036 mmol, 0,2 equiv.). Después de una purga de argón adicional (5 min), la reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna para formar 62.3 (0,068 g, 63,8 %). EM (ES): *m/z* 579,60 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-62. El compuesto **62.3** (0,068 g, 0,117 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (2,0 ml) y se añadió TFA (0,3 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para formar **I-62** (0,039 g, 69,3 %). EM (ES): *m/z* 479,49 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,51 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,05-8,04 (d, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,49-7,46 (dd, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,24-3,18 (m, 4H), 1,71-1,69 (t, 4H).

Ejemplo 63. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-((3aR,6aS)-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-carbonil)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona, I-63

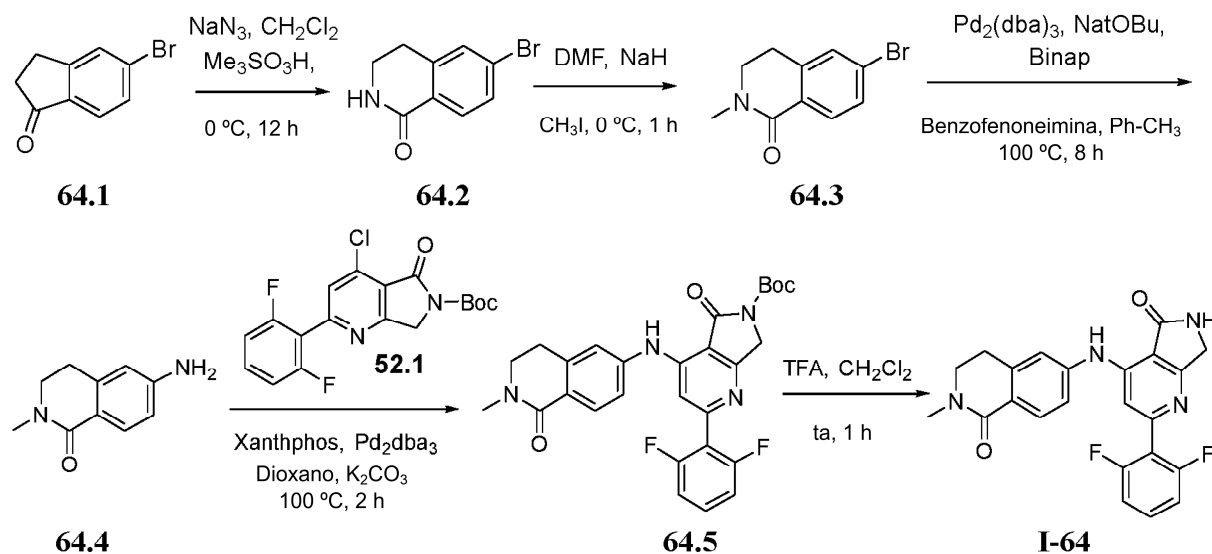


Síntesis del compuesto 63.1. A una solución de **54.2** (0,124 g, 0,668 mmol, 1,0 equiv.) en THF (3,0 ml), se le añadieron gota a gota Et₃N (0,202 g, 2,0 mmol, 3,0 equiv.) y (3aR,6aS)-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (0,1 g, 0,668 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener **63.1** puro (0,09 g, 53,1 %). EM (ES): *m/z* 262,27 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 63.2. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,050 g) en MeOH (3,5 ml), se le añadió una solución de **63.1** (0,09 g, 0,343 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (2,5 ml) en atmósfera de N₂. La suspensión se purgó con gas H₂ durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir **63.2** puro (0,06 g, 75,3 %). EM (ES): *m/z* 232,28 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 63.3. A una solución de **52.1** (0,065 g, 0,17 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,0 ml), se le añadieron **63.2** (0,040 g, 0,171 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,047 g, 0,342 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,015 g, 0,017 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,020 g, 0,034 mmol, 0,2 equiv.). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **63.3** (0,065 g, 66,0 %). EM (ES): *m/z* 576,60 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-63. El compuesto **63.3** (0,065 g, 0,112 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (3,0 ml) y se añadió TFA (0,3 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por trituración con *n*-pentano y Et₂O para conseguir **I-63** puro (0,040 g, 74,5 %). EM (ES): *m/z* 476,48 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,17 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 3H), 7,42-7,40 (d, 2H), 7,24-7,20 (t, 3H), 4,41 (s, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 2,89 (m, 2H).

Ejemplo 64. Síntesis de 6-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-4-il)amino)-2-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, I-64

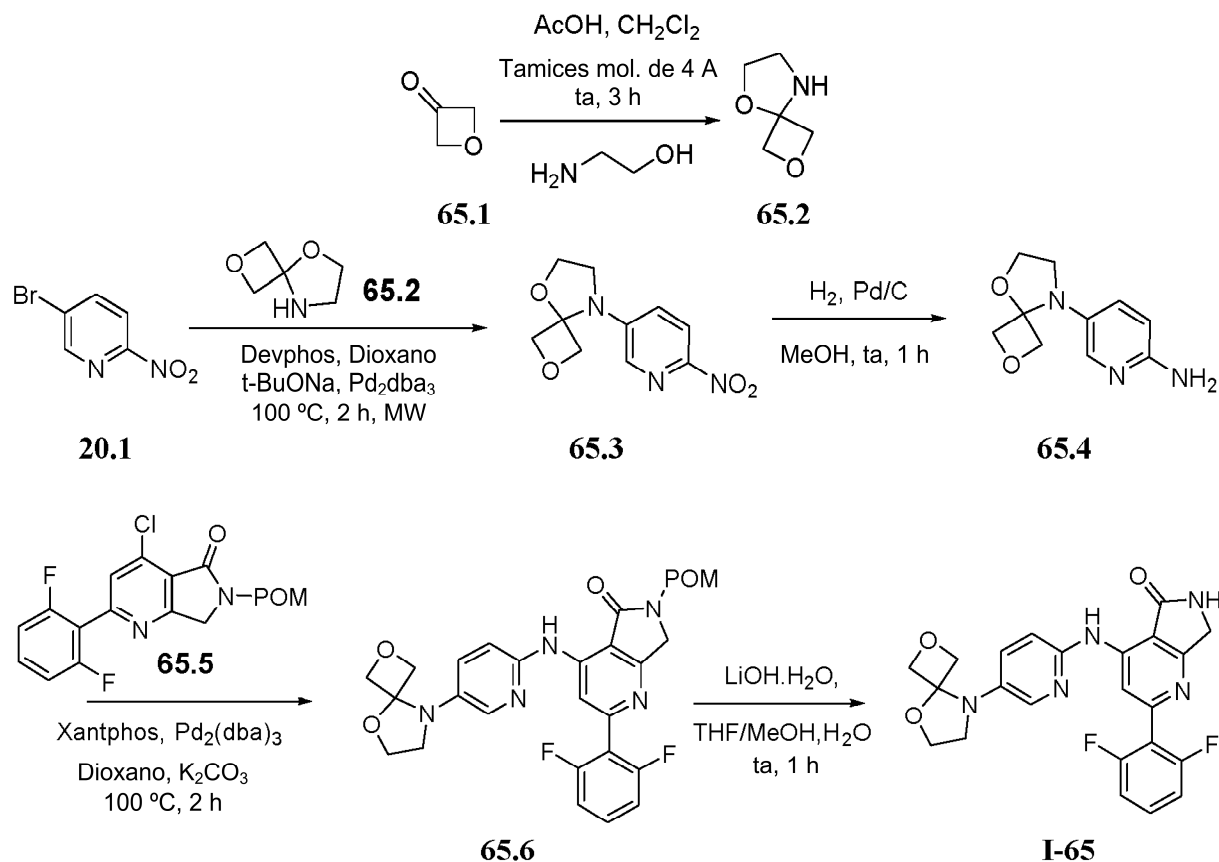
Síntesis del compuesto 64.2. Se añadió ácido 2-metanosulfónico (3,1 ml, 47,39 mmol, 10,0 equiv.) a una mezcla de **64.1** (1,0 g, 4,74 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente en porciones azida sódica (0,62 g, 9,48 mmol, 2,0 equiv.) a la mezcla de reacción a 0 °C. La reacción se agitó durante 12 horas adicionales. Después de la finalización de la reacción, se añadió una mezcla acuosa de NaOH (20 %) hasta que la mezcla fue ligeramente básica. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y los disolventes se evaporaron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **64.2** (0,5 g, 46,7 %). EM (ES): *m/z* 226,07 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 64.3. El compuesto **64.2** (0,5 g, 2,21 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF (3,5 ml) y se añadió NaH (0,076 g, 3,32 mmol, 1,5 equiv.) a la mezcla de reacción a 0 °C. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,47 g, 3,32 mmol, 1,5 equiv.) a la mezcla de reacción a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución 2 N de HCl y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **64.3** (0,25 g, 47,1 %). EM (ES): *m/z* 240,10 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 64.4. A una solución del compuesto **64.3** (0,25 g, 1,04 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (1,0 ml), se le añadieron benzofenonimina (0,21 g, 1,14 mmol, 1,1 equiv.) y NaOBu^t (0,15 g, 1,56 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,009 g, 0,01 mmol, 0,01 equiv.) y BINAP (0,029 g, 0,052 mmol, 0,05 equiv.). Después, la reacción se calentó a 100 °C durante 8 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **64.4** (0,04 g, 21,8 %). EM (ES): *m/z* 176,22 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 64.5. A una mezcla de **52.1** (0,060 g, 0,157 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (1,5 ml), se le añadieron **64.4** (0,027 g, 0,157 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,065 g, 0,47 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,014 g, 0,015 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,018 g, 0,031 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **64.5** (0,038 g, 46,3 %). EM (ES): *m/z* 520,54 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-64. El compuesto **64.5** (0,038 g, 0,073 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (1,0 ml) y se añadió TFA (0,5 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **I-64** (0,023 g, 74,9 %). EM (ES): *m/z* 420,42 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,23 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,86-7,84 (d, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,33-7,20 (m, 5H), 4,41 (s, 2H), 3,55-3,51 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,99-2,95 (t, 2H).

Ejemplo 65. Síntesis de 4-((5-(2,5-dioxa-8-azaespiro[3,4]octan-8-il)piridin-2-il)amino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-65

Síntesis del compuesto 65.2. A una solución agitada de 2-aminoetan-1-ol (1,0 g, 16,37 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (10,0 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron **65.1** (1,29 g, 18,0 mmol, 1,1 equiv.), $AcOH$ (0,098 g, 1,64 mmol, 0,1 equiv.) y tamices moleculares (1,0 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró, se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **65.2** (0,54 g, 33,8 %). EM (ES): m/z 115,13 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 65.3. A una solución de **20.1** (0,5 g, 2,46 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (8,0 ml), se le añadieron el compuesto **65.2** (0,283 g, 2,46 mmol, 1,0 equiv.) y $NaOBu^t$ (0,472 g, 4,92 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó con gas argón durante 15 minutos. Después, se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,023 g, 0,246 mmol, 0,1 equiv.) y Devphos (0,193 g, 0,492 mmol, 0,2 equiv.) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se irradió en microondas a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con agua y el producto se extrajo con $EtOAc$. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida para conseguir material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **65.3** (0,165 g, 28,2 %). EM (ES): m/z 237,22 $[M+H]^+$.

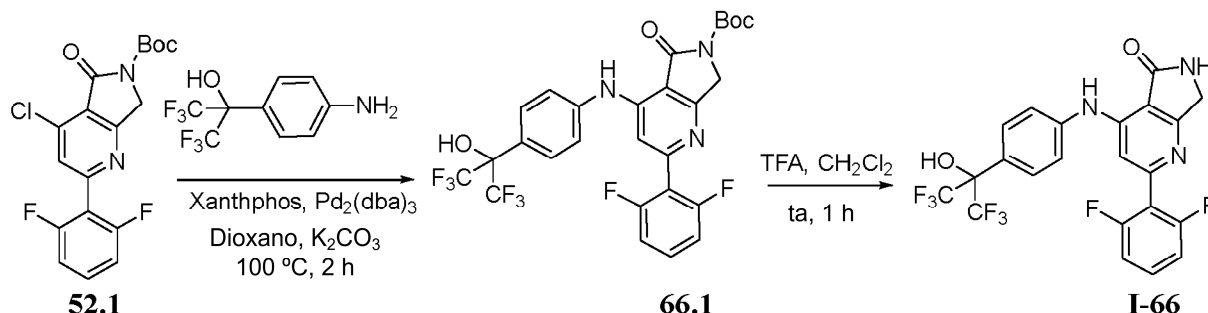
Síntesis del compuesto 65.4. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,030 g) en $MeOH$ (2,0 ml), se le añadió una solución de **65.3** (0,165 g, 0,695 mmol, 1,0 equiv.) en $MeOH$ (2,0 ml) en una atmósfera de N_2 . La suspensión se purgó con gas hidrógeno durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con $MeOH$. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida y se trituró con pentano para formar **65.4** (0,14 g, 97,1 %). EM (ES): m/z 207,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 65.6. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,030 g) en $MeOH$ (2,0 ml), se le añadió una solución de **65.3** (0,165 g, 0,695 mmol, 1,0 equiv.) en $MeOH$ (2,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se purgó con gas H_2 durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con $MeOH$. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se trituró con pentano para conseguir **65.6** puro (0,14 g, 97,1 %). EM (ES): m/z 207,23 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-65. El compuesto **65.6** (0,04 g, 0,07 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en una mezcla de $THF/MeOH$ (4:1) y se añadió $LiOH$ (0,011 g, 0,282 mmol, 4,0 equiv.) en agua (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se

basificó con una solución sat. de NaHCO_3 y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por trituración con Et_2O para conseguir **I-65** puro (0,022 g, 68,9 %). EM (ES): m/z 451,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,54 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 7,27-7,22 (m, 3H), 5,04-5,02 (d, 2H), 4,69-4,67 (d, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H).

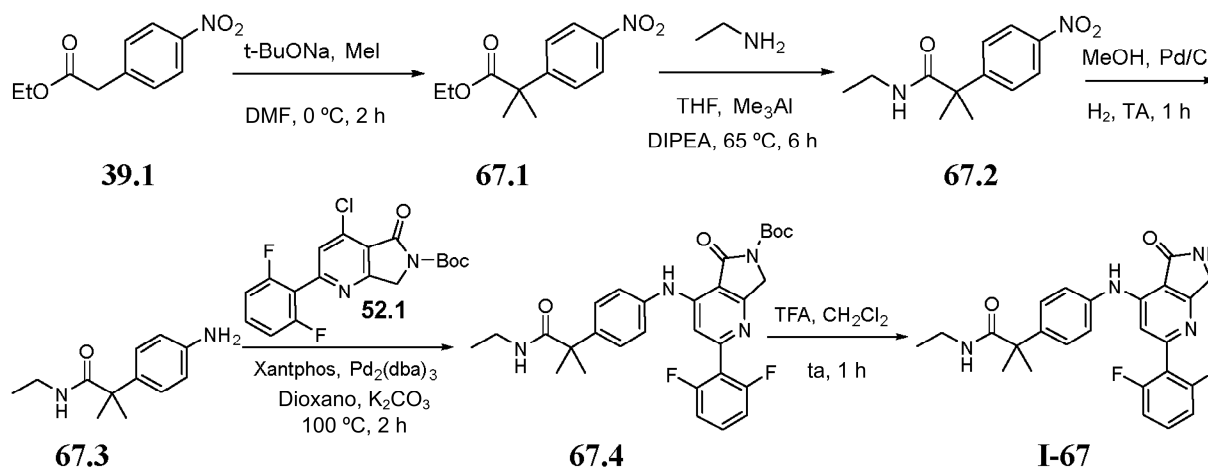
Ejemplo 66. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxi-propan-2-il)fenil)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-66



Síntesis del compuesto 66.1. A una mezcla de **52.1** (0,070 g, 0,184 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se le añadieron 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (0,048 g, 0,184 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,051 g, 0,368 mmol, 2,0 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,017 g, 0,018 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,021 g, 0,036 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La reacción se agitó 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **66.1** (0,064 g, 57,7 %). EM (ES): m/z 603,47 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto I-66. A una solución de **66.1** (0,064 g, 0,106 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (1,5 ml), se le añadió TFA (0,3 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por trituración con Et_2O para formar **I-66** (0,038 g, 71,8 %). EM (ES): m/z 503,35 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,69-7,66 (d, 2H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 3H), 4,41 (s, 2H).

Ejemplo 67. Síntesis de 2-(4-((2-(2,6-difluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)fenil)-N-etil-2-metilpropanamida, I-67



Síntesis del compuesto 67.1. A una solución de NaOBu^t (1,45 g, 15,0 mmol, 1,05 equiv.) en DMF (50 ml) a 0 °C, se le añadió **39.1** (3,0 g, 14,3 mmol, 1,0 equiv.). Después de 5 minutos de agitación, se añadió gota a gota MeI (2,12 g, 15,0 mmol, 1,05 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 30 minutos a 0 °C. Después de 5 minutos, se añadió una

segunda porción de NaOBu^t (1,45 g, 15,0 mmol, 1,05 equiv.) a 0 °C y la reacción se agitó durante 5 minutos. Finalmente, se añadió gota a gota una segunda porción de MeI (2,12 g, 15,0 mmol, 1,05 equiv.) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de la finalización, la reacción se interrumpió con AcOH diluido y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **67.1** (2,0 g, 58,8 %). EM (EN): *m/z* 237,26 [M+H]⁺.

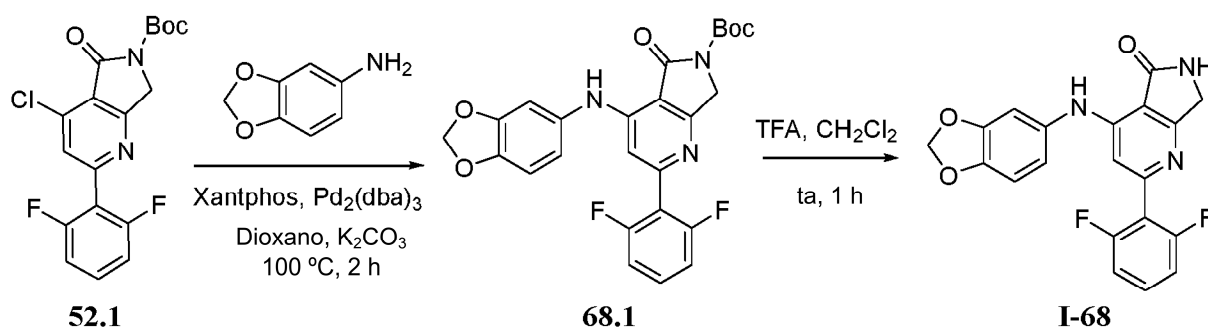
Síntesis del compuesto 67.2. A una solución de **67.1** (0,4 g, 1,68 mmol, 1,0 equiv.) en THF (4,0 ml), se le añadieron etilamina (1,68 ml, 3,37 mmol, 2,0 equiv.) y DIPEA (0,6 ml, 3,36 mmol, 2,0 equiv.). La reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota trimetil aluminio (4,2 ml, 8,4 mmol, 5,0 equiv.) a 0 °C a la mezcla, después la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 6 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se inactivó con una solución enfriada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de salmuera y se concentró a presión reducida para conseguir material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **67.2** (0,24 g, 61,0 %). EM (ES): *m/z* 236,27 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 67.3. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,05 g) en MeOH (2,0 ml), se le añadió una solución de **67.2** (0,243 g, 1,028 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (2,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se burbujeó gas hidrógeno en la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida, después se trituró con pentano para proporcionar **67.3** puro (0,19 g, 89,6 %). EM (ES): *m/z* 206,29 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 67.4. A una mezcla de **67.3** (0,1 g, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se le añadieron el compuesto **67.3** (0,06 g, 0,28 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,090 g, 0,65 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,024 g, 0,026 mmol, 0,1 equiv.) y Xanthpos (0,03 g, 0,052 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **67.4** (0,127 g, 87,8 %). EM (ES): *m/z* 550,61 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-67. A una solución de **67.4** (0,127 g, 0,23 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (2,0 ml), se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se basificó con una solución saturada sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna y tritución con Et₂O para conseguir **I-67** puro (0,069 g, 66,4 %). EM (ES): *m/z* 450,49 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 5H), 7,22-7,18 (t, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,05-3,02 (c, 2H), 1,42 (s, 6H), 0,95-0,92 (t, 3H).

