

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 985**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/US2013/076995**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100620**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13824239 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2935248**

54 Título: **Compuestos y métodos para modulación de quinasa, e indicaciones de los mismos**

30 Prioridad:

21.12.2012 US 201261745409 P
14.03.2013 US 201361784928 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2018

73 Titular/es:

PLEXXIKON INC. (100.0%)
91 Bolivar Drive, Suite A
Berkeley, CA 94710, US

72 Inventor/es:

WU, GUOXIAN;
CHAN, KATRINA;
EWING, TODD;
IBRAHIM, PRABHA N.;
LIN, JACK;
NESPI, MARIKA;
SPEVAK, WAYNE y
ZHANG, YING

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 664 985 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

Compuestos y métodos para modulación de quinasa, e indicaciones de los mismos

Campo

5 La presente divulgación se refiere a proteína quinasa y compuestos que modulan selectivamente quinasa, y usos de los mismos. Las realizaciones particulares contemplan indicaciones de enfermedad que son susceptibles al tratamiento por modulación de actividad quinasa por los compuestos de la presente divulgación.

Antecedentes

10 Proteína tirosina quinasa receptoras (RPTK) regulan cascadas de transducción de señal claves que controlan el crecimiento y la proliferación celular de control. El receptor del factor de células madre (SCF) c-kit es una RPTK transmembrana de tipo III que incluye cinco dominios de inmunoglobulina (IG) extracelulares, un único dominio transmembrana, y un dominio de quinasa citoplasmática dividido separado por un segmento de inserto de quinasa. C-kit desempeña un papel importante en el desarrollo de melanocitos, mastocitos, células germinales y hematopoyéticas.

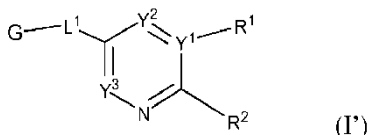
15 El factor de células madre (SCF) es una proteína codificada por el locus S1 y también se ha denominado ligando de kit (KL) y factor de crecimiento de mastocitos (MGF), basándose en las propiedades biológicas usadas para identificarla (revisado en Tsujimura, *Pathol Int* 1996, 46:933-938; Loveland, et al., *J. Endocrinol* 1997, 153:337-344; Vliagoftis, et al., *Clin Immunol* 1997, 100:435-440; Broudy, *Blood* 1997, 90:1345-1364; Pignon, *Hematol Cell Ther* 1997, 39:114-116; y Lyman, et al., *Blood* 1998, 91:1101-1134.). En el presente documento se usa la abreviatura SCF para hacer referencia al ligando para la c-Kit RTK (receptor tirosina quinasa).

20 SCF se sintetiza como una proteína transmembrana con un peso molecular de 220 o 248 Dalton, dependiendo del corte y empalme alternativo del ARNm para codificar el exón 6. La proteína mayor puede escindirse proteolíticamente para formar una proteína soluble, glucosilada, que se dimeriza de forma no covalente. Las formas tanto solubles como unidas a membrana de SCF pueden unirse con y activar c-Kit. Por ejemplo, en la piel, SCF se expresa predominantemente por fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, que modulan la actividad de melanocitos y mastocitos que expresan c-Kit. En el hueso, las células del estroma de la médula ósea expresan SCF y regulan la hematopoyesis de células madre que expresan c-Kit. En el tracto gastrointestinal, las células epiteliales intestinales expresan SCF y afectan a las células intersticiales de Cajal y linfocitos intraepiteliales. En el testículo, las células de sertoli y células de granulosa expresan SCF que regula la espermatogénesis por interacción con c-Kit en células germinales.

30 La expresión aberrante y/o activación de c-Kit y/o una forma o formas mutantes de c-kit se ha implicado en una diversidad de estados patológicos (Roskoski, 2005, *Biochemical and Biophysical Research Comm.* 338: 1307-1315). Por ejemplo, las pruebas de una contribución de c-Kit a la patología neoplásica incluyen su asociación con leucemias y tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer testicular y algunos cánceres del tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. Además, c-Kit se ha implicado en el desempeño de un papel en la carcinogénesis de los sarcomas del tracto genital femenino de origen neuroectodérmico y neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis. Se descubrió que los mastocitos están implicados en la modificación del microambiente tumoral y la potenciación del crecimiento tumoral (Yang et al., *J Clin Invest.* 2003, 112:1851-1861; Viskochil, *J Clin Invest.* 2003, 112:1791-1793). En consecuencia, existe la necesidad en la técnica de compuestos y compuestos para el uso en métodos de los mismos para la modulación de proteína quinasa receptoras. La presente divulgación cumple esta y otras necesidades.

Compendio

En un aspecto, se describe en el presente documento un compuesto de fórmula (I'):



45 o una sal, un solvato, un tautómero, un isómero farmacéuticamente aceptable, o un análogo deuterado de los mismos, en los que:

(i) R¹ y R² se toman juntos para formar un anillo fusionado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos que tiene 0-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de N, O o S, en el que uno o dos átomos de carbono de anillo se reemplazan opcionalmente por -C(=O)-; o

50 (ii) R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciclopropilo o un único par de electrones y R² es -NH-L²-R⁶, en el que R⁶ es H, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente arilo-alquilo C₁₋₄ sustituido,

5 opcionalmente heteroarilo sustituido, opcionalmente heteroarilo-alquilo C₁₋₄ sustituido, opcionalmente heterocicloalquilo sustituido, opcionalmente alquilo C₁₋₆ sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilo-alquilo C₁₋₄ sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido u opcionalmente heterociclilo-alquilo C₁₋₄ sustituido; y en el que L² se selecciona de un enlace, -C(O)-, -C(O)N(R^f)-, -SO₂N(R^f)-, -SO₂-C(O)O-, -C(=NR^f)N(R^f)-, en el que cada R^f es de forma independiente H o alquilo C₁₋₄;