Ejemplo 68. Síntesis de 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilamino)-2-(2,6-difluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona, I-68

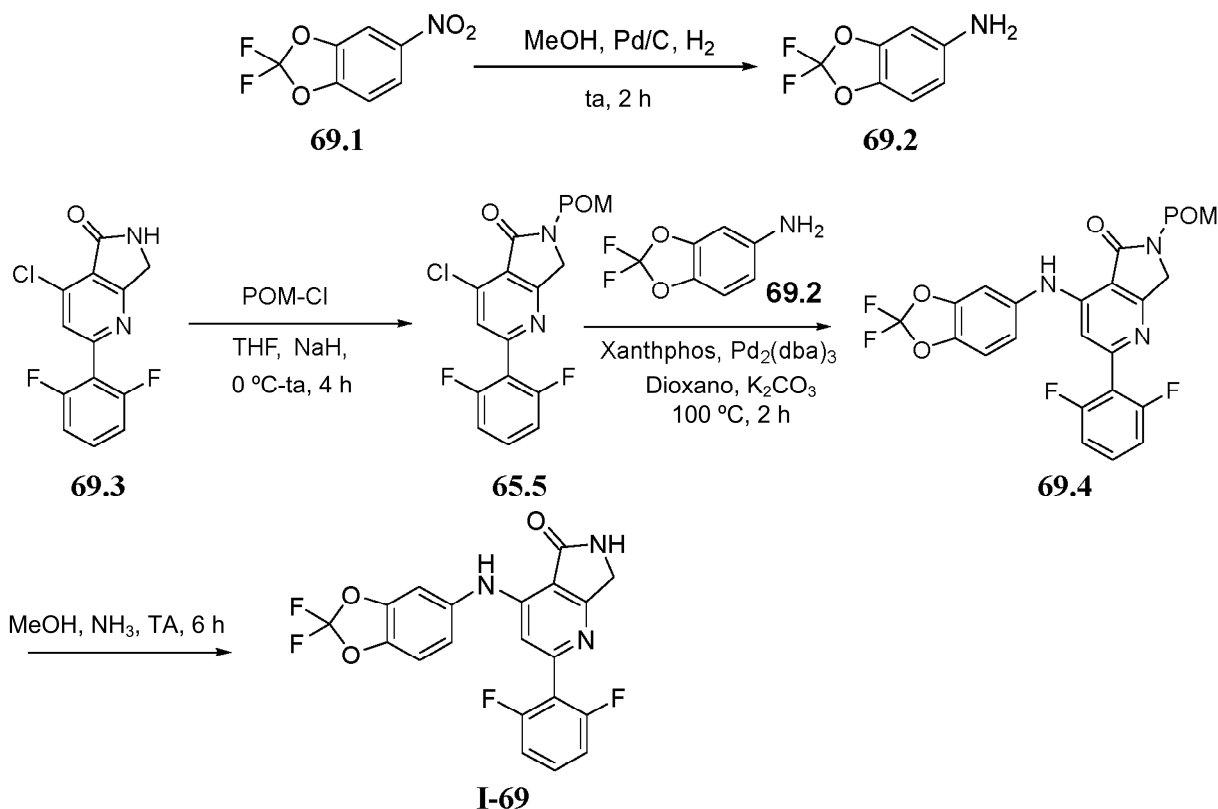


Síntesis del compuesto 68.1. A una mezcla de **52.1** (0,105 g, 0,394 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,0 ml), se le añadieron benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (0,054 g, 0,394 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,11 g, 0,79 mmol, 2,0 equiv.). La reacción se desgasificó usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,036 g, 0,039 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,045 g, 0,078 mmol, 0,2 equiv.). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **68.1** (0,105 g, 55,4 %). EM (ES): *m/z* 481,46 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-68. A una solución de **68.1** (0,10 g, 0,207 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (2,0 ml), se le añadió gota a gota TFA (0,3 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de

NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por trituración con pentano para conseguir **I-68** puro (0,075 g, 94,7 %). EM (ES): *m/z* 381,34 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,21-7,17 (t, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 6,04 (s, 2H), 4,37 (s, 2H).

Ejemplo 69. Síntesis de 4-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)amino)-2-(2,6-difluoro-fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-69



Síntesis del compuesto 69.2. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,05 g) en MeOH (5,0 ml), se le añadió una solución de **69.1** (0,5 g, 2,46 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (3,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se purgó con gas H₂ durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó por trituración con n-hexano para proporcionar **69.2** (0,31 g, 72,5 %). EM (ES): *m/z* 173,12 [M+H]⁺.

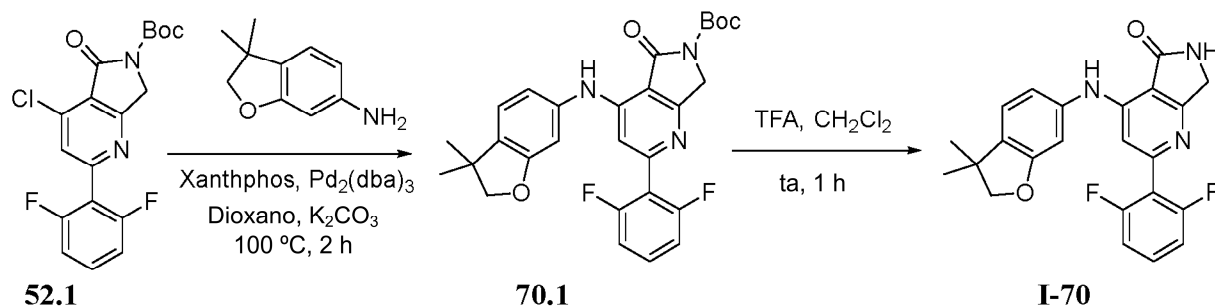
Síntesis del compuesto 65.5. Una solución de NaH (0,01, 3,57 mmol, 2,0 equiv.) en THF (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió el compuesto **69.3** (0,5 g, 1,78 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metilpivaloilo (0,321 g, 2,14 mmol, 1,2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización, la reacción se interrumpió con agua. El producto se extrajo con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **65.5** (0,34 g, 58,4 %). EM (ES): *m/z* 326,62 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 69.4. A una solución del compuesto **65.5** (0,12 g, 0,225 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se le añadieron el compuesto **69.2** (0,039 g, 0,223 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,077 g, 0,564 mmol, 2,5 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,021 g, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,026 g, 0,045 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **69.4** (0,12 g, 69,3 %). EM (ES): *m/z* 463,28 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-69. A una solución del compuesto **69.4** (0,12 g, 0,25 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (3,0 ml), se le añadió TFA (1,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO₃ y el producto se extrajo con

acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna y trituración para formar **I-69** (0,037 g, 34,8 %). EM (ES): m/z 417,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,98 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,21-7,17 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,39 (s, 2H).

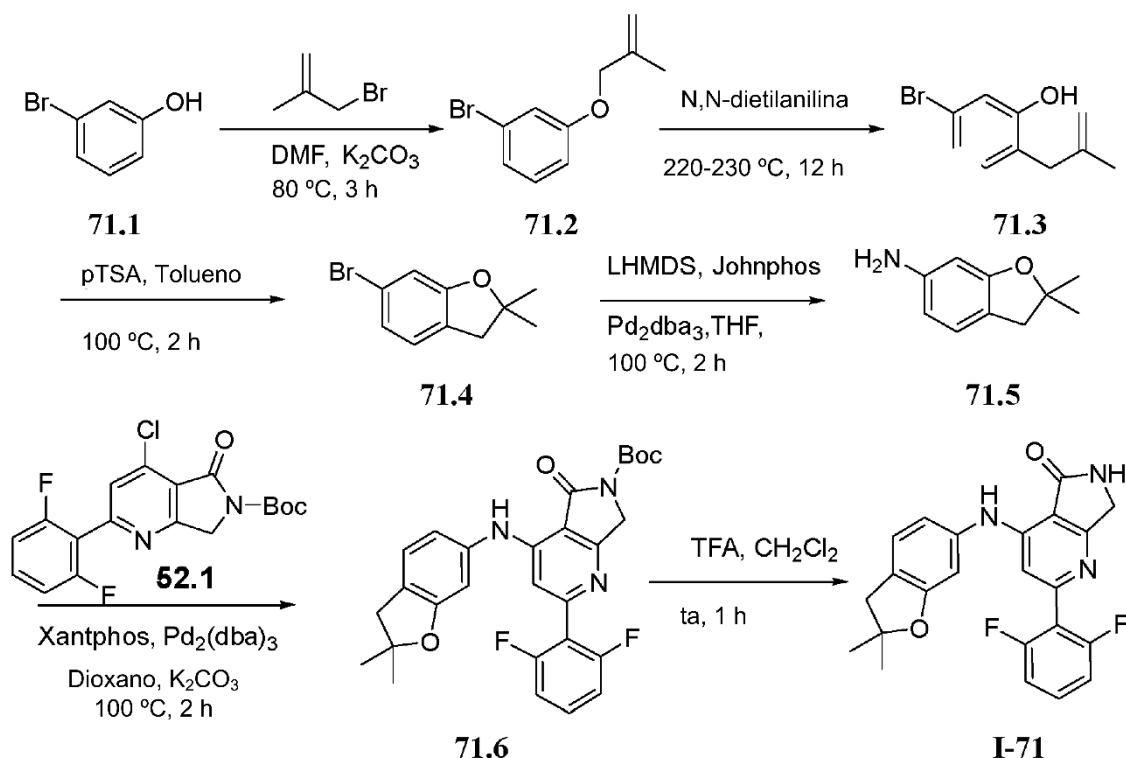
Ejemplo 70. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-70



Síntesis del compuesto 70.1. A una mezcla de **52.1** (0,1 g, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se le añadieron 3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-amina (0,042 g, 0,262 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,09 g, 0,657 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,024 g, 0,026 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,030 g, 0,052 mmol, 0,2 equiv.). Después, la suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. Después, la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **70.1** (0,076 g, 57,0 %). EM (ES): m/z 507,54 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto I-70. Una solución de **70.1** (0,076 g, 0,149 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (3,0 ml), se añadió a TFA (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO_3 y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna y trituración para formar **I-70** (0,05 g, 82,0 %). EM (ES): m/z 407,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,88 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,85-6,82 (dd, 1H), 6,78-6,77 (d, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 71. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-71



Síntesis del compuesto 71.2. A una mezcla de **71.1** (2,13 g, 12,3 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (3,4 g, 24,6 mmol, 2,0 equiv.) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadió 3-bromo-2-metilprop-1-eno (2,0 g, 14,8 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar **71.2** (2,9 g, 99,0 %). EM (ES): m/z 227,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 71.3. Una solución de **71.2** (2,9 g, 12,8 mmol, 1,0 equiv.) en N,N-dietil anilina (10 ml) se agitó en argón a 210-220 °C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **71.3** (0,55 g, 18,9 %). EM (ES): m/z 227,10 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 71.4. A una solución del compuesto **71.3** (0,55 g, 2,43 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno seco (6,0 ml), se añadió ácido p-toluenosulfónico (46 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con una solución 1 N de NaOH y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **71.4** (0,45 g, 81,8 %). EM (ES): m/z 227,10 $[M+H]^+$.

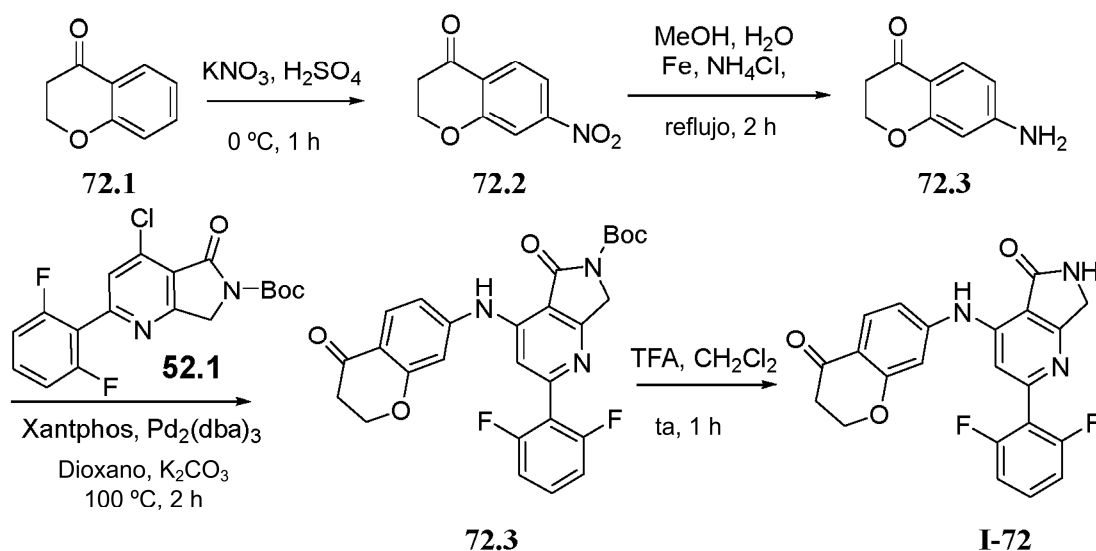
Síntesis del compuesto 71.5. A una solución de **71.4** (0,25 g, 1,10 mmol, 1,0 equiv.) en THF (5,0 ml), se le añadieron CyJohnphos (0,077 g, 0,22 mmol, 0,2 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (0,1 g, 0,11 mmol, 0,1 equiv.). La suspensión se desgasificó con argón, se añadió LHMDS (0,919 g, 5,50 mmol, 5,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en HCl diluido y se extrajo con EtOAc. Las fracciones acuosas se basificaron con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **71.5** (0,087 g, 48,4 %). EM (ES): m/z 163,22 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 71.6. A una mezcla de **52.1** (0,11 g, 0,29 mmol, 1,15 equiv.) en 1,4-dioxano (2,5 ml), se le añadieron compuesto **1.4** (0,042 g, 0,251 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,069 g, 0,502 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,023 g, 0,021 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,029 g, 0,050 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a

presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **71.6** (0,095 g, 64,8 %). EM (ES): m/z 507,54 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-71. A una solución del compuesto **71.6** (0,095 g, 0,187 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (2,0 ml), se le añadió TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **1-71** (0,041 g, 53,8 %). EM (ES): m/z 407,42 $[M+H]^+$; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,67 (s, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,77-6,74 (dd, 1H), 6,71-6,70 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 1,50 (s, 6H).

Ejemplo 72. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-oxocroman-7-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-72



Síntesis del compuesto 72.2. A una solución de **72.1** (1,0 g, 6,7 mmol, 1,0 equiv.) en H_2SO_4 concentrado (20 ml), se le añadió una solución de KNO_3 (0,75 g, 7,4 mmol, 1,1 equiv.) en ácido sulfúrico (13 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado de color blanco se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. Los sólidos se trituraron con EtOAc, se filtraron y se secaron al vacío para conseguir **72.1** (1,0 g, 76,7 %). EM (ES): m/z 193,16 $[M+H]^+$.

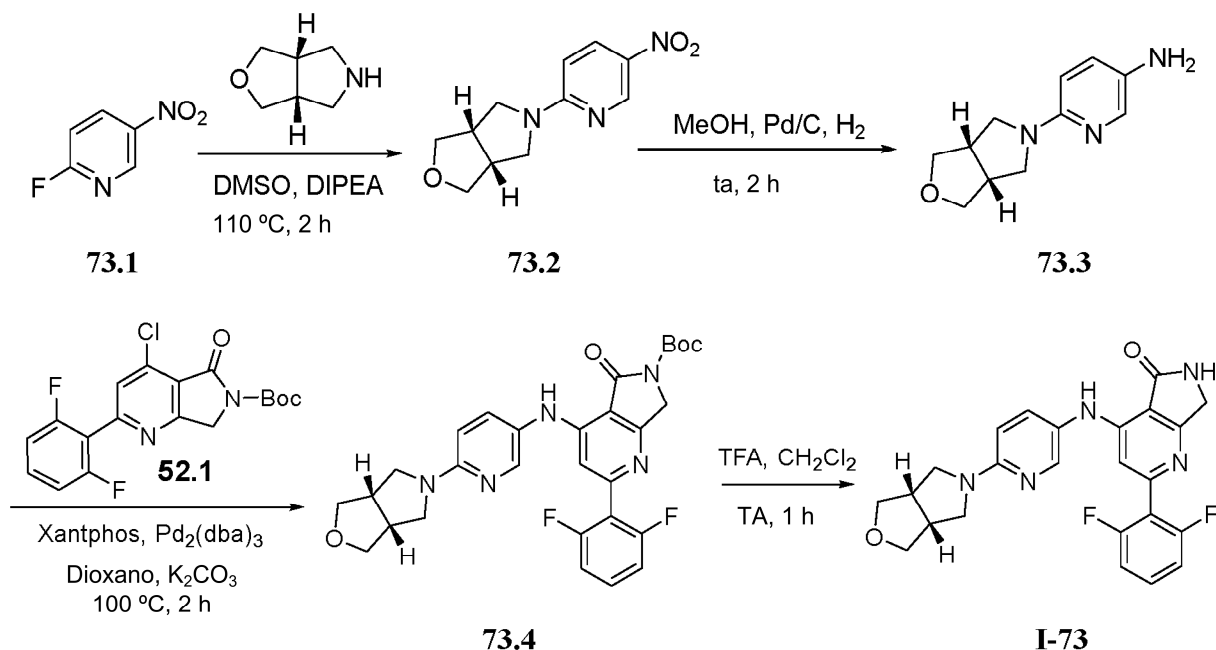
Síntesis del compuesto 72.3. A una suspensión del compuesto **72.1** (0,1 g, 0,5 mmol, 1,0 equiv.) en $MeOH$ (4,0 ml) y agua (1,0 ml), se le añadieron NH_4Cl (0,26 g, 5,0 mmol, 10 equiv.) y polvo de hierro (0,28 g, 5 mmol, 10 equiv.). La reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc, se filtró a través de celite. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **72.3** (0,065 g, 76,9 %). EM (ES): m/z 163,18 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto 72.4. A una mezcla de **52.1** (0,1 g, 0,262 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,5 ml), se le añadieron el compuesto **72.3** (0,051 g, 0,315 mmol, 1,2 equiv.) y K_2CO_3 (0,054 g, 0,363 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,024 g, 0,026 mmol, 0,1 equiv.) y $Xantphos$ (0,03 g, 0,052 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **72.4** (0,10 g, 77,3 %). EM (ES): m/z 507,49 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-72. A una solución de **72.4** (0,103 g, 0,202 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (3,0 ml), se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-72** (0,070 g, 84,7 %). EM (ES): m/z 407,38 $[M+H]^+$; RMN 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 8,89 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,67-7,66 (d, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,21-7,17 (t, 2H), 7,11-7,08 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,56-4,53 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,81-2,78 (t, 2H).

Ejemplo 73. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((6-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)piridin-3-

ii) amino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona, I-73



5

Síntesis del compuesto 73.2. A una solución agitada de 73.1 (0,19 g, 1,336 mmol, 1,0 equiv.) y (3aR,6aS)-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol (0,2 g, 1,34 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO seco (5,0 ml), se le añadió DIPEA (2,37 ml, 13,36 mmol, 10,0 equiv.). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por trituración para proporcionar **73.2** (0,24 g, 76,3 %). EM (ES): *m/z* 235,24 [M+H]⁺.

10

Síntesis del compuesto 73.3. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,15 g) en MeOH (2,5 ml), se le añadió una solución del compuesto **73.2** (0,24 g, 1,02 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (2,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se burbujeó gas H₂ en la mezcla de reacción durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para conseguir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para producir **73.3** (0,15 g, 71,6 %). EM (ES): *m/z* 205,26 [M+H]⁺.

15

Síntesis del compuesto 73.4. A una mezcla de **52.1** (0,1 g, 0,263 mmol, 1,2 equiv.) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se le añadieron el compuesto **73.3** (0,045 g, 0,219 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,06 g, 0,438 mmol, 2,0 equiv.). La reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,02 g, 0,021 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,025 g, 0,043 mmol, 0,2 equiv.). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en el agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **73.4** (0,1 g, 69,3 %). EM (ES): *m/z* 549,58 [M+H]⁺.

20

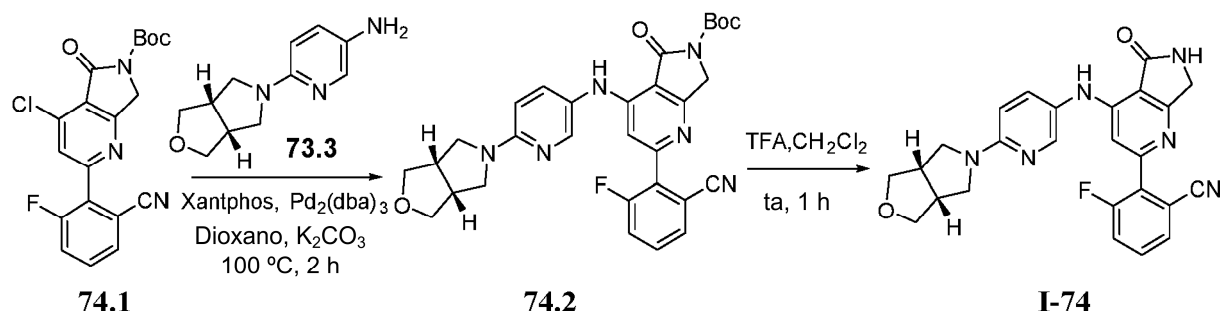
25

Síntesis del compuesto I-73. A una solución del compuesto **73.4** (0,1 g, 0,18 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (3,0 ml), se le añadió TFA (0,4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto, que se purificó por trituración con *n*-pentano y Et₂O para conseguir **I-73** puro (0,055 g, 67,3 %). EM (ES): *m/z* 449,46 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,61-8,59 (d, 1H), 8,08-8,07 (d, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,19-7,15 (t, 2H), 6,56-6,53 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 4H), 3,33-3,32 (m, 2H), 3,00 (m, 2H).

30

35

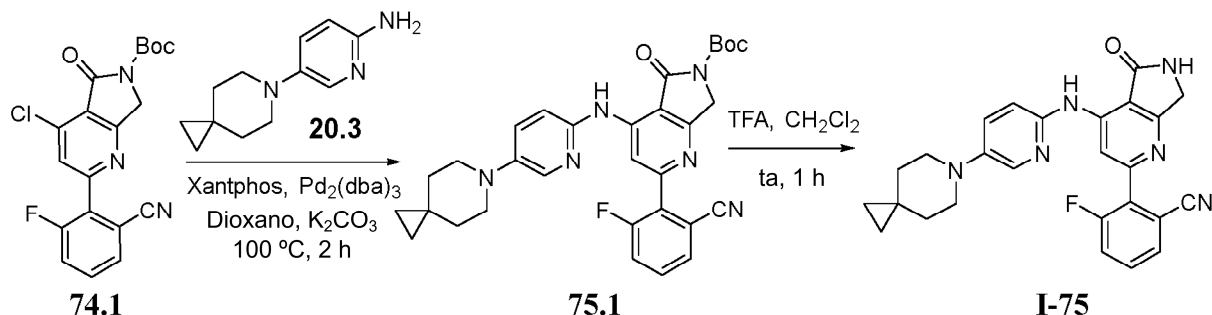
Ejemplo 74. Síntesis de 3-fluoro-2-(5-oxo-4-((6-((3aR,6aS)-tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)piridin-3-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo, I-74



Síntesis del compuesto 74.2. A una mezcla de **74.1** (0,08 g, 0,206 mmol, 1,2 equiv.) en 1,4-dioxano (2,5 ml), se le añadieron **73.3** (0,035 g, 0,172 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,048 g, 0,344 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,016 g, 0,017 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,02 g, 0,034 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para producir **74.2** (0,075 g, 65,3 %). EM (ES): *m/z* 556,60 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-74. Una solución del compuesto **74.2** (0,075 g, 0,134 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (3,0 ml), se añadió a TFA (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por trituración con *n*-hexano y Et₂O para proporcionar (0,03 g, 48,8 %). EM (ES): *m/z* 456,48 [M+H]⁺; RMN ¹H (MeOD, 400 MHz): δ 8,10 (d, 1H), 7,72-7,55 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,67-6,65 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 4H), 3,44-3,43 (m, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H).

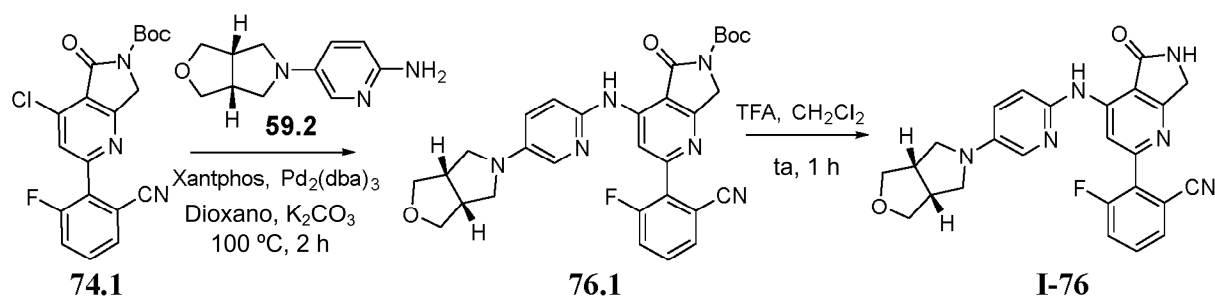
Ejemplo 75. Síntesis de 2-(4-((5-(6-azaspiro[2,5]octan-6-il)piridin-2-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzonitrilo, I-75



Síntesis del compuesto 75.1. A una mezcla de **74.1** (0,075 g, 0,193 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,5 ml), se le añadieron el compuesto **20.3** (0,043 g, 0,212 mmol, 1,1 equiv.) y K₂CO₃ (0,080 g, 0,579 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se desgasificó con argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,018 g, 0,019 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,022 g, 0,039 mmol, 0,2 equiv.), se desgasificó de nuevo durante 5 min. Después, la reacción se calentó a 100 °C durante 0,5 h. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **75.1** (0,05 g, 46,6 %). EM (ES): *m/z* 555,6 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-75. Una solución de **75.1** (0,05 g, 0,09 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (1,0 ml), se añadió a TFA (0,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-75** (0,04 g, 97,6 %). EM (ES): *m/z* 455,57 [M+H]⁺; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,41 (s, 1H), 8,65-8,64 (d, 1H), 8,07-8,06 (d, 1H), 7,64-7,63 (d, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,35-7,32 (dd, 1H), 6,94-6,92 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,23-3,20 (t, 4H), 1,56-1,53 (t, 4H), 0,48 (s, 4H).

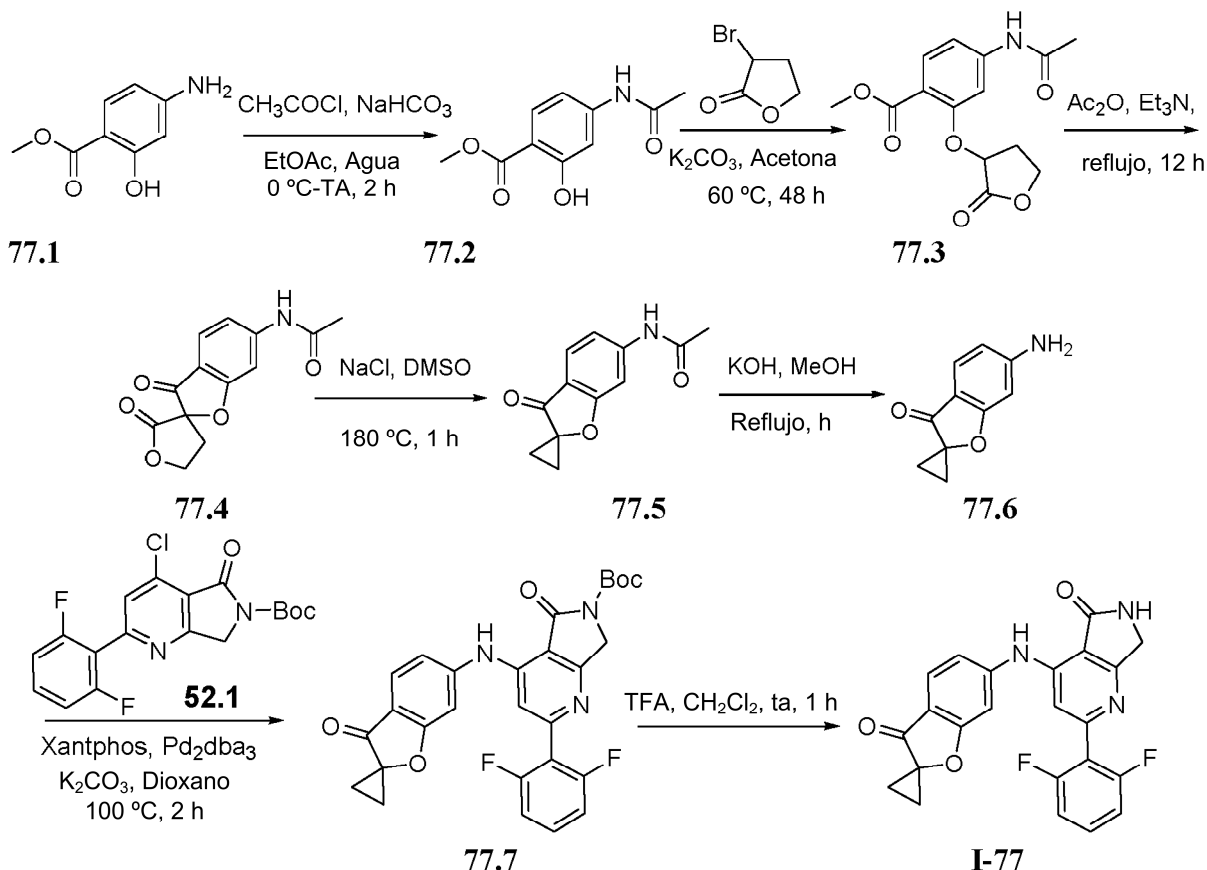
Ejemplo 76. Síntesis de 3-fluoro-2-(5-oxo-4-((5-((3aR,6aS)-tetrahydro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)piridin-2-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo, I-76



Síntesis del compuesto 76.1. A una mezcla de **74.1** (0,1 g, 0,258 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se le añadieron **59.2** (0,052 g, 0,258 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,089 g, 0,645 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,023 g, 0,025 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,029 g, 0,051 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para conseguir **76.1** puro (0,075 g, 52,3 %). EM (ES): m/z 556,60 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-76. El compuesto **76.1** (0,075 g, 0,134 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 (2,0 ml) y se añadió TFA (0,3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para conseguir **I-76** puro (0,027 g, 43,9 %). EM (ES): m/z 456,48 $[M+H]^+$; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9,48 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,88-7,86 (dd, 1H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,18-7,11 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,87-3,83 (dd, 2H), 3,53-3,50 (dd, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,20-3,17 (dd, 2H), 2,98 (m, H).

Ejemplo 77. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((3-oxo-3H-espiro[benzofuran-2,1'-ciclopropan]-6-yl)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-61



Síntesis de 77.2. El compuesto **77.1** (2,0 g, 12,0 mmol, 1,0 equiv.) en EtOAc (30 ml) se añadió a una solución enfriada de NaHCO₃ (1,38 g, 16,4 mmol, 1,37 equiv.) en agua (15 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloruro de acetilo (1,28 g, 16,4 mmol, 1,37 equiv.) a la mezcla durante 15 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ sat., se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por trituración con EtOAc y *n*-hexano para formar **77.2** puro (2,2 g, 87,9 %). EM (ES): *m/z* 209,20 [M+H]⁺.

Síntesis de 77.3. A una solución del compuesto **77.2** (2,2 g, 10,5 mmol, 1,0 equiv.) en acetona (5,5 ml), se le añadieron K₂CO₃ (1,8 g, 13,1 mmol, 1,25 equiv.) y 3-bromodihidrofuran-2(3H)-ona (2,3 g, 14 mmol, 1,33 equiv.). La reacción se agitó a 60 °C durante dos días. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el producto se filtró a través de celite. El lecho de celite se lavó con acetona y el filtrado se concentró a presión reducida para conseguir material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **77.3** (0,70 g, 22,7 %). EM (ES): *m/z* 294,28 [M+H]⁺.

Síntesis de 77.4. A la mezcla de **77.3** (0,5 g, 1,7 mmol, 1,0 equiv.) y Ac₂O (7,5 ml), se le añadió Et₃N (1,5 ml). La reacción se agitó a reflujo durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con soluciones sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **77.4** (0,21 g, 47,2 %). EM (ES): *m/z* 262,23 [M+H]⁺.

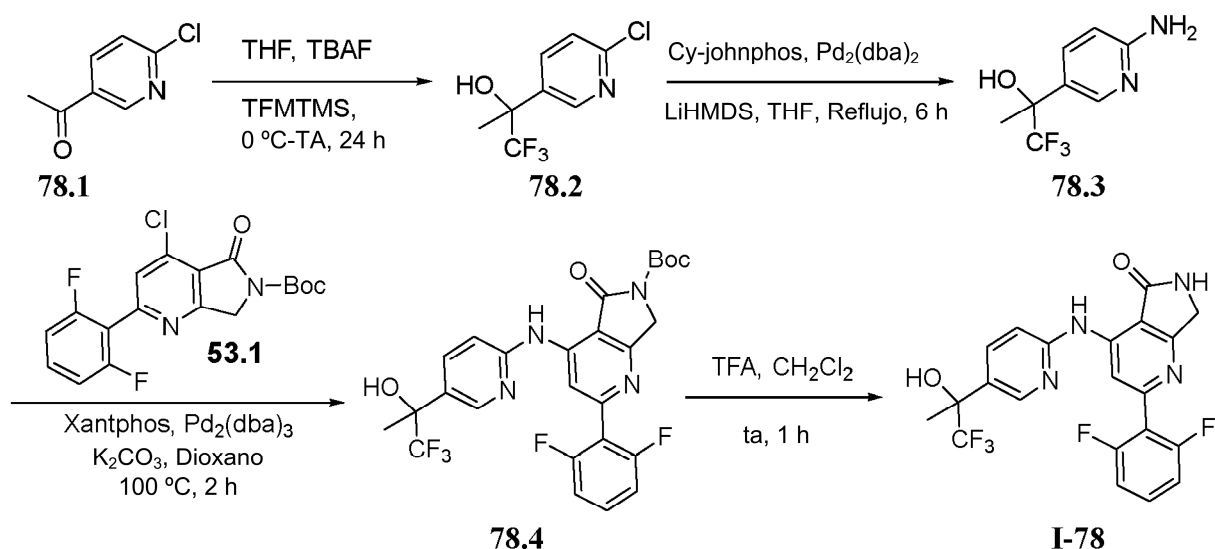
Síntesis de 77.5. A una solución de **77.4** (0,2 g, 0,76 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (0,5 ml), se le añadió NaCl (0,009 g, 0,167 mmol, 0,22 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con soluciones sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por trituración con *n*-hexano para proporcionar **77.5** puro (0,115 g, 69,2 %). EM (ES): *m/z* 217,22 [M+H]⁺.

Síntesis de 77.6. A una solución de **77.5** (0,1 g, 0,46 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (2,0 ml) y se le añadió KOH (0,077 g, 1,38 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con soluciones sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por trituración con *n*-hexano para conseguir **77.6** puro (0,074 g, 91,8 %). EM (ES): *m/z* 175,19 [M+H]⁺.

Síntesis de 77.7. A una mezcla de **52.1** (0,085 g, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,0 ml), se le añadieron el compuesto **77.6** (0,039 g, 0,22 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,06 g, 0,44 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,022 g, 0,022 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,025 g, 0,044 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **77.7** (0,081 g, 69,9 %). EM (ES): *m/z* 519,50 [M+H]⁺.

Síntesis de I-77. A una solución del compuesto **77.7** (0,081 g, 0,153 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (1,0 ml), se le añadió TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por trituración con *n*-pentano para formar **I-77** (0,049 g, 75,9 %). EM (ES): *m/z* 419,39 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,53 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,67-7,65 (d, 1H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,26-7,16 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 1,76-1,73 (c, 2H), 1,42-1,39 (c, 2H).