G es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o más átomos de nitrógeno como miembros de anillo, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente fusionado con un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S;

10 L¹ se selecciona de -CH(OH)-, -C(O)NR⁵-, -NR⁵C(O)-, -CH₂N(R⁵)-, -SO₂N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)SO₂-, -N(R⁵)CH₂-, -Oalquilenoc₁₋₄-, -alquilenoc₁₋₄O-, -C(O)-, -NR⁵C(O)-, -SO₂-, -SON(R⁵)-, -N(R⁵)SO₂N(R⁵)- o -S(O)-, en los que cada R⁵ es de forma independiente H o alquilo C₁₋₄;

Y¹ es N o C;

Y² es N u opcionalmente = C - sustituido; y

15 Y³ es N o CH; a condición de que Y¹, Y² e Y³ no sean simultáneamente N.

En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición. La composición incluye un compuesto de fórmula (IVa-2) como se describe en el presente documento, o un compuesto como se indica en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento, o una sal, un solvato, un tautómero o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La divulgación también proporciona una composición, que incluye un compuesto como se enumera en las reivindicaciones y se describe en el presente documento, un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y otro agente terapéutico.

En otro aspecto, se describe en el presente documento un método para preparar un compuesto de fórmula (IV), (V') y cualquiera de las fórmulas subgenéricas.

25 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para modular una proteína quinasa. El compuesto para uso en un método incluye administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de fórmula (IVa-2) como se describe en el presente documento, o un compuesto como se indica en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento, o una sal, un solvato, un tautómero o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la proteína quinasa es una proteína quinasa c-kit o una proteína quinasa c-kit mutante.

30 En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de enfermedades o afecciones mediadas por una proteína quinasa. El compuesto para uso en un método incluye administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IVa-2), o un compuesto como se indica en cualquiera de las reivindicaciones y se describe en el presente documento, o una sal, un solvato, un tautómero o un isómero de los mismos farmacéuticamente aceptable, o una composición que comprende un compuesto de fórmula (IVa-2) descrito en el presente documento, o un compuesto como se enumera en cualquiera de las reivindicaciones o se describe en el presente documento, o una sal, un solvato, un tautómero o un isómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada

40 I. Definiciones

Como se usan en el presente documento se aplican las siguientes definiciones a no ser que se indique claramente otra cosa:

Se indica aquí que como se usan en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares «un», «una», «el» y «la» incluyen referencia plural a no ser que el contexto claramente dicte otra cosa.

45 "Halógeno" o "halo" se refiere a todos los halógenos, es decir, cloro (Cl), fluoro (F), bromo (Br) o yodo (I).

"Hidroxilo" o "hidroxí" se refiere al grupo -OH.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

Se entiende que "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

50 El término "alquilo", por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a no ser que se indique de otro modo, un hidrocarburo de cadena sencilla o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designados (es decir C₁₋₆ significa de uno a seis carbonos). Los grupos alquilo representativos incluyen grupos alquilo de cadena sencilla y

ramificada que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos adicionales incluyen grupos alquilo de cadena sencilla y ramificada que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, but-2-enilo (por ejemplo $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), cis-2-buten-1-ilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Para cada una de las definiciones del presente documento (por ejemplo, alquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, alquileo, haloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo), cuando no se incluye un prefijo para indicar el número de átomos de carbono en una parte de alquilo, el resto de alquilo o parte del mismo tendrá 12 o menos átomos de carbono u 8 o menos átomos de carbono de cadena principal o 6 o menos átomos de carbono de cadena principal. Por ejemplo, alquilo C_{1-6} se refiere a un hidrocarburo sencillo o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono e incluye, pero sin limitación, alquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-4} , alquilo C_{2-6} , alquilo C_{2-4} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{2-8} , alquilo C_{1-7} , alquilo C_{2-7} y alquilo C_{3-6} . "Alquilo fluoro sustituido" indica un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de fluro, tales como perfluoroalquilo, donde preferentemente el alquilo inferior se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de fluro, también 1, 2 o 3 átomos de fluro. Aunque se entiende que se unen sustituciones en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, cuando el alquilo opcionalmente sustituido es un grupo R de un resto tal como -OR (por ejemplo alcoxi), -SR (por ejemplo tioalquilo), -NHR (por ejemplo alquilamino), -C(O)NHR, y similares, la sustitución del grupo R de alquilo es tal que la sustitución del carbono de alquilo unido con cualquier O, S o N del resto (excepto cuando N es un átomo de anillo de heteroarilo) excluye sustituyentes que darían como resultado cualquier O, S o N del sustituyente (excepto cuando N es un átomo de anillo de heteroarilo) que está unido con el carbono de alquilo unido a cualquier O, S o N del resto. Como se usa en el presente documento, se entiende que "alquilo C_{1-6} deuterado" incluye grupos alquilo C_{1-6} parcialmente deuterados o perdeuterados. Los ejemplos no limitantes incluyen $-\text{CD}_3$, CD_3CH_2- , CD_3CD_2- , $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CD}(\text{CH}_3)_2$, y similares.

El término "alquileo" por sí solo o como parte de otro sustituyente significa un resto de hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado derivado de un alcano que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo. Por ejemplo, (es decir, C_{1-6} significa de uno a seis carbonos; se entiende que alquileo C_{1-6} incluye metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares). alquileo C_{1-4} incluye metileno $-\text{CH}_2-$, etileno $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, propileno $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e isopropileno $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos que tengan 10 o menos, 8 o menos o 6 o menos átomos de carbono en la presente divulgación. Cuando no se incluye un prefijo para indicar el número de átomos de carbono en una parte de alquileo, el resto de alquileo o parte del mismo tendrá 12 o menos átomos de carbono de cadena principal u 8 o menos átomos de carbono de cadena principal, 6 o menos átomos de carbono de cadena principal o 4 o menos átomos de carbono de cadena principal.

El término "alqueno" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo y que contiene al menos un doble enlace. Por ejemplo, se entiende que alqueno (C_{2-6}) incluye etenilo, propenilo, $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2-$, butadienilo por ejemplo 2-(butadienilo), pentadienilo por ejemplo 2,4-pentadienilo y 3-(1,4-pentadienilo), y hexadienilo, y similares, entre otros, y homólogos y estereoisómeros superiores de los mismos. De forma similar, el término "alquino" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o un radical de hidrocarburo monovalente ramificado que contiene al menos un triple enlace y que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo por ejemplo $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})-$, 1-propinilo por ejemplo $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})-$, $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)-$ y $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, entre otros, y homólogos e isómeros superiores de los mismos. Cuando no se incluye un prefijo para indicar el número de átomos de carbono en una parte de alqueno o alquino, el resto de alqueno o alquino o parte del mismo tendrá 12 o menos átomos de carbono de cadena principal, u 8 o menos átomos de carbono de cadena principal, o 6 o menos átomos de carbono de cadena principal o 4 o menos átomos de carbono de cadena principal.

El término "alqueno" se refiere a un radical de hidrocarburo bivalente lineal o un radical de hidrocarburo divalente ramificado que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo y que contiene al menos un doble enlace. Por ejemplo, (es decir, C_{2-6} significa de dos a seis carbonos; se entiende que alqueno C_{2-6} incluye, pero sin limitación, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, y similares). De forma similar, el término "alquino" se refiere a un radical de hidrocarburo bivalente lineal o un radical de hidrocarburo divalente ramificado que contiene al menos un triple enlace y que tiene el número de átomos de carbono indicado en el prefijo. Por ejemplo, (es decir, C_{2-6} significa de dos a seis carbonos; se entiende que alquino C_{2-6} incluye, pero sin limitación, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$, y similares. Cuando no se incluye un prefijo para indicar el número de átomos de carbono en una parte de alqueno o alquino, el resto de alqueno o alquino o parte del mismo tendrá 12 o menos átomos de carbono de cadena principal, u 8 o menos átomos de carbono de cadena principal, o 6 o menos átomos de carbono de cadena principal o 4 o menos átomos de carbono de cadena principal.

"cicloalquilo" o "carbociclo" por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a sistemas de anillo de carbonos saturados o insaturados, no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen el número de átomos de carbono indicado en el prefijo o, si no está especificado, que tienen 3-10, también 3-8, más preferentemente 3-6, miembros de anillo por anillo, tales como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, adamantilo, y similares, donde uno o dos átomos de carbono de anillo pueden reemplazarse opcionalmente por un carbonilo.

Cicloalquilo se refiere a anillos de hidrocarburo que tienen el número indicado de átomos de anillo (*por ejemplo*, cicloalquilo C₃₋₈ significa de tres a ocho átomos de carbono de anillo). "Cicloalquilo" o "carbociclo" se refiere a un grupo mono-bicíclico o policíclico tal como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc. Cuando se usa en relación con sustituyentes de cicloalquilo, el término "policíclico" se refiere en el presente documento a estructuras cíclicas de alquilo fusionadas y no fusionadas. "Cicloalquilo" o "carbociclo" puede formar un anillo de enlace o un anillo de espiro. El grupo de cicloalquilo puede tener uno o más dobles o triples enlaces.

"Cicloalquileneno" por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un cicloalquilo divalente, donde el cicloalquilo como se ha definido anteriormente que tiene 3-10, también 3-8, más preferentemente 3-6, miembros de anillo por anillo. El cicloalquileneno ejemplar incluye, por ejemplo, 1,2-, 1,3- o 1,4- cis o trans-ciclohexileno, 2-metil-1,4-ciclohexileno, 2,2-dimetil-1,4-ciclohexileno, y similares.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo de -(alquileneno)-cicloalquilo donde alquileneno como se define en el presente documento tiene el número indicado de átomos de carbono o si no se especifica tiene seis o menos, preferentemente cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y cicloalquilo como se define en el presente documento tiene el número de átomos de carbono indicado o si no se especifica tiene 3-10, también 3-8, más preferentemente 3-6, miembros de anillo por anillo. Se entiende que cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁₋₂ tiene de 3 a 8 átomos de carbono de anillo y de 1 a 2 átomos de carbono de cadena de alquileneno. El cicloalquilalquilo ejemplar incluye, por ejemplo, ciclopropilmetileno, ciclobutilmetileno, ciclobutilmetileno, y similares.

"Cicloalquilalquileneno" se refiere a un grupo de -(alquileneno)-cicloalquilo donde alquileneno como se define en el presente documento tiene el número indicado de átomos de carbono o si no se especifica tiene seis o menos, preferentemente cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y cicloalquilo como se define en el presente documento tiene el número de átomos de carbono indicado o si no se especifica tiene 3-10, también 3-8, más preferentemente 3-6, miembros de anillo por anillo. Se entiende que cicloalquilo C₃₋₈-alquileneno C₂₋₄ tiene de 3 a 8 átomos de carbono de anillo y de 2 a 4 átomos de carbono de cadena de alquileneno. El cicloalquilalquileneno incluye, por ejemplo, 2-ciclopropilvinilo, 2-ciclopentilvinilo, y similares.

"Cicloalquilalquiniilo" se refiere a un grupo de -(alquiniileneno)-cicloalquilo donde alquiniileneno como se define en el presente documento tiene el número indicado de átomos de carbono o si no se especifica tiene seis o menos, preferentemente cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y cicloalquilo como se define en el presente documento tiene el número de átomos de carbono indicado o si no se especifica tiene 3-10, también 3-8, más preferentemente 3-6, miembros de anillo por anillo. Se entiende que cicloalquilo C₃₋₈-alquiniilo C₂₋₄ tiene de 3 a 8 átomos de carbono de anillo y de 2 a 4 átomos de carbono de cadena de alquiniileneno. El cicloalquilalquiniilo ejemplar incluye, por ejemplo, 2-ciclopropiletinilo, 2-ciclobutiletinilo, 2-ciclopentiletinilo y similares.