Ejemplo 78. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona, I-78



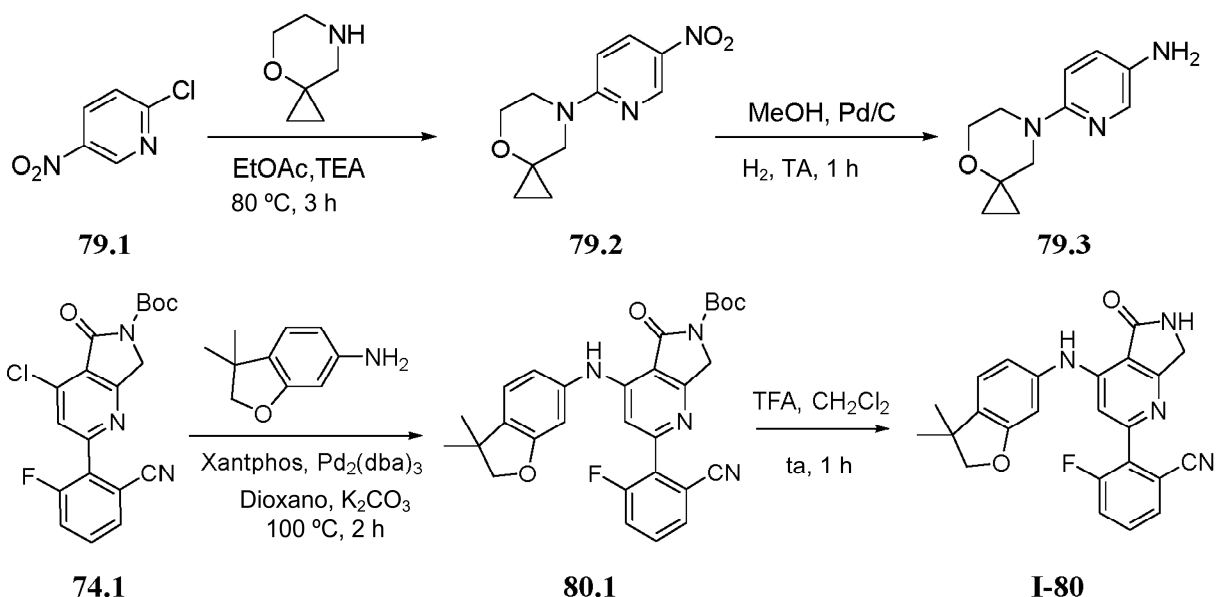
Síntesis del compuesto 78.2. El compuesto **78.1** (1,0 g, 6,0 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en THF (10,0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron trimetil(trifluorometil)silano (1,27 g, 9,0 mmol, 1,5 equiv.) y TBAF (0,120 g, 1,2 mmol, 0,02 equiv.) a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución 2 N de HCl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **78.2** (0,95 g, 65,5 %). EM (ES): *m/z* 225,60 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 78.3. A una solución de **78.2** (0,45 g, 1,99 mmol, 1,0 equiv.) en THF (5,0 ml), se le añadieron (2-bifenil)diciclohexilfosfina (0,14 g, 0,4 mmol, 0,2 equiv.) y Pd₂(dba)₃ (0,182 g, 0,2 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos. Se añadió LHMDS (12 mmol, 6,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura de reflujo durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución fría de HCl y se extrajo con EtOAc. Las capas acuosas se combinaron, se basificaron con NaHCO₃ y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por trituración con Et₂O para formar **78.3** puro (0,52 g, 99,0 %). EM (ES): *m/z* 206,17 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 78.4. A una mezcla de **53.1** (0,250 g, 0,65 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,5 ml), se le añadieron **78.3** (0,135 g, 0,65 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,180 g, 1,3 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,060 g, 0,065 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,075 g, 0,13 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **78.4** (0,23 g, 63,6 %). EM (ES): *m/z* 550,49 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-78. A una solución del compuesto **78.4** (0,21 g, 0,381 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (2,0 ml), se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por trituración para formar **I-78** (0,17 g, 98,9 %). EM (ES): *m/z* 450,37 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,83 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,95-7,93 (t, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 1,70 (s, 3H).

Ejemplo 79. Síntesis de 2-(4-((6-(4-oxa-7-azaspiro[2,5]octan-7-il)piridin-3-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzonitrilo, I-79



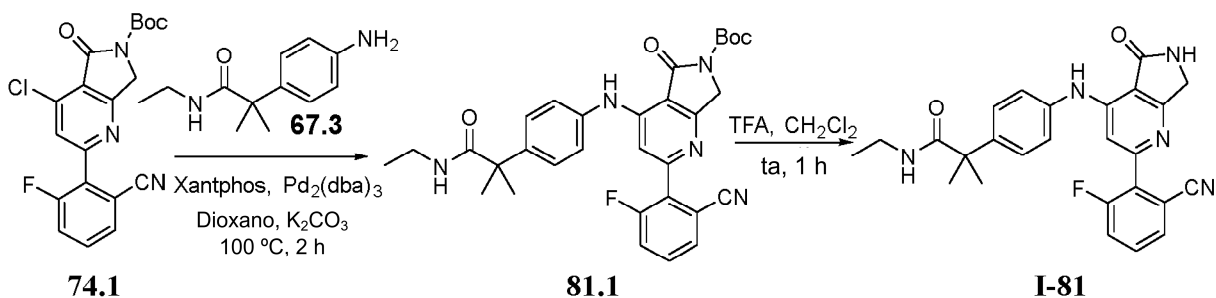
Síntesis del compuesto 79.2. A una mezcla **79.1** (0,019 g, 0,121 mmol, 1,0 equiv.) en EtOAc (2,0 ml), se le añadieron 4-oxa-7-azaespiro[2,5]octano (0,02 g, 0,133 mmol, 1,1 equiv.) y Et₃N (0,031 g, 0,29 mmol, 2,4 equiv.). La reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con diclorometano al 0,2 % en hexano para proporcionar **79.2** (0,054 g, 99,0 %). EM (ES): *m/z* 236,27 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 79.3. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,030 g) en MeOH (2,0 ml), se le añadió una solución del compuesto **79.2** (0,054 g, 0,229 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (2,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se purgó con gas H₂ durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con CH₂Cl₂ al 0,5 % en hexano para proporcionar **79.3** puro (0,047 g, 99,0 %).

Síntesis del compuesto 79.4. A una mezcla de **74.1** (0,075 g, 0,193 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se le añadieron **79.3** (0,044 g, 0,212 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,08 g, 0,579 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,017 g, 0,019 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,022 g, 0,038 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 minutos adicionales, después se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **79.4** (0,05 g, 46,5 %). EM (ES): *m/z* 557,78 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-79. A una solución de **79.4** (0,050 g, 0,089 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (2,0 ml), se le añadió TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para formar **I-79** (0,025 g, 61,0 %). EM (ES): *m/z* 457,57 [M+H]⁺; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,42 (s, 1H), 8,22-8,21 (d, 1H), 7,60-7,58 (d, 1H), 7,54-7,37 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,70-6,68 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,93-3,90 (t, 2H), 3,67-3,64 (t, 2H), 3,51 (s, 2H), 0,86 (t, 2H), 0,56 (t, 2H).

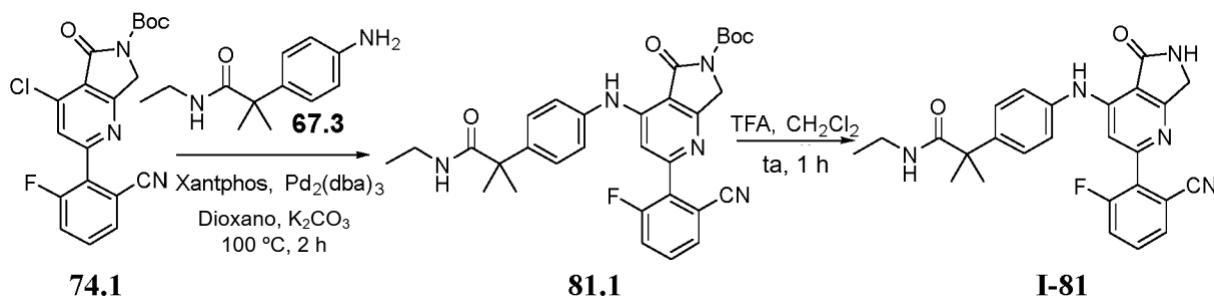
Ejemplo 80. Síntesis de 2-(4-((3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzonitrilo, I-80



Síntesis del compuesto 80.1. A una solución de **74.1** (0,1 g, 0,25 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,5 ml), se le añadieron 3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-amina (0,041 g, 0,25 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,069 g, 0,5 mmol, 2,0 equiv.). Después de desgasificarse con argón (10 minutos), se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,022 g, 0,025 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,029 g, 0,05 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó con argón durante 5 minutos adicionales, después se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **80.1** (0,065 g, 49,0 %). EM (ES): m/z 514,56 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto I-80. A una solución de **80.1** (0,065 g, 0,126 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (2,0 ml), se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se basificó con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **I-80** (0,026 g, 49,7 %). EM (ES): m/z 414,44 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,96 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,88-6,62 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

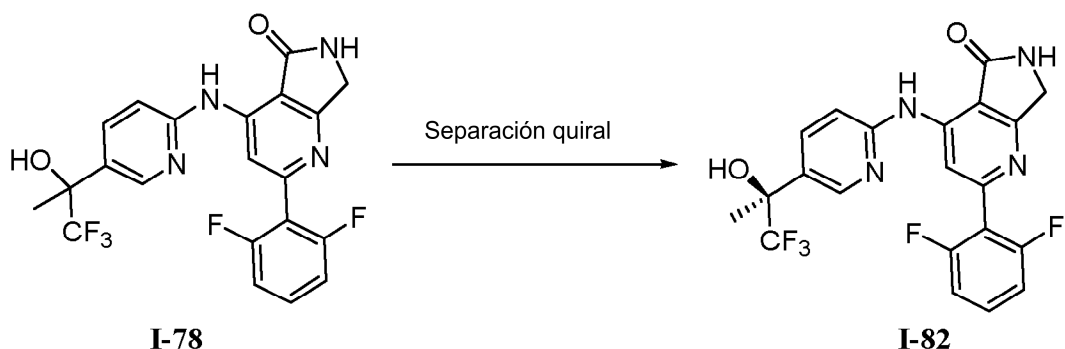
Ejemplo 81. Síntesis de 2-(4-((2-(2-ciano-6-fluorofenil)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)amino)fenil)-N-etil-2-metilpropanamida, I-81



Síntesis del compuesto 81.1. A una mezcla de **74.1** (0,1 g, 0,258 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,5 ml), se le añadieron **67.3** (0,053 g, 0,258 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,089 g, 0,645 mmol, 2,5 equiv.). Después de desgasificarse con argón durante 10 minutos, se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (0,024 g, 0,0258 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,03 g, 0,052 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos adicionales, después se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **81.1** (0,09 g, 62,6 %). EM (ES): m/z 557,63 $[M+H]^+$.

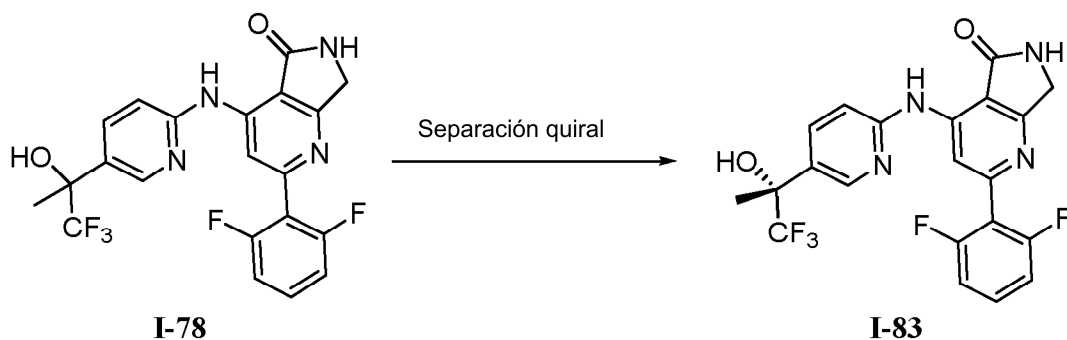
Síntesis del compuesto I-81. A una solución de **81.1** (0,09 g, 0,16 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (3,0 ml), se le añadió TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se basificó con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **I-81** (0,04 g, 54,2 %). EM (ES): m/z 457,51 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,04 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 0,96-0,92 (t, 3H).

Ejemplo 82. Síntesis del compuesto (S)-2-(2,6-difluorofenil)-4-((5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona, I-82



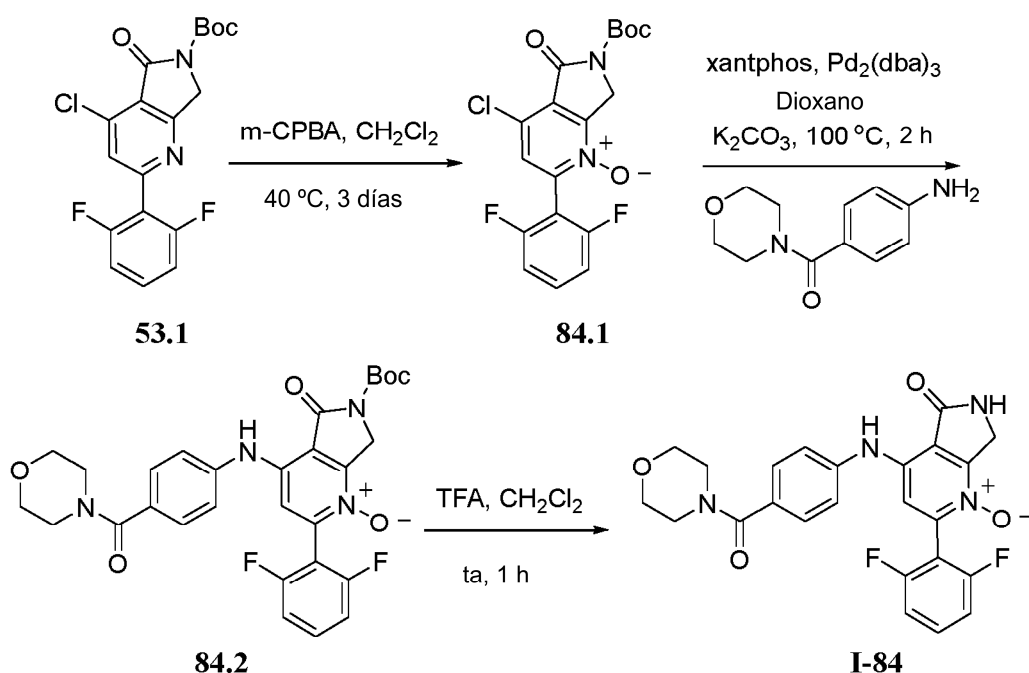
El compuesto **I-82** se preparó mediante separación quiral del compuesto **1.78**. EM (EN): m/z 450,37 $[M+H]^+$; RMN 1H (MeOD, 400 MHz): δ 8,81(s,1H), 8,56 (d, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 1,76 (s, 3H).

Ejemplo 83. Síntesis de (R)-2-(2,6-difluorofenil)-4-((5-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-propan-2-il)piridin-2-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona, I-83



El compuesto **I-83** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I.78**. EM (EN): m/z 450,37 $[M+H]^+$; RMN 1H (MeOD, 400 MHz): δ 8,80 (s,1H), 8,56-8,55 (d, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 1,76 (s, 3H).

Ejemplo 84. Síntesis de 1-óxido de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridina, I-84

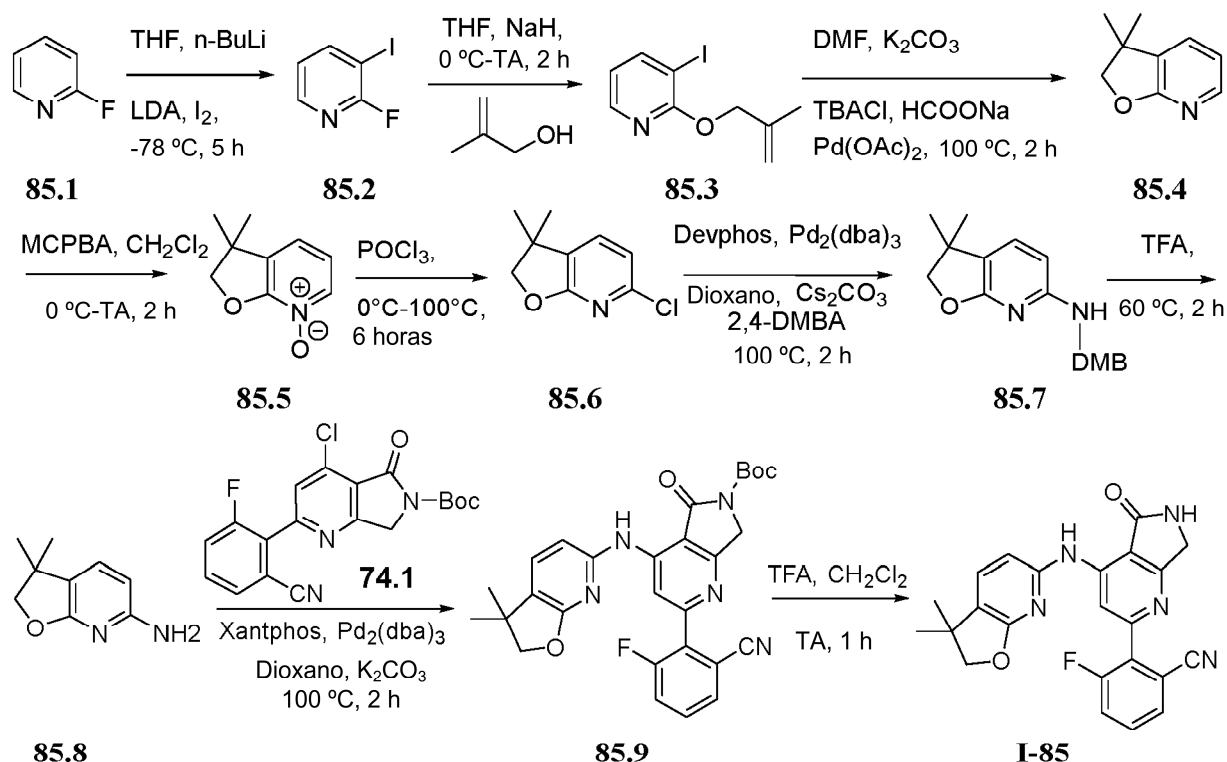


Síntesis del compuesto 84.1. El compuesto **53.1** (0,2 g, 0,53 mmol, 1,0 equiv.) y MCPBA (0,09, 0,53 mmol, 1,0 equiv.) se disolvieron en CH_2Cl_2 (5,0 ml). La reacción se agitó a 40 °C durante 4 días. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **84.1** (0,15 g, 72,0 %). EM (ES): m/z 396,77 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 84.2. A una suspensión del compuesto **84.1** (0,15 g, 0,38 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se le añadieron (4-aminofenil)(morfolino)metanona (0,078 g, 0,378 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,156 g, 1,13 mmol, 3,0 equiv.). Después de la desgasificación de la suspensión la suspensión con argón (10 minutos), se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,034 g, 0,037 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,043 g, 0,075 mmol, 0,2 equiv.). La suspensión se desgasificó durante 5 minutos, después se calentó durante 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **84.2** (0,05 g, 23,3 %). EM (ES): m/z 566,56 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto I-84. A una solución de **84.2** (0,05 g, 0,088 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (2,0 ml), se le añadió TFA (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para formar **I-84** (0,020 g, 48,6 %). EM (ES): m/z 466,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9,08 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 5H), 7,27-7,23 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,58-3,38 (m, 8H).

Ejemplo 85. Síntesis de 2-(4-((3,3-dimetil-2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-6-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-2-il)-3-fluorobenzonitrilo, I-85



Síntesis del compuesto 85.2. A una solución de LDA (2,1 g, 21,0 mmol, 1,05 equiv.) en THF (15,0 ml), se le añadió n-BuLi (8,6 ml, 21,0 mmol, 1,05 equiv.) a -20 °C. La reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El compuesto **85.1** (2,0 g, 20,0 mmol, 1,0 equiv.) se añadió a -78 °C y la reacción se agitó durante 3 horas. Después, se añadió gota a gota una solución de I_2 (5,3 g, 21,0 mmol, 1,05 equiv.) en THF (15,0 ml) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener **85.2** puro (1,7 g, 37,0 %). EM (ES): m/z 222,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 85.3. Se añadió 2-metilprop-2-en-1-ol (0,32 g, 4,5 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de NaH (0,2 g, 9,0 mmol, 2,0 equiv.) en THF (10,0 ml). El compuesto **85.2** (1,0 g, 4,5 mmol, 1,0 equiv.) se añadió a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener **85.3** puro (0,3 g, 24,3 %). EM (ES): *m/z* 275,09 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 85.4. El compuesto **85.3** (1,0 g, 3,6 mmol, 1,0 equiv.), TBAC (1,0 g, 3,6 mmol, 1,0 equiv.), formiato sódico (0,24 g, 3,6 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (1,5 g, 10,9 mmol, 3,0 equiv.) se mezclaron en DMF (10,0 ml) y la suspensión se desgasificó con gas argón durante 15 minutos. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,08 g, 0,36 mmol, 0,1 equiv.) a la mezcla y la reacción se agitó 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **85.4** (0,3 g, 55,3 %). EM (ES): *m/z* 149,19 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 85.5. A una solución de **85.4** (0,23 g, 1,54 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (5,0 ml), se le añadió m-CPBA (0,39 g, 2,31 mmol, 1,5 equiv.) 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **85.5** (0,1 g, 39,3 %). EM (ES): *m/z* 165,19 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 85.6. El compuesto **85.5** (0,3 g, 1,81 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en POCl₃ (5,0 ml) y la reacción se agitó a 100 °C durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ sat., después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **85.6** (0,1 g, 30,0 %). EM (ES): *m/z* 183,64 [M+H]⁺.