"Cicloalquenenilo" por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillo de carbonos no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen el número de átomos de carbono indicado en el prefijo o, si no está especificado, que tienen 3-10, también 3-8, más preferentemente 3-6, miembros de anillo por anillo, que contiene al menos un doble enlace de carbono-carbono. El cicloalquenenilo ejemplar incluye, por ejemplo, 1-ciclohexenilo, 4-ciclohexenilo, 1-ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo y similares.

"Cicloalquenenileno" por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un cicloalquenenilo divalente, donde el cicloalquenenilo como se ha definido en el presente documento que tiene 3-10, también 3-8, más preferentemente 3-6, miembros de anillo por anillo. El cicloalquenenileno ejemplar incluye, por ejemplo, ciclohexeno-1,4-diilo, 2-metil-ciclohexeno-1,4-diilo, 3-metil-ciclohexeno-1,4-diilo, 3,3-dimetil-ciclohexeno-1,4-diilo, ciclohexeno-1,2-diilo, ciclohexeno-1,3-diilo, y similares.

Se entiende que "haloalquilo" incluye alquilo sustituido por de uno a siete átomos de halógeno. Haloalquilo incluye monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, se entiende que la expresión "haloalquilo C₁₋₆" incluye trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

"Haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo, en el que haloalquilo es como se define en el presente documento, por ejemplo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, difluorometoxi, y similares.

"Alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que alquilo es como se define en el presente documento. "Cicloalcoxi" se refiere a un grupo -O-cicloalquilo, en el que cicloalquilo es como se define en el presente documento. "Alcoxi fluoro sustituido" indica alcoxi en el que el alquilo se sustituye con uno o más átomos de fluoro, donde preferentemente el alcoxi se sustituye con 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de fluoro, también 1, 2 o 3 átomos de fluoro. Aunque se entiende que las sustituciones en alcoxi se unen en cualquier átomo disponible para producir un compuesto estable, la sustitución de alcoxi es tal que O, S o N (excepto cuando N es un átomo de anillo de heteroarilo), no se unen con el carbono de alquilo unido al O de alcoxi. Además, cuando alcoxi se describe como un sustituyente de otro resto, el oxígeno de alcoxi no se une con un átomo de carbono que esté unido a un O, S o N del otro resto (excepto cuando N es un átomo de anillo de heteroarilo), o a un carbono de alqueno o alquino del otro resto.

"Amino" o "amina" indica el grupo-NH₂.

"Alquilamino" se refiere a un grupo -NH-alquilo, en el que alquilo es como se define en el presente documento. Los

grupos alquilamino ejemplares incluyen $\text{CH}_3\text{NH-}$, etilamino, y similares.

"Dialquilamino" se refiere a un grupo $-\text{N}(\text{alquilo})(\text{alquilo})$, en el que cada alquilo es de forma independiente como se define en el presente documento. Los grupos dialquilamino ejemplares incluyen dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, y similares.

5 "Cicloalquilamino" indica el grupo $-\text{NR}^{\text{dd}}\text{R}^{\text{ee}}$, en el que R^{dd} y R^{ee} se combinan con el nitrógeno para formar un anillo de heterocicloalquilo de 5-7 miembros, en el que el heterocicloalquilo puede contener un heteroátomo adicional dentro del anillo, tal como O, N o S, y también puede sustituirse adicionalmente con alquilo. Como alternativa, "cicloalcoxi" se refiere a un grupo $-\text{NH-cicloalquilo}$, en el que cicloalquilo es como se define en el presente documento.

10 "Alquiltio" se refiere a $-\text{S-alquilo}$, en el que alquilo es como se define en el presente documento. Los grupos alquiltio ejemplares incluyen $\text{CH}_3\text{S-}$, etiltio, y similares.

15 "Ariilo" por sí solo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical de hidrocarburo aromático poliinsaturado monocíclico, bicíclico o policíclico que contiene de 6 a 14 átomos de carbono de anillo, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que se fusionan entre sí o se unen de forma covalente. Los ejemplos no limitantes de grupos ariilo no sustituidos incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y 4-bifenilo. Los grupos ariilo ejemplares, tales como fenilo o naftilo, pueden fusionarse opcionalmente con un cicloalquilo de preferentemente 5-7, más preferentemente 5-6, miembros de anillo.

"Arieno" por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un ariilo divalente, en el que el ariilo es como se define en el presente documento. El arieno ejemplar incluye, por ejemplo, fenileno, bifenileno, y similares.

20 "Ariilalquilo" se refiere a $-(\text{alquileo})\text{-ariilo}$ en el que el grupo alquileo es como se define en el presente documento y tiene el número indicado de átomos de carbono o si no se especifica tiene seis o menos átomos de carbono de cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y ariilo es como se define en el presente documento. Los ejemplos de ariilalquilo incluyen bencilo, fenetilo, 1-metilbencilo, y similares.

25 "Ariilalcoxi" se refiere a $-\text{O}(\text{alquileo})\text{-ariilo}$ en el que el grupo alquileo es como se define en el presente documento y tiene el número indicado de átomos de carbono o si no se especifica tiene seis o menos átomos de carbono de cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y ariilo es como se define en el presente documento. Los ejemplos de ariilalcoxi incluyen benciloxi, fenetiloxi, y similares.

"Ariiloxi" se refiere a $-\text{O-ariilo}$, en el que el grupo ariilo es como se define en el presente documento. El ariiloxi ejemplar incluye, por ejemplo, fenoxi.

30 "Ariiltio" se refiere a $-\text{S-ariilo}$, en el que el grupo ariilo es como se define en el presente documento. El ariiltio ejemplar incluye, por ejemplo, feniltio.

35 "Heteroarilo" por sí mismo o como parte de otros sustituyentes se refiere a un radical de anillo aromático monocíclico que contiene 5 o 6 átomos de anillo, o un radical aromático bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos, que contiene uno o más, preferentemente 1-4, más preferentemente 1-3, aún más preferentemente 1-2, heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en O, S y N. También se pretende que heteroarilo incluya S o N, tal como sulfonilo, sulfonilo y N-óxido de un nitrógeno de anillo terciario. Un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión de la estructura de anillo de heteroarilo de modo que se produzca un compuesto estable. Los ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolizínilo, benzo[b]tienilo, quinazolinilo, purinilo, indolilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, oxatiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo, furanilo, benzofurilo, indolilo, triazinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, benzotriazinilo, benzimidazolilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, isobenzofurilo, isoindolilo, indolizínilo, benzotriazinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, imidazopiridinas, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, pteridinilo y tiadiazolilo. "Nitrógeno que contiene heteroarilo" se refiere a heteroarilo en el que cualquiera de los heteroátomos es N. Como se usa en el presente documento, se entiende que "anillo aromático heterocíclico" es un anillo de heteroarilo.

"Heteroarileno" por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un heteroarilo divalente, en el que el heteroarilo es como se define en el presente documento. El heteroarileno ejemplar incluye, por ejemplo, piridina-2,5-diilo, pirimidina-2,5-diilo, piridazina-3,5-diilo, pirazina-2,5-diilo, y similares.

50 "Heteroarilalquilo" se refiere a $-(\text{alquileo})\text{-heteroarilo}$ en el que el grupo alquileo es como se define en el presente documento y tiene el número indicado de átomos de carbono o si no se especifica tiene seis o menos átomos de carbono de cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y heteroarilo es como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de heteroarilalquilo incluyen 2-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 2-tiazoliletilo, y similares.

55 "Heterocíclico", "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a un grupo radical mono o bicíclico no aromático saturado o insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de forma independiente de oxígeno (O), nitrógeno

(N) o azufre (S). Cada heterociclo puede unirse en cualquier carbono o heteroátomo de anillo disponible. Cada heterociclo puede tener uno o más anillos. Cuando están presentes múltiples anillos, pueden fusionarse entre sí o unirse covalentemente. Cada heterociclo contiene típicamente 1, 2, 3, 4 o 5, heteroátomos seleccionados de forma independiente. Preferentemente, estos grupos contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, 0, 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de nitrógeno, 0, 1 o 2 átomos de azufre y 0, 1 o 2 átomos de oxígeno. Más preferentemente, estos grupos contienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, 0-1 átomos de azufre y 0-1 átomos de oxígeno. Los ejemplos no limitantes de grupos heterocíclico incluyen morfolin-3-ona, piperazina-2-ona, piperazina-1-óxido, piridina-2-ona, piperidina, morfolina, piperazinilo, isoxazolina, pirazolona, imidazolona, pirazol-5-ona, pirrolidina-2,5-diona, imidazolidina-2,4-diona, pirrolidina, tetrahydroquinolinilo, decahydroquinolinilo, tetrahydrobenzooxazopirrolidino, dihidrodibenzooxepina y similares.

"Heterociclicileno" por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un heterociclicileno divalente, en el que el heterociclicileno es como se define en el presente documento. El heterociclicileno incluye, por ejemplo, piperazina-1,4-diilo, piperidina-1,4-diilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina-1,4-diilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-diilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3,8-diilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octano-3,8-diilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octano-2,5-diilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano-2,5-diilo, 2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1,4-diilo, 2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1,5-diilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,3-diilo y similares.

"Heterociclicilalquilo" se refiere a -(alquileo)-heterociclicileno, en el que el grupo alquileo es como se define en el presente documento y tiene el número indicado de átomos de carbono o si no se especifica tiene seis o menos átomos de carbono de cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y heterociclicileno es como se define en el presente documento. El heterociclicilalquilo ejemplar incluye, por ejemplo, pirrolidin-1-ilmetilo, 2-piperidinilmetilo, y similares.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo no aromático saturado o insaturado que contiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente, siendo los átomos de anillo restantes C, en los que uno o dos átomos de C pueden reemplazarse opcionalmente por un carbonilo. El heterocicloalquilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o policíclico de 3 a 12, preferentemente de 4 a 10 átomos de anillo, más preferentemente de 5 a 8 átomos de anillo en el que de uno a cinco átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de -N=, -N-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂- y además en el que uno o dos átomos de anillo se reemplazan opcionalmente por un grupo de -C(O)-. El heterocicloalquilo también puede ser un anillo de alquilo heterocíclico fusionado con un cicloalquilo, un arilo o un anillo de heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de grupos de heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, resto de butirrolactama, resto de valerolactama, resto de imidazolidinona, hidantoína, resto de dioxolano, resto de ftalimida, piperidina, resto de 1,4-dioxano, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo-S-óxido, tiomorfolinilo-S,S-óxido, piperazinilo, piranilo, resto de piridina, 3-pirrolinilo, tiopiranilo, resto de pirona, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, quinuclidinilo, y similares. Un grupo de heterocicloalquilo puede unirse con el resto de la molécula mediante un carbono de anillo o un heteroátomo. Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquileo" por sí solo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un heterocicloalquileo divalente, en el que el heterocicloalquileo es como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de heterocicloalquileo incluyen piperidina-1,4-diilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina-1,4-diilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridina-1,5-diilo, 2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1,4-diilo, 2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-1,5-diilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1,3-diil y similares.

"Heterocicloalquilalquilo" se refiere a -(alquileo)-heterocicloalquileo, en el que el grupo alquileo es como se define en el presente documento y tiene el número indicado de átomos de carbono o si no se especifica tiene seis o menos átomos de carbono de cadena principal o cuatro o menos átomos de carbono de cadena principal; y heterocicloalquileo es como se define en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de heterocicloalquilalquileo incluyen 2-piridilmetilo, 2-tiazoliletilo, y similares.