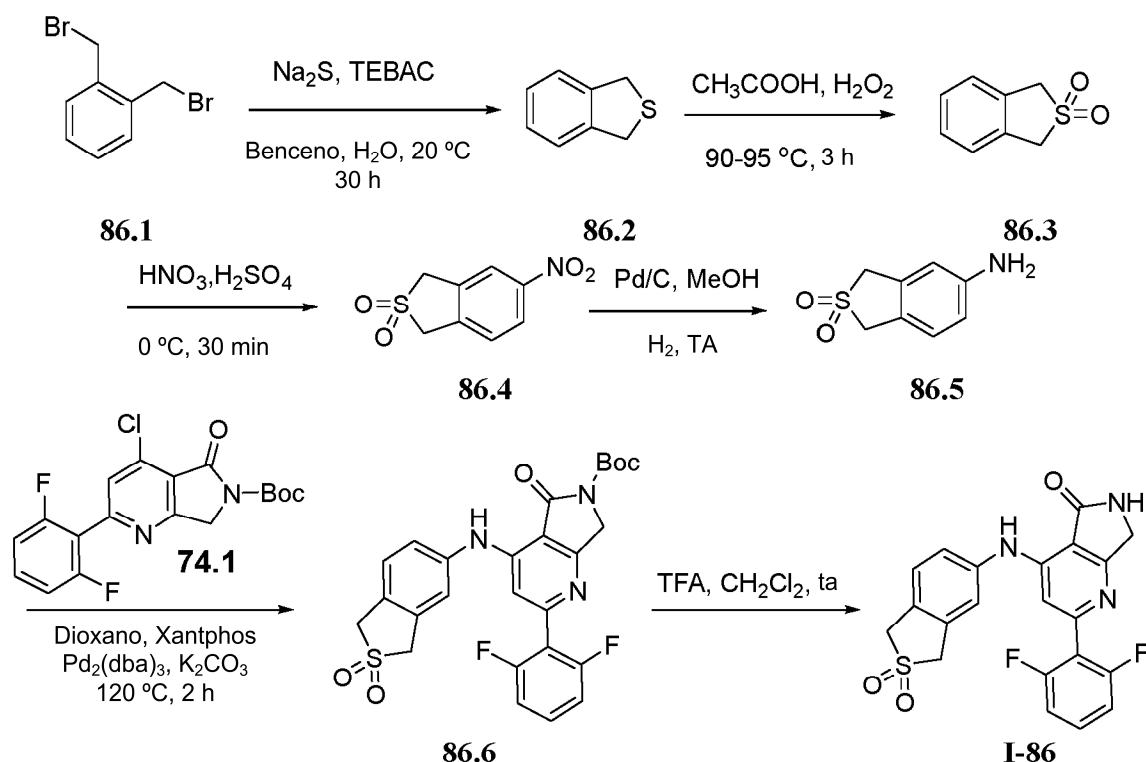
Síntesis del compuesto 85.7. A una solución del compuesto **85.6** (0,06 g, 0,327 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (1 ml), se le añadieron 2,4-dimetoxibencilamina (0,082 g, 0,149 mmol, 1,5 equiv.) y Cs₂CO₃ (0,319 g, 0,98 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos con argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,03 g, 0,032 mmol, 0,1 equiv.) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (0,025 g, 0,065 mmol, 0,2 equiv.). Después, la reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **85.7** (0,04 g, 43,4 %). EM (EN): *m/z* 282,39 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 85.8. El compuesto **85.7** (0,03 g, 0,106 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en TFA (1,0 ml). La reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se inactivó con una solución sat. de NaHCO₃ y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener **85.8** puro (0,020 g, 99,0 %). EM (ES): *m/z* 164,21 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 85.9. A una mezcla de **74.1** (0,047 g, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se le añadieron el compuesto **85.8** (0,020 g, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,05 g, 0,36 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos con argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,011 g, 0,012 mmol, 0,1 equiv.) y xantphos (0,013 g, 0,024 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **85.9** (0,04 g, 64,0 %). EM (ES): *m/z* 515,55 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-85. A una solución de **85.9** (0,04 g, 0,077 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (1,0 ml), se le añadió TFA (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con NaHCO₃ sat. y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **I-85** (0,02 g, 62,1 %). EM (ES): *m/z* 415,43 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,40 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,18-7,16 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 86. Síntesis de 2-(2,6-difluorofenil)-4-((2,2-dioxido-1,3-dihidro-benzo[c]tio-phen-5-il)amino)-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-b]piridin-5-ona, I-86



Síntesis del compuesto 86.2. A una solución de **86.1** (1,6 g, 6,06 mmol, 1,0 equiv.) en benceno (8,0 ml), se le añadió una solución de monohidrato de sulfito sódico (2,9 g, 12,1 mmol, 2,0 equiv.) en agua (30 ml) seguido de cloruro de benciltrietilamonio (catalítico). La reacción se agitó a 20 °C durante 30 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener **86.2** (0,7 g, 84,7 %). El producto en bruto se usó durante la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 86.3. A **86.2** (0,7 g, 5,14 mmol, 1,0 equiv.), se le añadió AcOH (4,3 ml) a 5-10 °C. La solución se agitó durante 1 hora. A esta solución, se le añadió una solución al 30 % de H₂O₂ (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90-95 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para conseguir material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **86.3** (0,3 g, 34,7 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,40-7,28 (m, 4H), 4,4 (s, 4H).

Síntesis del compuesto 86.4. A una solución de **86.3** (0,2 g, 1,19 mmol, 1,0 equiv.) en H₂SO₄ concentrado (2,0 ml) a 0 °C, se le añadió HNO₃ (1,0 ml) lentamente. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se transfirió en hielo picado y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para conseguir material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **86.4** (0,12 g, 47,3 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,3-8,26 (m, 2H), 7,58-7,54 (d, 1H), 4,51-4,48 (d, 4H).

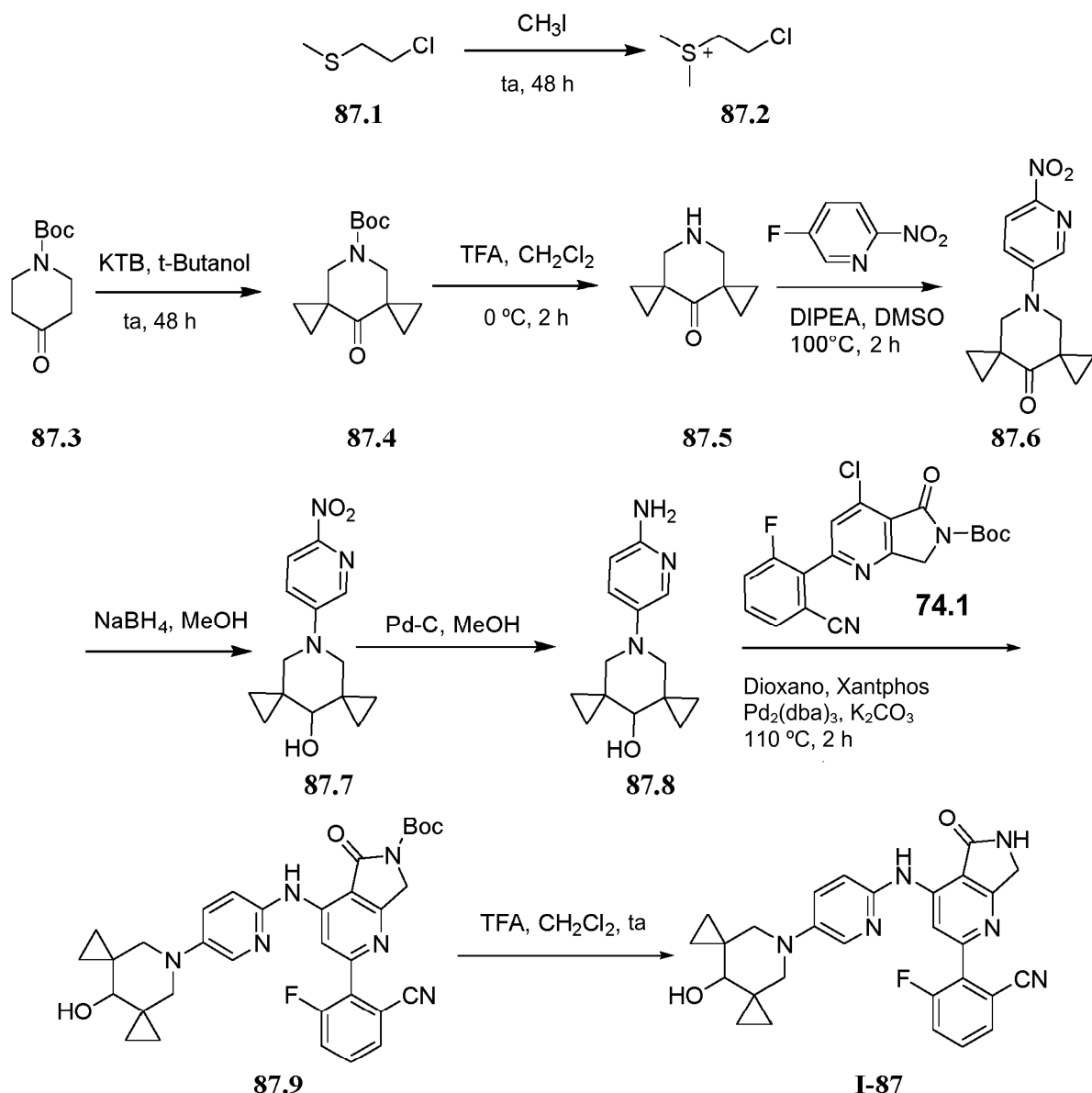
Síntesis del compuesto 86.5. A la suspensión de Pd al 10 %/C (0,03 g) en MeOH (3,0 ml), se le añadió el compuesto **86.4** (0,12 g, 0,56 mmol, 1,0 equiv.). La suspensión se purgó con gas H₂ durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener **86.5** (0,08 g, 77,5 %). EM (ES): *m/z* 184,1 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 86.6. A una mezcla de **74.1** (0,080 g, 0,21 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (3,0 ml), se le añadieron **86.5** (0,046 g, 0,21 mmol, 1,0 equiv.) y K₂CO₃ (0,073 g, 0,53 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,019 g, 0,021 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,024 g, 0,042 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se transfirió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **86.6** (0,08 g, 72,2 %). EM (ES): *m/z* 528,6 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto I-86. El compuesto **86.6** (0,08 g, 0,151 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (1,0 ml) y se añadió TFA (0,5 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después

de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con NaHCO₃ sat. y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (0,05 g, 77,1 %). EM (ES): *m/z* 428,57 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,57-4,46 (d, 4H), 4,37 (s, 2H).

Ejemplo 87. Síntesis de 3-fluoro-2-(4-((5-(4-hidroxi-9-azadispiro[2.1.25.33]decan-9-il)piridin-2-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo, I-87



Síntesis del compuesto 87.2. Se añadió yoduro de metilo (46,2 g, 45,2 mmol, 1,0 equiv.) **87.1** (5,0 g, 325 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de la finalización de la reacción, el sólido se retiró por filtración y se lavó con Et₂O para conseguir **87.2** puro (5,2 g, 91,6 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4,15-4,12 (t, 2H), 3,80-3,77 (t, 2H), 2,97 (s, 6H).

Síntesis del compuesto 87.4. Se añadió KOBu^t (0,675 g, 6,03 mmol, 1,0 equiv.) a t-Butanol (10 ml) y se calentó a 60 °C. A esta solución se le añadió **87.3** (1,2 g, 6,03 mmol, 1,0 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se le añadió **87.2** (1,36 g, 5,4 mmol, 0,9 equiv.) en porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta mezcla se le añadió una solución de KOBu^t (0,68 g, 6,03 mmol, 1,0 equiv.) en t-Butanol (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se

purificó por cromatografía en columna para proporcionar **87.4** (0,2 g, 13,2 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,76 (s, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,3-1,26 (m, 4H), 0,87 (s a, 4H).

Síntesis del compuesto 87.5. A una solución de **87.5** (0,2 g, 0,79 mmol, 1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (5,0 ml), se le añadió TFA (0,9 g, 7,96 mmol, 10 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se concentró a presión reducida y se neutralizó con una solución sat. de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 , las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener **87.5** (0,11 g, 91,4 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,12 (s, 4H), 1,34-1,31 (m, 4H), 0,75-0,73 (m, 4H).

Síntesis del compuesto 87.6. A una solución de **87.5** (0,11 g, 0,728 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (5,0 ml), se le añadió 5-fluoro-2-nitropiridina (0,103 g, 0,728 mmol, 1,0 equiv.) seguido de DIPEA (0,94 g, 7,28 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se transfirió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener **87.6** (0,1 g, 50,3 %). EM (ES): m/z 274,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

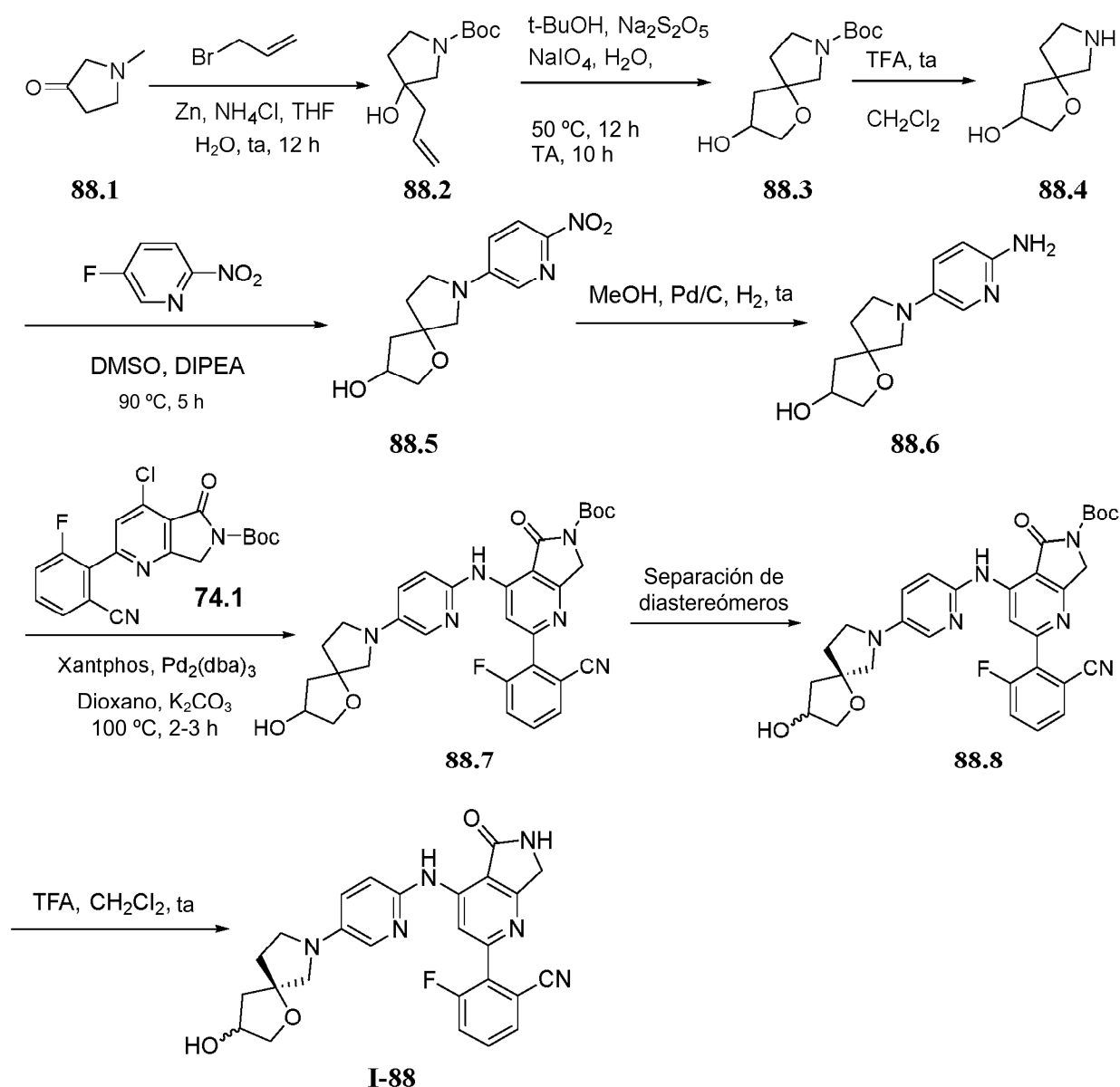
Síntesis del compuesto 87.7. A una solución de **87.6** (0,1 g, 0,366 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (3,0 ml), se le añadió NaBH_4 (0,070 g, 1,83 mmol, 5,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización, la reacción se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto, que se trituró con n-hexano para proporcionar **87.7** (0,075 g, 79,0 %). EM (ES): m/z 276,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 87.8. A la suspensión de Pd al 10 %/C (0,05 g) en MeOH (3,0 ml), se le añadió el compuesto **87.7** (0,075 g, 0,272 mmol, 1,0 equiv.) y se purgó con gas H_2 durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener **87.8** (0,06 g, 89,8 %). EM (ES): m/z 246,37 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto 87.9. A una solución **74.1** (0,090 g, 0,232 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,0 ml), se le añadieron **87.8** (0,051 g, 0,208 mmol, 1,0 equiv.) y K_2CO_3 (0,080 g, 0,58 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,021 g, 0,023 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,026 g, 0,046 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **87.9** (0,07 g, 55,5 %). EM (ES): m/z 597,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Síntesis del compuesto I-87. El compuesto **87.9** (0,070 g, 0,117 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 (2,0 ml) y se añadió TFA (0,5 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con una solución sat. de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir **I-87** (0,030 g, 51,3 %). EM (EN): m/z 497,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,52 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,89-7,86 (dd, 1H), 7,8-7,72 (m, 2H), 7,41-7,38 (dd, 1H), 7,09-7,07 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,23-3,20 (d, 2H), 2,79-2,76 (d, 2H), 0,46 (s, 6H), 0,34-0,32 (d, 2H).

Ejemplo 88. Síntesis de 3-fluoro-2-(4-((5-((3R,5R)-3-hidroxi-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)piridin-2-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo. I-88



Síntesis del compuesto 88.2. A una mezcla agitada de **88.1** (4,0 g, 21,5 mmol, 1,0 equiv.) y 3-bromoprop-1-eno (4,7 ml, 53,9 mmol, 2,5 equiv.) en THF (10,0 ml), se le añadió una solución saturada de NH₄Cl (20,0 ml). A la suspensión se le añadió lentamente polvo de cinc (2,8 g, 43,1 mmol, 2,0 equiv.) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió lentamente H₂SO₄ ac. al 10 %. La mezcla de reacción se filtró y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se lavó con una solución de salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida para proporcionar **88.2** (4,3 g 87,6 %). RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5,91-5,83 (m, 1H), 5,24-5,19 (m, 2H), 3,55-3,48 (m, H), 3,41-3,25 (m, 2H), 2,42-2,40 (d, 2H), 1,89-1,85 (t, 2H), 1,47 (s, 9H).