Los sustituyentes para alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterociclicileno, alquileo, alquilenilo o alquilenilo incluyen, pero sin limitación, R', halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR', -SR', -OC(O)R', -OC(S)R', -C(O)R', -C(S)R', -C(O)OR', -C(S)OR', -S(O)R', -S(O)₂R', -C(O)NHR', -C(S)NHR', -C(O)NR'R'', -C(S)NR'R'', -S(O)₂NHR', -S(O)₂NR'R'', -C(NH)NHR', -C(NH)NR'R'', -NHC(O)R', -NHC(S)R', -NR'C(O)R', -NR'C(S)R'', -NHS(O)₂R', -NR'S(O)₂R'', -NHC(O)NHR', -NHC(S)NHR', -NR'C(O)NH₂, -NR'C(S)NH₂, -NR'C(O)NHR'', -NR'C(S)NHR'', -NHC(O)NR'R'', -NHC(S)NR'R'', -NR'C(O)NR'R''', -NR''C(S)NR'R'', -NHS(O)₂NHR', -NR'S(O)₂NH₂, -NR'S(O)₂NHR'', -NHS(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂NR'R''', -NHR' y -NR'R' en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho grupo. R', R'' y R''' cada uno de forma independiente se refiere a grupos hidrógeno, alquilo C₁₋₈, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo, haloalcoxi o tioalcoxi C₁₋₈, o grupos arilo-alquilo C₁₋₄ no sustituidos. Cuando R' y R'' se unen con el mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 3-, 4-, 5-, 6- o 7-miembros. Por ejemplo, se entiende que -NR'R'' incluye 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. R', R'' y R''' pueden sustituirse adicionalmente con R^{a1}, halógeno, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^{a1}, -SR^{a1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(S)R^{a1}, -C(O)R^{a1}, -C(S)R^{a1}, -C(O)OR^{a1}, -C(S)OR^{a1}, -S(O)R^{a1}, -S(O)₂R^{a1}, -C(O)NHR^{a1}, -C(S)NHR^{a1}, -C(O)NR^{a1}R^{a2}, -C(S)NR^{a1}R^{a2}, -S(O)₂NHR^{a1}, -S(O)₂NR^{a1}R^{a2}, -C(NH)NHR^{a1}, -C(NH)NR^{a1}R^{a2}, -NHC(O)R^{a1}, -NHC(S)R^{a1}, -NR^{a2}C(O)R^{a1}, -NR^{a1}C(S)R^{a2}, -NHS(O)₂R^{a1}, -NR^{a1}S(O)₂R^{a2},

$-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{\text{a}1}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{a}2}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\text{a}2}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{a}3}$, $-\text{NR}^{\text{a}3}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{a}2}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{a}3}$, $-\text{NHR}^{\text{a}1}$ y $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$ en un número que varía de cero a $(2n+1)$, donde n es el número total de átomos de carbono en dicho grupo. $\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{a}2}$ y $\text{R}^{\text{a}3}$ cada uno de forma independiente se refiere a grupos hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alcoxi C_{1-8} , haloalquilo, haloalcoxi o tioalcoxi C_{1-8} , o grupos arilo-alquilo C_{1-4} no sustituidos. $\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{a}2}$ y $\text{R}^{\text{a}3}$ pueden sustituirse adicionalmente con $\text{R}^{\text{b}1}$, halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{\text{b}1}$, $-\text{SR}^{\text{b}1}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{\text{b}1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{b}1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}1}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{b}1}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{b}1}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\text{b}1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{b}1}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^{\text{b}1}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{\text{b}1}$, $-\text{NR}^{\text{b}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$, $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{b}2}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$, $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{\text{b}1}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{\text{b}1}$, $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{b}2}$, $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\text{b}2}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$, $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}2}\text{R}^{\text{b}3}$, $-\text{NR}^{\text{b}3}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{b}1}$, $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{b}2}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$, $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{b}2}\text{R}^{\text{b}3}$, $-\text{NHR}^{\text{b}1}$ y $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ en un número que varía de cero a $(2p+1)$, donde p es el número total de átomos de carbono en dicho grupo. $\text{R}^{\text{b}1}$, $\text{R}^{\text{b}2}$ y $\text{R}^{\text{b}3}$ cada uno de forma independiente se refiere a grupos hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alcoxi C_{1-8} , haloalquilo, haloalcoxi o tioalcoxi C_{1-8} , o grupos arilo-alquilo C_{1-4} no sustituidos.

Los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan en general de: R' , halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}'$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{S})\text{R}'$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}''$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}'$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NHR}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{S})\text{NHR}''$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{S})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}'$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}''$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{N}_3$, perfluoro(C_{1-4})alcoxi, y perfluoro(C_{1-4})alquilo, en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en el que R' , R'' y R''' se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilalquilo, alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo-alquilo C_{1-4} , y ariloxi-alquilo C_{1-4} . Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes de arilo anteriores unidos a un átomo de anillo por una unión de alqueno de 1-4 átomos de carbono. R' , R'' y R''' pueden sustituirse adicionalmente con $\text{R}^{\text{a}1}$, halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^{\text{a}1}$, $-\text{SR}^{\text{a}1}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{a}1}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{a}1}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\text{a}1}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{a}1}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^{\text{a}1}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{\text{a}1}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{a}2}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{\text{a}2}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{a}3}$, $-\text{NR}^{\text{a}3}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{\text{a}2}$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{a}3}$, $-\text{NHR}^{\text{a}1}$, $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$, $-\text{N}_3$, perfluoro(C_{1-4})alcoxi, y perfluoro(C_{1-4})alquilo, en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en el que $\text{R}^{\text{a}1}$, $\text{R}^{\text{a}2}$ y $\text{R}^{\text{a}3}$ se seleccionan cada uno de forma independiente de hidrógeno, haloalquilo, haloalcoxi, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilalquilo, alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo-alquilo C_{1-4} o ariloxi-alquilo C_{1-4} . Otros sustituyentes adecuados incluyen cada uno de los sustituyentes de arilo anteriores unidos a un átomo de anillo por una unión de alqueno de 1-4 átomos de carbono.

Cuando están presentes dos sustituyentes en átomos adyacentes de un arilo sustituido o un anillo de heteroarilo sustituido, dichos sustituyentes pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{U}-$, en la que T y U se seleccionan de forma independiente $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$ o un enlace sencillo, y q es un número entero de 0 a 2. Como alternativa, cuando están presentes dos sustituyentes en átomos adyacentes de un arilo sustituido o un anillo de heteroarilo sustituido, dichos sustituyentes pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$, en la que A y B son de forma independiente $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ o un enlace sencillo, y r es un número entero de 1 a 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente con un doble enlace. Como alternativa, cuando están presentes dos sustituyentes en átomos adyacentes de un arilo sustituido o un anillo de heteroarilo sustituido, dichos sustituyentes pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $(\text{CH}_2)_s-\text{X}-(\text{CH}_2)_t-$, en la que s y t son de forma independiente números enteros de 0 a 3 y X es $-\text{O}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$. El sustituyente R' en $-\text{NR}'-$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ se selecciona de hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido.

"Grupo protector" se refiere a un agrupamiento de átomos que cuando se une a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o evita esa reactividad. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en T.W. Greene y P.G. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, (Wiley, 4ª ed. 2006), Beaucage e Iyer, Tetrahedron 48:2223-2311 (1992), y Harrison y Harrison et al., COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996). Los grupos protectores de amino incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), trimetil sililo (TMS), 2-trimetilsililo-etanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC), tri-isopropilsililo (TIPS), fenilsulfonilo y similares (véase también, Boyle, A. L. (Editor), carbamatos, amidas, derivados de N-sulfonilo, grupos de fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, en la que R es, por ejemplo, metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo,

feniletilo, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2-$, y similares, grupos de la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, en la que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares, grupos de la fórmula $-\text{SO}_2\text{R}''$, en la que R'' es, por ejemplo, toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo, 2,3,6-trimetil-4-metoxifenilo, y similares, y grupos que contienen silanilo, tales como 2-trimetilsililetoximetilo, t-butildimetilsililo, triisopropilsililo, y similares, CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, Nueva York, Volumen 1, 2000).

"Opcional" u "opcionalmente" como se usa a lo largo de la memoria descriptiva significa que el acontecimiento o la circunstancia posteriormente descrita puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce el acontecimiento o la circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, la expresión "el grupo aromático se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes de alquilo" significa que el alquilo puede estar, pero no es necesario que esté, presente y la descripción incluye situaciones en las que el grupo aromático se sustituye con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo aromático no se sustituye con el grupo alquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "composición" se refiere a una formulación adecuada para administración a un sujeto animal pretendido para fines terapéuticos que contiene al menos un compuesto farmacéuticamente activo y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que el material indicado no tiene propiedades que provocarían que un practicante médico razonablemente prudente evitara la administración del material a un paciente, teniendo en consideración la enfermedad o afecciones para tratar y la vía de administración respectiva. Por ejemplo, se requiere habitualmente que dicho material sea esencialmente estéril, por ejemplo, para inyectables.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es aceptable para administración a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen seguridad aceptable para mamíferos para un régimen de dosificación dado). Dichas sales pueden obtenerse de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, dependiendo de los sustituyentes particulares hallados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente ácidas, sales de adición de bases pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien pura o en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, mangánica, manganosa, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyendo aminas sustituidas, aminas cíclicas, aminas de origen natural y similares, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N, N'- dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, meglumina (N-metil-glucamina) y similares. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente básicas, sales de adición de ácidos pueden obtenerse poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien puro o en un disolvente inerte adecuado. Las sales derivadas de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácido acético, trifluoroacético, propiónico, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucólico, glucónico, glucurónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, naftalenosulfónico, nicotínico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, yodhídrico, carbónico, tartárico, p-toluenosulfónico, pirúvico, aspártico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, embónico (pamoico), etanosulfónico, bencenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, esteárico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, hidroxibutírico, galactárico y galacturónico y similares.

También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galacturónicos y similares (véase, por ejemplo, Berge, S. M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19). Determinados compuestos específicos de la presente divulgación contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o ácidos.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto parental de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas de sales en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma parental del compuesto para los fines de la presente divulgación.

En el presente contexto, la expresión "terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" indica que un compuesto o una cantidad del compuesto cuando se administra es suficiente o eficaz para prevenir, aliviar o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad, un trastorno o una afección médica que se trata y/o para prolongar la supervivencia del sujeto que se trata. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del compuesto, la enfermedad, el trastorno o la afección y su gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero para tratar. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 g/kg de peso corporal del sujeto. En algunas realizaciones, una dosis diaria varía de aproximadamente 0,10 a 10,0 mg/kg de