Síntesis del compuesto 88.3. A una mezcla agitada de **88.2** (4,3 g, 18,9 mmol, 1,0 equiv.) y NaIO₄ (4,0 g, 18,9 mmol, 1,0 equiv.) en t-Butanol (28 ml) y agua (9,4 ml), se le añadió una solución de metabisulfato sódico (3,59 g, 18,9 mmol, 1,0 equiv.) en agua (15,0 ml) a 50 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas seguido de 10 horas a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener material en bruto, que se purificó por cromatografía en columna, para proporcionar **88.3** (1,0 g, 21,7 %). EM (ES): *m/z* 244,3 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 88.4. A una solución agitada de **88.3** (0,38 g, 1,56 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ (5,0 ml), se le añadió TFA (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **88.4** en bruto (0,3 g, 80,0 %), EM (ES): *m/z* 144,17 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 88.5. A una mezcla agitada de **88.4** (0,12 g, 0,84 mmol, 1,2 equiv.) y 5-fluoro-2-nitropiridina (0,1 g, 0,70 mmol, 1,0 equiv.) en DMSO (2,0 ml), se le añadió DIPEA (0,92 g, 7,03 mmol, 10,0 equiv.) y se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para producir **88.5** (0,125 g, 64,3 %). EM (ES): *m/z* 266,33 [M+H]⁺.

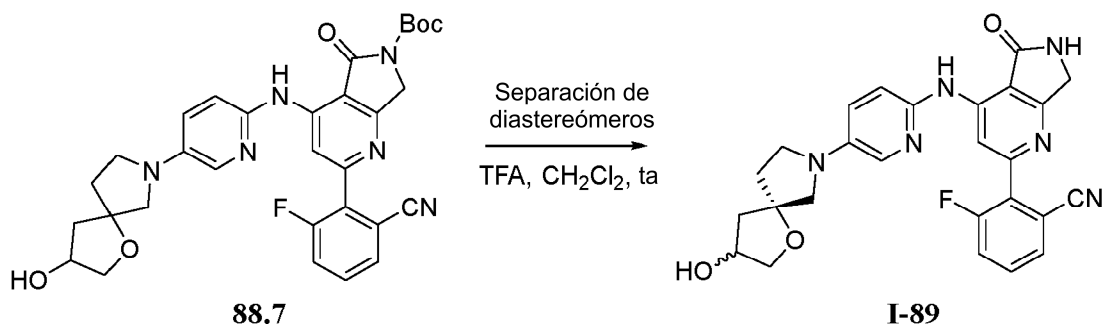
Síntesis del compuesto 88.6. A una suspensión de Pd al 10 %/C (0,05 g) en MeOH (5,0 ml), se le añadió el compuesto **88.5** (0,125 g, 0,471 mmol, 1,0 equiv.). La suspensión se purgó con gas H₂ durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para obtener **88.6** (0,10 g, 94,0 %). EM (ES): *m/z* 236,37 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 88.7. A una mezcla de **74.1** (0,075 g, 0,193 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,0 ml), se le añadieron **88.5** (0,049 g, 0,212 mmol, 1,1 equiv.) y K₂CO₃ (0,079 g, 0,579 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos usando argón, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (0,017 g, 0,019 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (0,022 g, 0,038 mmol, 0,2 equiv.) y se desgasificó de nuevo durante 5 minutos. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este se purificó por cromatografía en columna para formar **88.7** (0,058 g, 23,3 %). EM (ES): *m/z* 587,58 [M+H]⁺.

Síntesis del compuesto 88.8. La mezcla diastereomérica de **88.7** (0,058 g) se separó usando una columna de fase inversa (X-BRIDGE C18 250x19 mm, 5 μ) para proporcionar **88.8** puro (0,023 g), EM (EN): 587,3 [M+H]⁺.

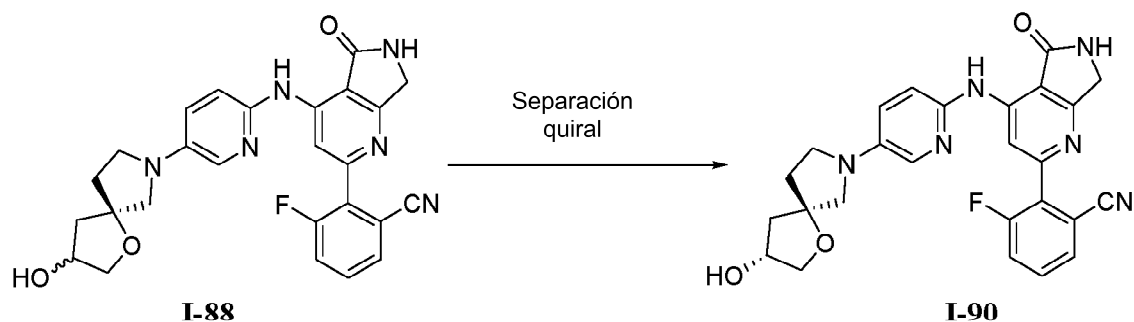
Síntesis del compuesto I-88. El compuesto **88.8** (0,023 g, 0,039 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en CH₂Cl₂ (2,0 ml) y se añadió TFA (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en agua, se basificó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por trituración con n-pentano para conseguir **I-88** puro (0,010 g, 52,4 %). EM (ES): *m/z* 487,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,42 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,79-7,69 (m, 1H), 7,65-7,64 (d, 1H), 7,11-7,09 (d, 1H), 7,01-6,98 (dd, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,60-3,57 (dd, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,88-1,84 (dd, 1H).

Ejemplo 89. Síntesis de 3-fluoro-2-(4-((5-((3S,5R)-3-hidroxi-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)piridin-2-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo, I-89



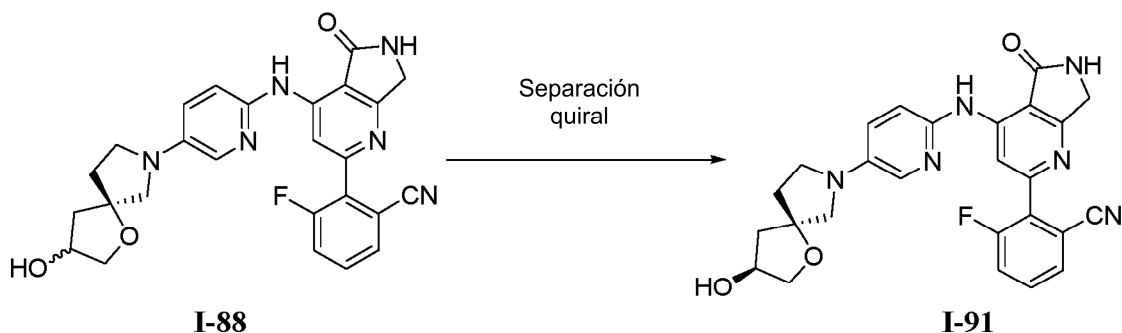
El compuesto **I-89** se preparó a partir de **88.7** usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 89. EM (ES): *m/z* 487,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,11-7,09 (d, 1H), 7,01-6,98 (dd, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,59-3,56 (dd, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,12-2,08 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,94-1,90 (dd, 1H).

Ejemplo 90. Síntesis de 3-fluoro-2-(4-((5-((3R,5R)-3-hidroxi-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)piridin-2-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrololo[3,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo, I-90



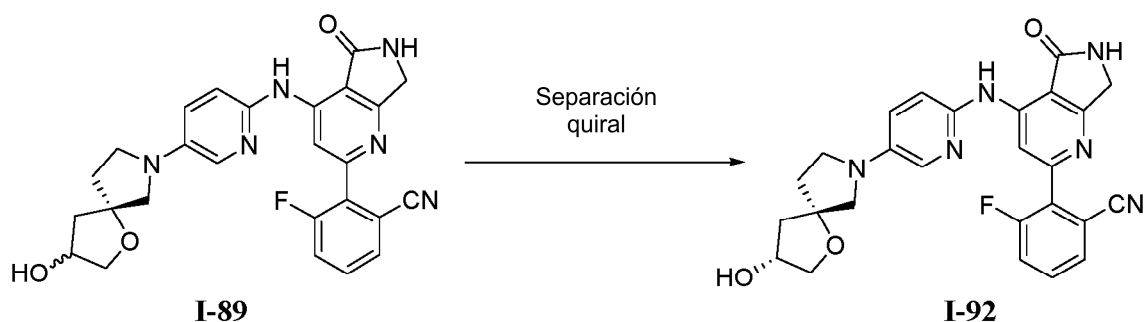
El compuesto **I-90** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-88**. EM (ES): m/z 487,2 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88-7,86 (dd, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,12-7,09 (d, 1H), 7,02-6,99 (dd, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,60-3,58 (dd, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,89-1,85 (dd, 1H).

Ejemplo 91. Síntesis de 3-fluoro-2-(4-((5-((3S,5S)-3-hidroxi-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)piridin-2-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo, I-91



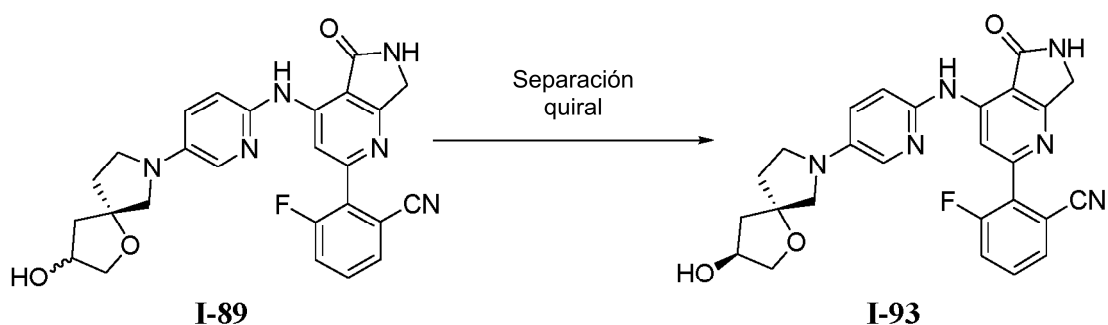
El compuesto **I-91** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-88**. EM (ES): m/z 487,2 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,42 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88-7,86 (dd, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,11-7,09 (d, 1H), 7,01-6,98 (dd, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,61-3,58 (dd, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,18-2,12 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 1H), 1,89-1,85 (dd, 1H).

Ejemplo 92. Síntesis de 3-fluoro-2-(4-((5-((3R,5S)-3-hidroxi-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)piridin-2-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo, I-92



El compuesto **I-92** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-89**. EM (ES): m/z 487,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88-7,86 (dd, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,65-7,64 (d, 1H), 7,11-7,09 (d, 1H), 7,01-6,98 (dd, 1H), 4,98-4,97 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,59-3,56 (dd, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,13-2,08 (m, 1H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,94-1,90 (dd, 1H).

Ejemplo 93. Síntesis de 3-fluoro-2-(4-((5-((3S,5R)-3-hidroxi-1-oxa-7-azaespiro[4,4]nonan-7-il)piridin-2-il)amino)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-2-il)benzonitrilo, I-93



El compuesto **I-93** se preparó mediante separación quiral del compuesto **I-89**. EM (ES): m/z 487,2 $[M+H]^+$; RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,43 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,87-7,85 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,65-7,64 (d, 1H), 7,11-7,09 (d, 1H), 7,01-6,98 (dd, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,59-3,57 (dd, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,26 (s, 2H), 2,13-2,08 (m, 1H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,94-1,91 (dd, 1H).

Ejemplo 94: Ensayo de quinasa radiactiva Tyk2 y JAK2

El sustrato peptídico, [KKSRGDYMTMQIG], (20 μ M) se prepara en tampón de reacción (Hepes 20 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02 %, BSA al 0,02 mg/ml, Na_3PO_4 0,1 mM, DTT 2 mM, DMSO al 1 %. Se añade la quinasa TYK2 (Invitrogen), seguido de compuestos en DMSO. Se añade 33PATP para iniciar la reacción en ATP a 10 μ M. La reacción de la quinasa se incuba durante 120 min a temperatura ambiente y las reacciones se aplican en papel de intercambio iónico P81 (Whatman N.º 3698-915) y después se lavan abundantemente en ácido fosfórico al 0,75 %, antes de leer los recuentos de radiactividad. Para el ensayo de quinasa JAK2 (Invitrogen), se usa el sustrato peptídico poli[Glu:Tyr] (4:1), 0,2 mg/ml, en la reacción llevada a cabo lo mismo que para TYK2.

Ejemplo 95: Ensayo de calibre Tyk2 y JAK2

La máquina de calibre emplea un ensayo de cambio de movilidad fuera del chip para detectar sustratos peptídicos fosforilados a partir de ensayos de quinasa, usando tecnología de microfluidos. Los ensayos se llevan a cabo a una concentración de ATP equivalente a ATP Km ya 1 mM de ATP. Los compuestos se diluyen en serie en DMSO y luego se diluyen más en tampón de ensayo (HEPES 25 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,01 %, Triton al 0,01 %, EGTA 0,5 mM). Primero se añadieron 5 μ l de compuesto diluido a los pocillos, después se añadieron 10 μ l de mezcla de enzimas a los pocillos, seguido de 10 μ l de mezcla de sustrato (péptido y ATP en $MgCl_2$ 10 mM) para iniciar 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 de lectura con el Calibre. JAK2 a una concentración final de 1 nM y TYK2 a 9,75 nM son de Carna y los sustratos usados son ATP a 20 y 16 μ M, respectivamente. El ensayo JAK2 usa el péptido 22 y TYK2 usa el péptido 30 (Caliper), cada uno a 3 μ M.

La **Tabla 2** muestra la actividad de compuestos seleccionados de esta invención en el ensayo de inhibición de la actividad de Tyk2 y JAK2. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos en la **Tabla 1**. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron una $K_i \leq 0,01 \mu$ M; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una K_i de 0,01-0,1 μ M; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron una K_i de 0,1-1,0 μ M; y los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron una $K_i \geq 1,0 \mu$ M.

Tabla 2. Datos de inhibición de actividad de Tyk2 y JAK2

N.º de Compuesto	Tyk2 K_i	JAK2 K_i
I-1	A	C
I-2	A	B
I-3	A	C
I-4	A	B
I-5	A	C
I-6	A	C

(continuación)

N.º de Compuesto	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-7	A	C
I-8	A	C
I-9	B	B
I-10	A	B
I-12	A	C
I-13	B	C
I-14	A	C
I-15	A	B
I-16	A	C
I-17	A	B
I-18	A	B
I-19	B	D
I-20	A	B
I-21	A	B
I-22	A	B
I-23	A	C
I-24	A	A
I-25	A	B
I-26	A	C
I-27	A	B
I-28	A	C
I-29	A	C
I-30	A	C
I-31	A	B
I-32	A	D
I-33	A	C
I-34	A	B
I-35	A	C
I-36	A	B
I-37	A	A
I-38	A	A
I-39	A	C
I-40	C	D
I-41	C	C
I-42	A	B
I-43	A	B
I-44	A	C

(continuación)

N.º de Compuesto	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-45	A	C
I-46	B	C
I-47	A	A
I-48	B	C
I-48	A	B
I-50	A	B
I-51	A	A
I-52	A	A
I-53	A	B
I-54	A	B
I-55	A	A
I-56	B	C
I-57	A	B
I-58	A	A
I-59	A	B
I-60	A	B
I-61	B	D
I-62	A	B
I-63	A	B
I-64	A	B
I-65	A	A
I-66	A	B
I-67	A	A
I-68	B	C
I-69	B	D
I-70	A	C
I-71	B	C
I-72	B	D
I-73	B	D
I-74	A	C
I-75	A	A
I-76	A	B
I-77	A	B
I-78	A	B
I-79	A	B
I-80	A	B
I-81	A	A

(continuación)

N.º de Compuesto	Tyk2 Ki	JAK2 Ki
I-82	A	A
I-83	A	A
I-84	B	D
I-85	D	D
I-86	A	B
I-87	A	A
I-88	A	A
I-89	A	A
I-90	A	A
I-91	A	A
I-92	A	B
I-93	A	B

pSTAT4 inducido por IL-12 en PBMC humanas. Las PBMC humanas se aíslan de la capa leucocitaria y se almacenan congeladas para los ensayos según sea necesario. Las células para el ensayo se descongelan y se resuspenden en medios completos que contienen suero, después las células se diluyen a 1,67 células E6/ml de modo que 120 µl por pocillo sean 200.000 células. Se añaden 15 µl de compuesto o DMSO al pocillo a las concentraciones deseadas y se incuban durante 1 hora a 37 °C. Se añaden 15 µl de estímulo (concentración final de 1,7 ng/ml de IL-12) 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 del compuesto en el ensayo es del 0,1 %.

pSTAT5 inducido por GM-CSF en PBMC humanas. Las células se preparan para el análisis como en el procedimiento anterior y se añaden 15 µl de GM-CSF (concentración final de 5 ng/ml) durante 20 minutos antes del análisis de pSTAT5 y STAT5 total usando lisados celulares preparados y analizados con reactivos MSD según el protocolo del fabricante. La concentración final de DMSO del compuesto en el ensayo es del 0,1 %.

La **Tabla 3** muestra la actividad de compuestos seleccionados de esta invención en los ensayos de inhibición de pSTAT4 inducidos por IL-12 y pSTAT5 inducidos por GM-CSF en PBMC humanas. Los números de los compuestos corresponden a los números de los compuestos en la Tabla 1. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron una $CE_{50} \leq 2 \mu M$; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron una CE_{50} de 2-20 μM ; y los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron una $CE_{50} > 20 \mu M$.

Tabla 3: Datos de actividad celular

N.º de Compuesto	CE_{50} de Tyk2-pSTAT4	CE_{50} de JAK2-pSTAT5
I-1	A	B
I-2	A	B
I-4	A	A
I-10	A	A
I-15	A	B
I-17	A	B
I-18	A	B

(continuación)

N.º de Compuesto	CE ₅₀ de Tyk2-pSTAT4	CE ₅₀ de JAK2-pSTAT5
I-20	A	C
I-25	A	B
I-34	A	B
I-36	A	B
I-52	A	A
I-58	A	B
I-59	A	B
I-60	A	B
I-62	A	A
I-65	A	B
I-67	A	B
I-70	A	C
I-72	C	C
I-75	A	B
I-79	A	B
I-84	C	C
I-88	A	A
I-89	A	A
I-91	A	A
I-93	A	B

Modelo de ratón agudo para IFN γ inducido por IL-12/ IL-18 en suero. A los ratones C57BL/6 se les dosifica PO o SC con el compuesto de prueba en varias dosis o vehículo (n = 9 o 10 por grupo) y después, 30 minutos después, se inyectaron IP con 10 ng de IL-12 y 1 μ g de IL-18. Tres horas después de la inyección de IL-12/IL-18, los ratones se desangran y se aísla el suero. La concentración de citocinas en suero se determina usando análisis CBA.

Determinadas compuestos de la invención inhiben ~50 % de la producción de IFN γ inducida por IL-12/IL-18 *in vivo*.

Estudios ex vivo de IFN γ inducida por IL-12 en ratón. A los ratones C57/BL6 se les administra una dosis oral única de vehículo o diferentes dosis del compuesto a un volumen de 10 ml/kg. 30 minutos a 1 hora después de la dosificación, los animales se sacrifican y la sangre se recoge a través de la vena cava en tubos de recogida de sangre con heparina sódica y se invierte varias veces. A continuación, la sangre se coloca 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 una incubadora humidificada con CO₂ al 5 %. Al final de la incubación, la sangre se centrifuga a 260 g 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 extracción de sangre, el plasma se recoge para el análisis del nivel de fármaco mediante CL-EM/EM.

Determinados compuestos de la invención inhiben la producción de IFN γ inducida por IL-12 en el modelo de ratón ex vivo.

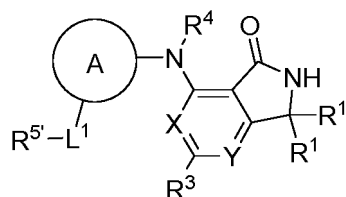
Ensayo de proliferación celular de T-ALL. Líneas celulares T-ALL KOPT-K1, HPB-ALL, DND-41, PEER y CCRF-CEM se cultivan en medio RPMI-1640 con suero bovino fetal al 10 % y penicilina/estreptomicina. Las células se sembraron en placas por triplicado a 1 x 10⁴ células por pocillo en placas de 96 pocillos. Líneas celulares T-ALL DU.528, LOUCY y SUP-T13 se cultivan en el mismo medio y se colocan en placas a una densidad de 1,5 x 10⁴ células por pocillo. Las células se tratan con DMSO o diferentes concentraciones de cada compuesto de la invención. La viabilidad celular a las 72 horas de exposición al fármaco se evalúa mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega). Se añade el reactivo CellTiter-Glo al pocillo y se incuba durante 10 minutos. La

luminiscencia se mide posteriormente utilizando un lector de luminiscencia de placas de 96 pocillos. La viabilidad celular se calcula utilizando las muestras tratadas con DMSO al 100 %. El valor de CI_{50} se calcula mediante regresión no lineal utilizando el software GraphPad Prism.

- 5 Aunque los inventores han descrito numerosas realizaciones de la presente invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y los métodos y/o el uso terapéutico de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la presente invención es para definirse en las reivindicaciones adjuntas más bien que por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de X e Y es independientemente =C(R⁶)-, =N- o =N⁺(→O)-, siempre que X e Y no sean simultáneamente =C(R⁶)-;

el anillo A es fenilo; un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros; en donde el anillo A está sustituido con m casos de R⁷;

cada uno de R¹ y R¹¹ es independientemente hidrógeno, -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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

R¹ y R¹¹ se toman juntos para formar un grupo oxo o con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado en espiro de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R² es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁-₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R³ es un grupo seleccionado entre alquilo C₁-₆, fenilo, 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 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R³ está sustituido con n casos de R⁸;

R⁴ es hidrógeno o alifático C₁-₆ opcionalmente sustituido; o

R⁴ y un caso de R⁷ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁵ es un anillo heterocíclico, saturado o parcialmente insaturado de 8-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R⁵ está sustituido con p casos de R⁹;

R⁶ es -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

cada uno de R⁷, R⁸, R¹⁰, y R¹¹ es independientemente -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

cada caso de R⁹ es independientemente oxo, hidroxialifático C₁-₆, -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

L¹ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C₁-₆, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente reemplazadas por -C(R¹⁰)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-; o

L¹ y un caso de R⁷ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R¹¹; y R⁵ está unido a cualquier posición del anillo formado por L¹ y R⁷;

m es 0-4;

n es 0-4;

p es 0-6;

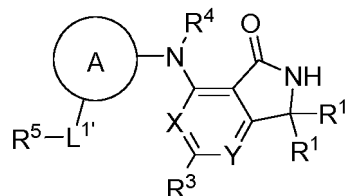
q es 0-4; y

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁-₆, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-

4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

un compuesto de fórmula II:



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de X e Y es independientemente =C(R⁶)-, =N- o =N⁺(→O)-, siempre que X e Y no sean simultáneamente =C(R⁶)-;

el anillo A es fenilo; un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros; en donde el anillo A está sustituido con m casos de R⁷;

cada uno de R¹ y R^{1'} es independientemente hidrógeno, -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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

R¹ y R^{1'} se toman juntos para formar un grupo oxo o con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado en espiro de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R² es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R³ es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, fenilo, 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 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R³ está sustituido con n casos de R⁸;

R⁴ es hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o

R⁴ y un caso de R⁷ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁵ es un grupo seleccionado entre hidrógeno, halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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)S(O)₂R, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R⁵ está sustituido con p casos de R⁹;

R⁶ es -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

cada uno de R⁷, R⁸, R¹⁰, y R¹¹ es independientemente -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

cada caso de R⁹ es independientemente oxo, hidroxialifático C₁₋₆, -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

L¹ es una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C₁₋₆, en donde al menos una unidad de metileno de la cadena está reemplazada por -C(R¹⁰)₂-; y una o dos unidades de metileno adicionales de la cadena se reemplazan opcional e independientemente por -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-; o

L¹ y un caso de R⁷ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno,

oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por L^1 y R^7 ;

m es 0-4;

n es 0-4;

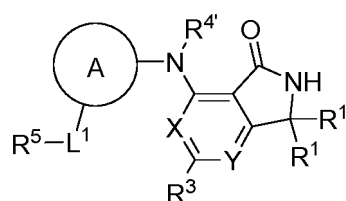
p es 0-6;

q es 0-4; y

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

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o:

un compuesto de fórmula III:



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de X e Y es independientemente $=C(R^6)-$, $=N-$ o $=N^+(\rightarrow O^-)-$, siempre que X e Y no sean simultáneamente $=C(R^6)-$;

el anillo A es fenilo; un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros; en donde el anillo A está sustituido con m casos de R^7 ;

cada uno de R^1 y $R^{1'}$ es independientemente hidrógeno, $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$; o

R^1 y $R^{1'}$ se toman juntos para formar un grupo oxo o con sus átomos intermedios para formar un anillo condensado en espiro de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

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

R^3 es un grupo seleccionado entre alquilo C_{1-6} , fenilo, 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 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R^3 está sustituido con n casos de R^8 ;

R^4 y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R^5 es un grupo seleccionado entre halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R^5 está sustituido con p casos de R^9 ;

R^6 es $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$;

cada uno de R^7 , R^8 , R^{10} , y R^{11} es independientemente $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$;

cada caso de R^9 es independientemente oxo, hidroxialifático C_{1-6} , $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$,

-S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

L¹ es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C₁₋₆, en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente reemplazadas por -C(R¹⁰)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-; o L¹ y un caso de R⁷ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R¹¹; y R⁵ está unido a cualquier posición del anillo formado por L¹ y R⁷;

m es 0-4;

n es 0-4;

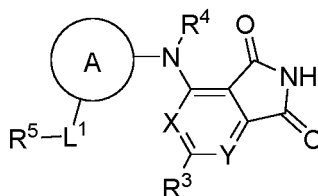
p es 0-6;

q es 0-4; y

cada R es independientemente hidrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, fenilo, un heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o:

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o:

un compuesto de fórmula IV:



IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de X e Y es independientemente =C(R⁶)-, =N- o =N⁺(→O)-, siempre que X e Y no sean simultáneamente =C(R⁶)-;

el anillo A es fenilo; un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; o un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-6 miembros; en donde el anillo A está sustituido con m casos de R⁷;

cada R² es independientemente un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R³ es un grupo seleccionado entre alquilo C₁₋₆, fenilo, 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 seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R³ está sustituido con n casos de R⁸;

R⁴ es hidrógeno o alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o

R⁴ y un caso de R⁷ se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁵ es un grupo seleccionado entre halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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)S(O)₂R, fenilo, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde R⁵ está sustituido con p casos de R⁹;

R⁶ es -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

cada uno de R⁷, R⁸, R¹⁰, y R¹¹ es independientemente -R², halógeno, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -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;

cada caso de R^9 es independientemente oxo, hidroxialifático C_{1-6} , $-R^2$, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OR$, $-SR$, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, $-S(O)R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)N(R)OR$, $-OC(O)R$, $-OC(O)NR_2$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)NR_2$ o $-N(R)S(O)_2R$;

L^1 es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada o insaturada, bivalente C_{1-6} , en donde una o dos unidades de metileno de la cadena están opcional e independientemente reemplazadas por $-C(R^{10})_2-$, $-N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-S-$, $-S(O)-$ o $-S(O)_2-$; o

L^1 y un caso de R^7 se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo aromático o parcialmente insaturado de 5-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre y boro; en donde dicho anillo está sustituido con q casos de R^{11} ; y R^5 está unido a cualquier posición del anillo formado por L^1 y R^7 ;

m es 0-4;

n es 0-4;

p es 0-6;

q es 0-4; y

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

dos grupos R en el mismo nitrógeno se toman junto con sus átomos intermedios para formar un anillo de 4-7 miembros saturado, parcialmente insaturado o heteroarilo que tiene 0-3 heteroátomos, además del nitrógeno, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde (i) el anillo A es fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o pirazol-4-ilo; o:

en donde (ii) el anillo A es piridin-2-ilo.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (i) X es $=C(R^6)-$; e Y es $=N-$; y/o: en donde (ii) R^6 es hidrógeno.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde L^1 es $-CH_2C(O)-$, $-C(O)-$ o un enlace covalente; preferentemente:

en donde (I) L^1 es $-C(O)-$; o:

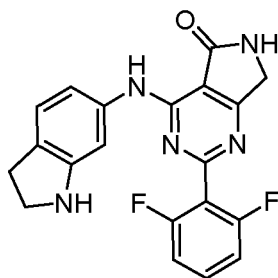
en donde (II) L^1 es un enlace covalente.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (i) R^3 es fenilo, pirrolidinilo o piperidinilo; o:

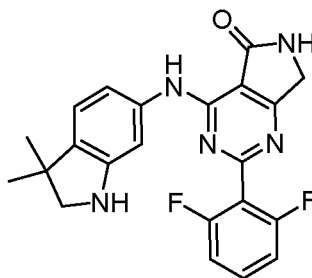
en donde (ii) R^3 es fenilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde n es 2 y al menos un R^8 es flúor.

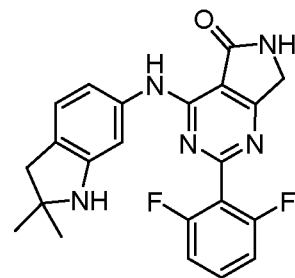
7. Un compuesto seleccionado entre:



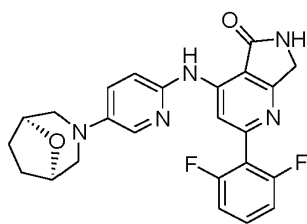
I-1



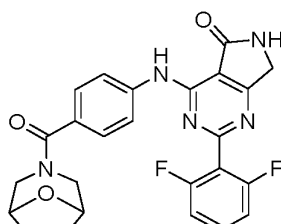
I-2



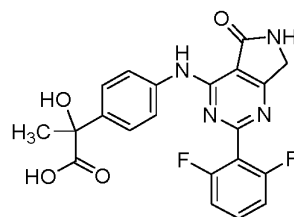
I-3



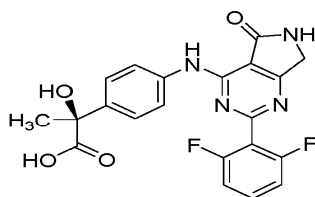
I-4



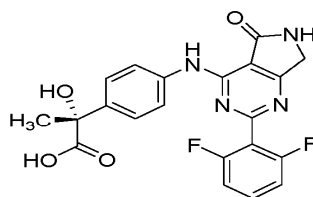
I-5



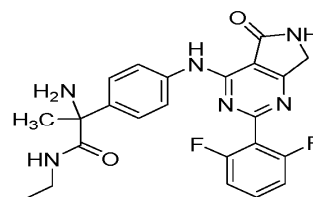
I-6



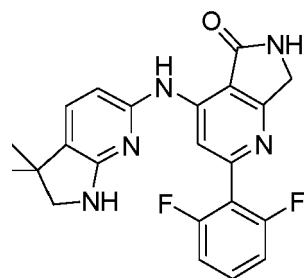
I-7



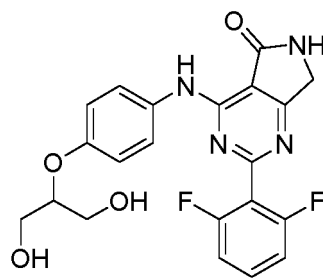
I-8



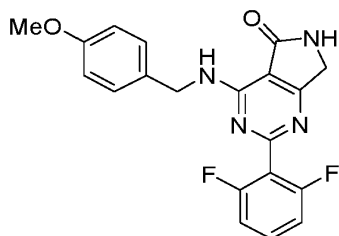
I-9



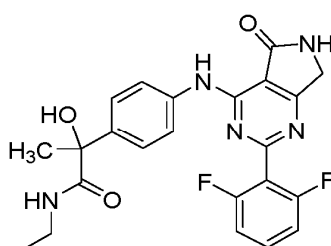
I-10



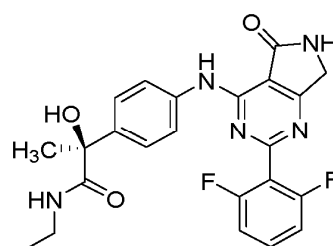
I-12



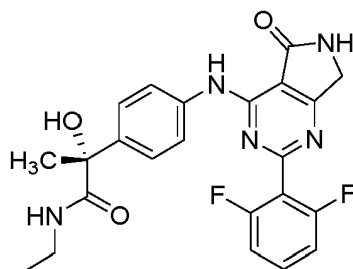
I-13



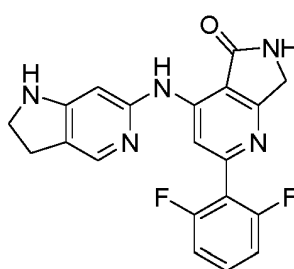
I-14



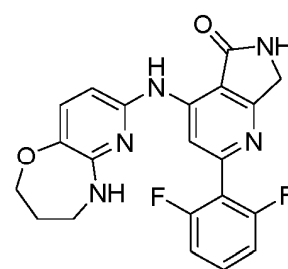
I-15



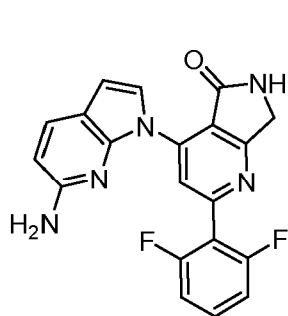
I-16



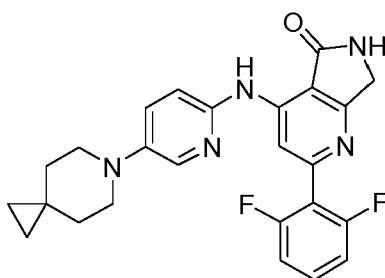
I-17



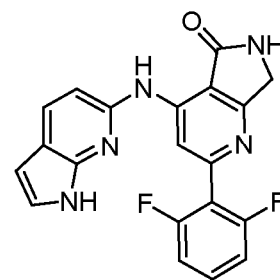
I-18



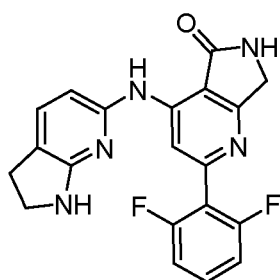
I-19



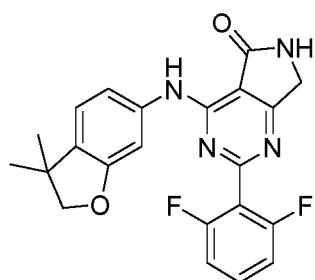
I-20



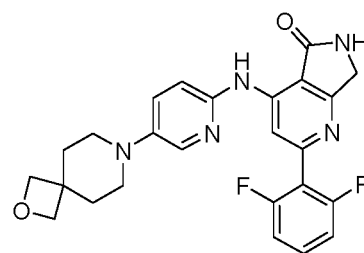
I-21



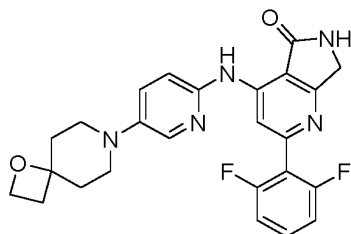
I-22



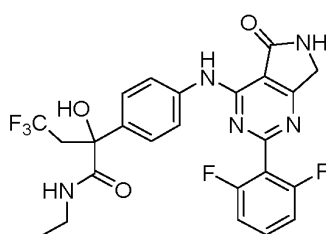
I-23



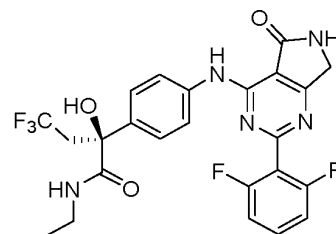
I-24



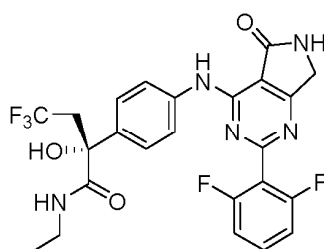
I-25



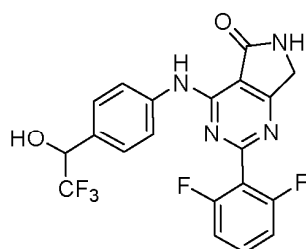
I-26



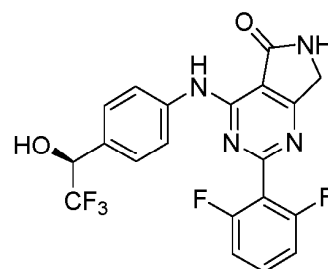
I-27



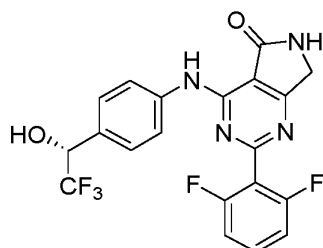
I-28



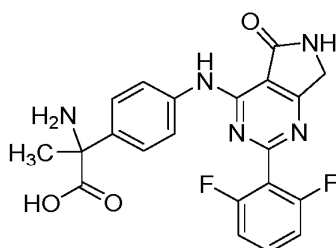
I-29



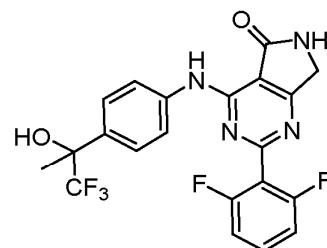
I-30



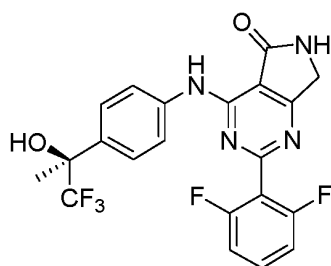
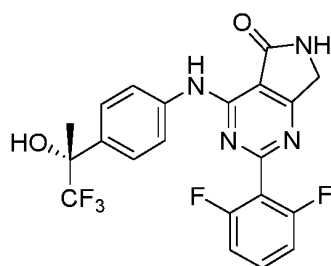
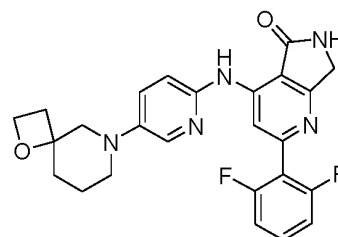
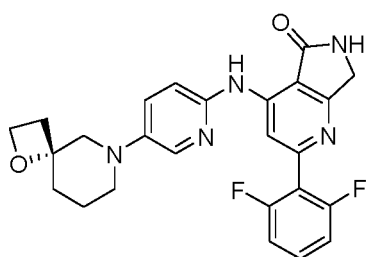
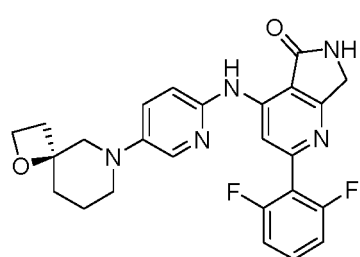
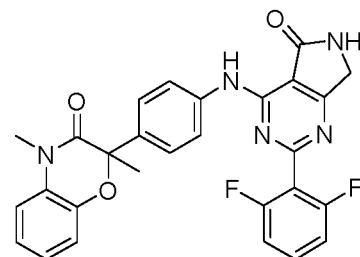
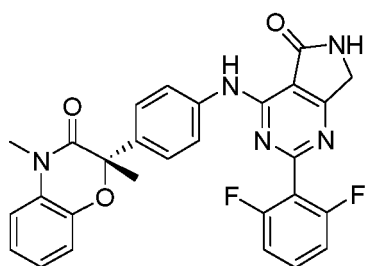
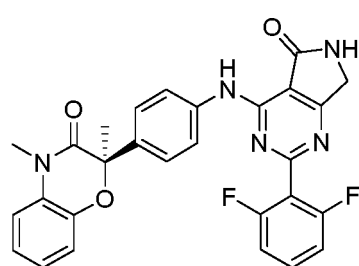
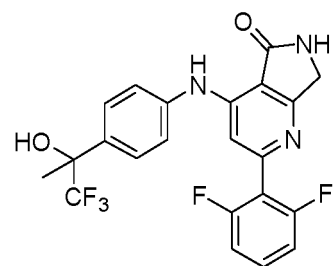
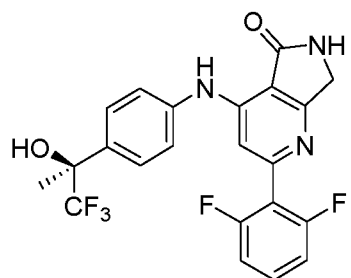
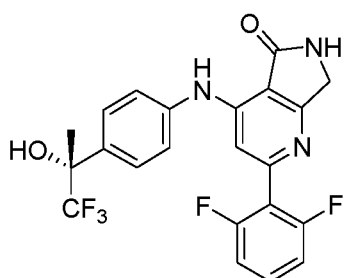
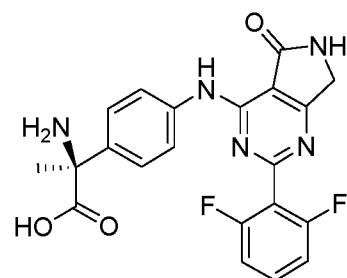
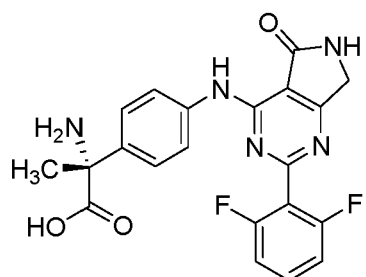
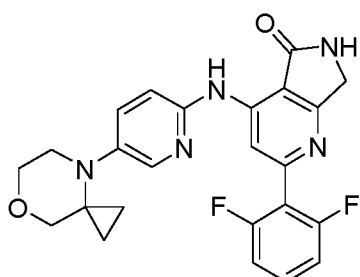
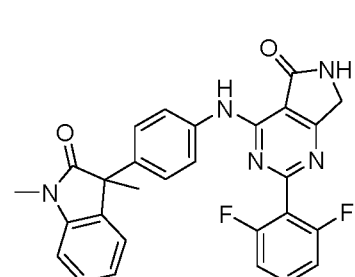
I-31

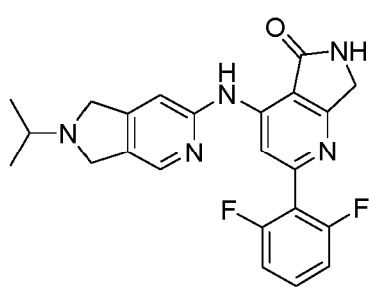
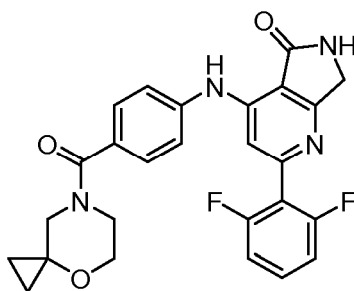
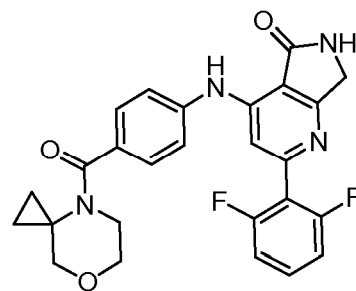
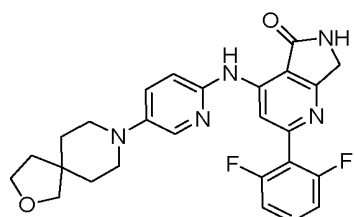
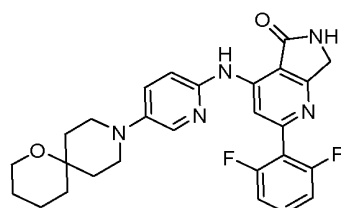
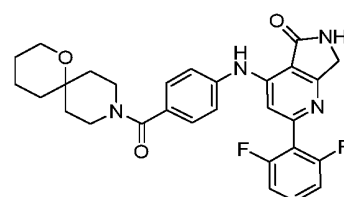
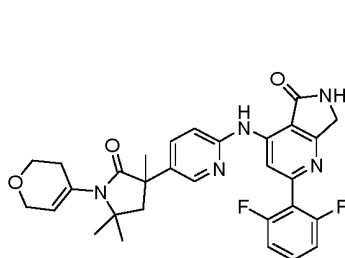
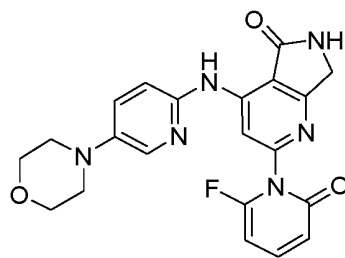
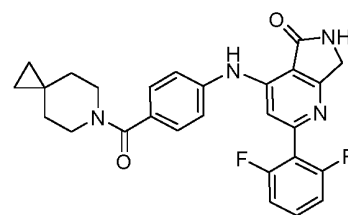
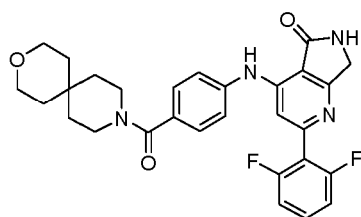
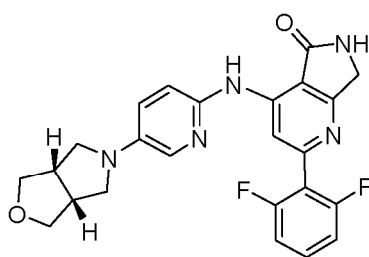
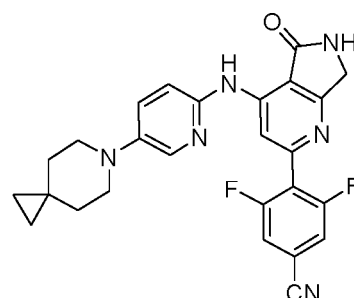
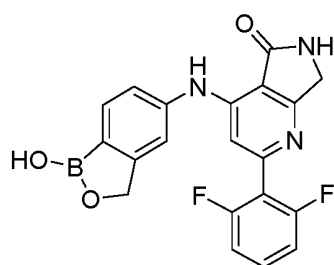
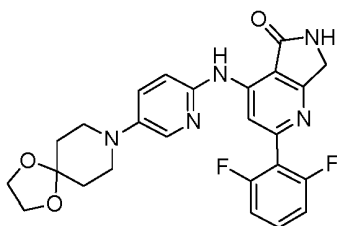
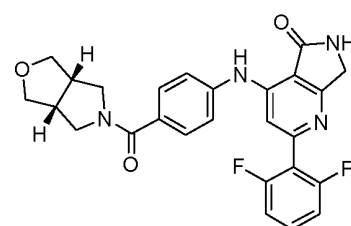


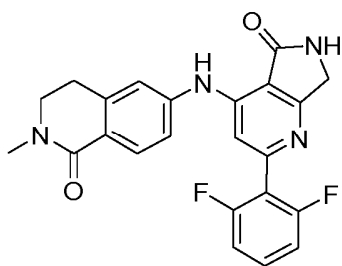
I-32



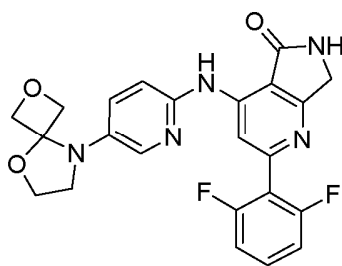
I-33

**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**

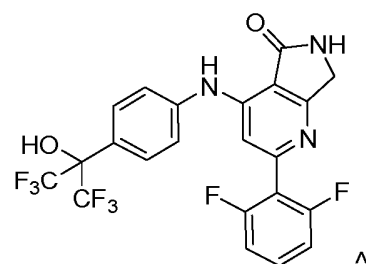
**I-49****I-50****I-51****I-52****I-53****I-54****I-55****I-56****I-57****I-58****I-59****I-60****I-61****I-62****I-63**



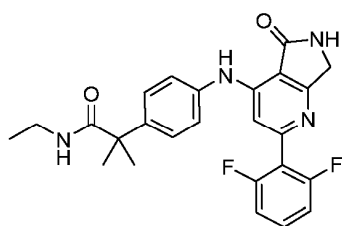
I-64



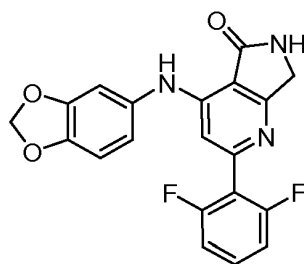
I-65



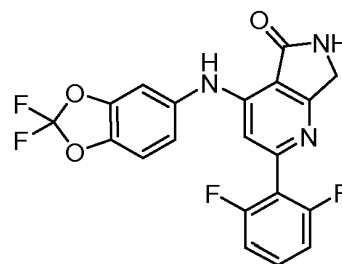
I-66



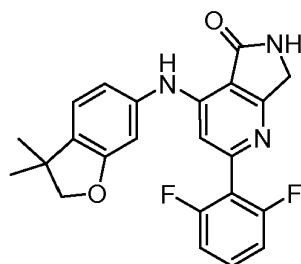
I-67



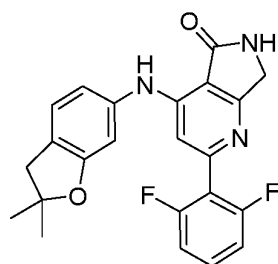
I-68



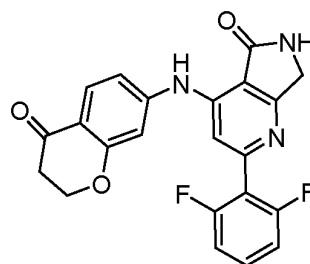
I-69



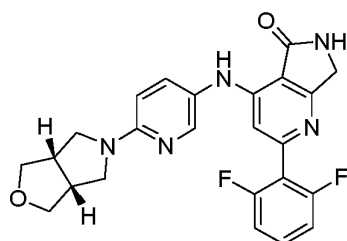
I-70



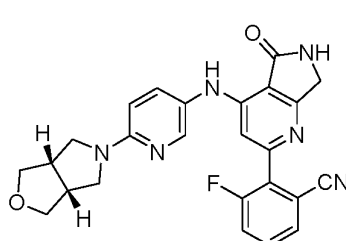
I-71



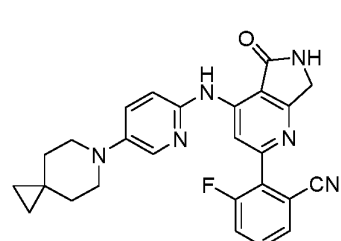
I-72



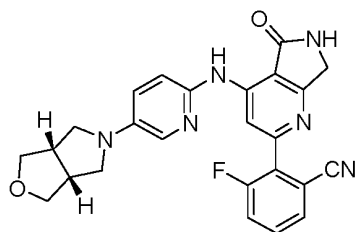
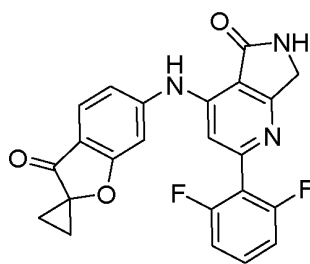
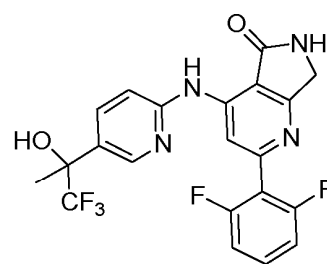
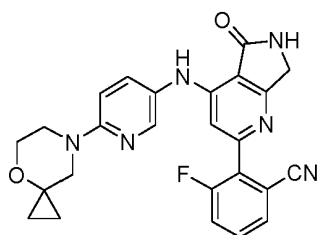
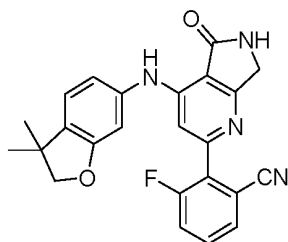
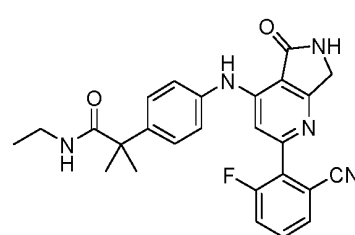
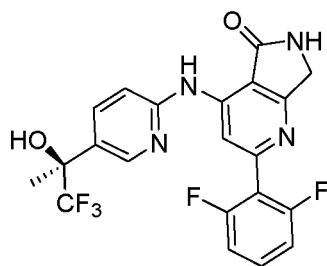
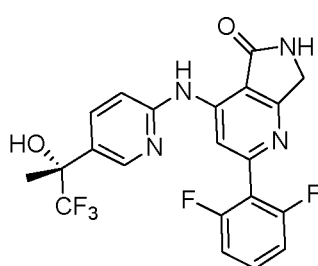
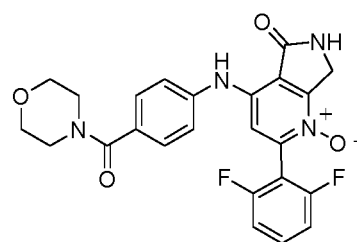
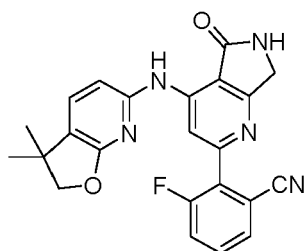
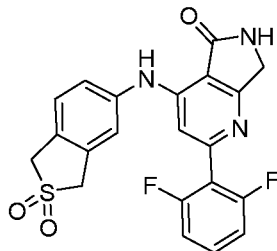
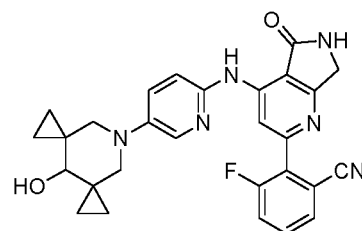
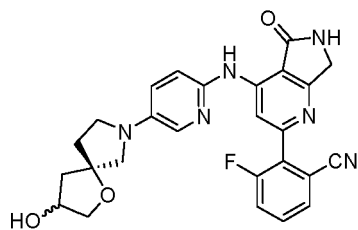
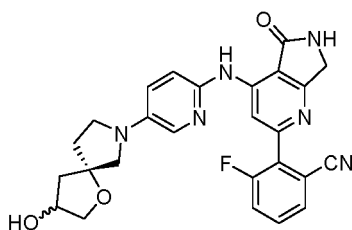
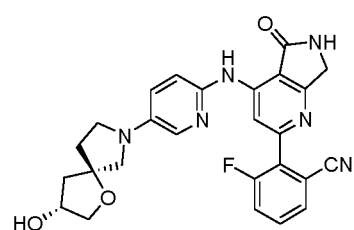
I-73

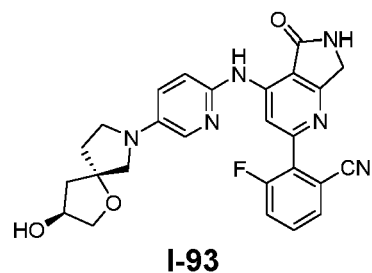
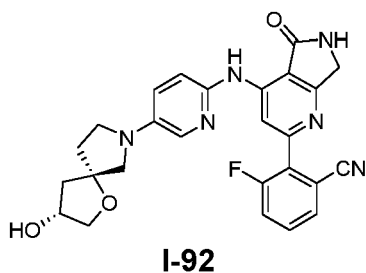
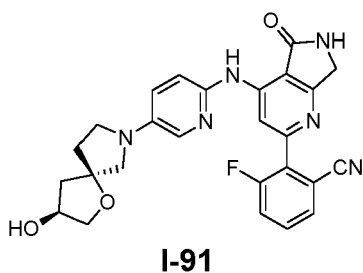


I-74



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**



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 9. Un método para inhibir TYK2 en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra con el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. Una composición farmacéutica de la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección mediados por TYK2.
- 15 11. La composición para su uso de la reivindicación 10, 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 al trasplante.
- 20 12. La composición para su uso de la reivindicación 11, en donde el trastorno es un trastorno autoinmunitario; preferentemente:
- en donde (I) el trastorno autoinmunitario se selecciona de diabetes tipo 1, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal; o:
- 25 en donde (II) el trastorno es un trastorno inflamatorio; más preferentemente en donde el trastorno inflamatorio se selecciona de artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enfermedad inflamatoria intestinal.
- 30 13. La composición para su uso de la reivindicación 11, en donde el trastorno es un trastorno proliferativo; preferentemente:
- en donde (I) el trastorno proliferativo es un cáncer hematológico; o:
- en donde (II) el trastorno proliferativo es una leucemia; además preferentemente en donde la leucemia es una leucemia de células T; más preferentemente en donde la leucemia de células T es leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL); o:
- 35 en donde (III) el trastorno proliferativo está asociado a una o más mutaciones activadoras en TYK2.
14. La composición para su uso de la reivindicación 11, en donde (i) el trastorno está asociado al trasplante; preferentemente en donde el trastorno es rechazo de trasplante o enfermedad de injerto contra hospedador; o:
- 40 en donde (ii) el trastorno es un trastorno endocrino; preferentemente en donde el trastorno endocrino es síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Crouzon o diabetes tipo 1; o:
- en donde (iii) el trastorno es un trastorno neurológico; preferentemente en donde el trastorno neurológico es la enfermedad de Alzheimer.
- 45 15. La composición para su uso de la reivindicación 10, en donde el trastorno está asociado a interferón tipo I, IL-10, señalización de IL-12 o de IL-23.