- peso corporal, de aproximadamente 1,0 a 3,0 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 3 a 10 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 3 a 150 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 3 a 100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 10 a 100 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 10 a 150 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 150 a 1000 mg/kg de peso corporal. La dosificación puede administrarse convenientemente, por ejemplo, en dosis dividida de hasta cuatro veces al día o en forma de liberación sostenida.
- 5 La referencia a restos de aminoácidos particulares en polipéptido c-kit humano se define por la numeración correspondiente a la secuencia de Kit en GenBank NP_000213 (SEQ ID NO: 1). La referencia a posiciones de nucleótidos particulares en una secuencia de nucleótidos que codifica todo o una parte de c-kit se define por la numeración correspondiente a la secuencia proporcionada en GenBank NM_000222 (SEQ ID NO: 2).
- 10 Las expresiones "kit", "c-kit" y "c-Kit" significan una quinasa enzimáticamente activa que contiene una parte con más de 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos con restos de aminoácidos que incluyen el sitio de unión a ATP de c-kit de longitud completa (por ejemplo, c-kit humano, por ejemplo, la secuencia NP_000213, SEQ ID NO: 1), para un alineamiento máximo sobre un segmento de longitud igual; o que contiene una parte con más de 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos con al menos 200 aminoácidos contiguos de c-kit nativo y conserva la actividad quinasa. Preferentemente la identidad de secuencia es al menos 95, 97, 98, 99 o incluso 100 %.
- 15 Preferentemente el nivel especificado de identidad de secuencia es sobre una secuencia de al menos 100-500, al menos 200-400 o al menos 300 restos de aminoácidos contiguos de longitud. A no ser que se indique lo contrario, la expresión incluye referencia a c-kit de tipo silvestre, variantes alélicas y formas mutadas (por ejemplo, que tienen mutaciones de activación).
- 20 En el presente contexto, las expresiones "sinérgicamente eficaz" o "efecto sinérgico" indican que dos o más compuestos que son terapéuticamente eficaces, cuando se usan en combinación, proporcionan efectos terapéuticos mejorados mayores que el efecto aditivo que se esperaría basándose en el efecto de cada compuesto usado por sí solo.
- 25 Por "ensayar" se entiende la creación de condiciones experimentales y la reunión de datos con respecto a un resultado particular de la exposición a condiciones experimentales específicas. Por ejemplo, las enzimas pueden ensayarse basándose en su capacidad para actuar sobre un sustrato detectable. Un compuesto puede ensayarse basándose en su capacidad para unirse con una molécula o moléculas diana particulares.
- 30 Como se usa en el presente documento, los términos "ligando" y "modulador" se usan de forma equivalente para hacer referencia a un compuesto que cambia (es decir, aumenta o reduce) la actividad de una biomolécula diana, por ejemplo, una enzima tal como quinasa. En general un ligando o modulador serán una molécula pequeña, en la que "molécula pequeña" se refiere a un compuesto con un peso molecular de 1500 Dalton o menos, o preferentemente 1000 Dalton o menos, 800 Dalton o menos, o 600 Dalton o menos. Por lo tanto, un "ligando mejorado" es uno que posee mejores propiedades farmacológicas y/o farmacocinéticas que un compuesto de referencia, donde "mejor" puede ser definida por un experto en la materia relevante para un sistema biológico o uso terapéutico particular.
- 35 La expresión "se une" en relación con la interacción entre una diana y un compuesto de unión potencial indica que el compuesto de unión potencial se asocia con la diana hasta un grado estadísticamente significativo en comparación con la asociación con proteínas en general (es decir, unión no específica). Por lo tanto, la expresión "compuesto de unión" se refiere a un compuesto que tiene una asociación estadísticamente significativa con una molécula diana. Preferentemente un compuesto de unión interacciona con una diana específica con una constante de disociación (K_D) de 1 mM o menos, 1 μ M o menos, 100 nM o menos, 10 nM o menos, o 1 nM o menos.
- 40 En el contexto de compuestos que se unen con una diana, las expresiones "mayor afinidad" y "selectivo" indica que el compuesto se une más estrechamente que un compuesto de referencia, o que el mismo compuesto en una condición de referencia, es decir, con una menor constante de disociación. En algunas realizaciones, la mayor afinidad es al menos 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000 o 10.000 veces mayor afinidad.
- 45 Como se usa en el presente documento en relación con compuestos de la divulgación, la expresión "de síntesis" y expresiones similares significa síntesis química de uno o más materiales precursores. Además, por "ensayar" se entiende la creación de condiciones experimentales y la reunión de datos con respecto a un resultado particular de las condiciones experimentales. Por ejemplo, las enzimas pueden ensayarse basándose en su capacidad para actuar sobre un sustrato detectable. Un compuesto o ligando puede ensayarse basándose en su capacidad para unirse con una molécula o moléculas diana particulares.
- 50 Como se usa en el presente documento, la expresión "par solitario" o "par solitario de electrones" se refiere a un par de electrones en la capa más externa de un átomo, en particular un átomo de nitrógeno, que no se usan en enlaces
- 55 Como se usa en el presente documento, la expresión "que modula" o "modular" se refiere a un efecto de la alteración de una actividad biológica, especialmente una actividad asociada con una biomolécula particular tal como una proteína quinasa. Por ejemplo, un agonista o antagonista de una biomolécula particular modula la actividad de esa biomolécula, por ejemplo, una enzima, aumentando (por ejemplo agonista, activador), o reduciendo (por ejemplo antagonista, inhibidor) la actividad de la biomolécula, tal como una enzima. Dicha actividad se indica típicamente con

respecto a una concentración inhibitoria (CI_{50}) o concentración de excitación (CE_{50}) del compuesto para un inhibidor o activador, respectivamente, con respecto a, por ejemplo, una enzima.

"Profármacos" significa cualquier compuesto que libere un fármaco parental activo de acuerdo con la Fórmula I *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de Fórmula I se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de Fórmula I de tal manera que las modificaciones puedan escindirse *in vivo* para liberar el compuesto parental. Los profármacos pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se escindan, bien en manipulación rutinaria o *in vivo*, a los compuestos parentales. Los profármacos incluyen compuestos de Fórmula I en los que un grupo hidroxilo, amino, carboxilo o sulfhidrilo en un compuesto de Fórmula I se une con cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, ésteres (*por ejemplo*, derivados de acetato, formiato y benzoato), amidas, guanidinas, carbamatos (*por ejemplo*, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo en compuestos de Fórmula I, y similares. Se analiza la preparación, selección y uso de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

"Tautómero" significa compuestos producidos por el fenómeno en el que un protón de un átomo de una molécula cambia a otro átomo. Véase, Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Cuarta edición, John Wiley & Sons, páginas 69-74 (1992). Los tautómeros también se refieren a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Los ejemplos incluyen tautómeros de cetona-enol, tales como tautómeros de acetona/propen-2-ol, imina-enamina y similares, tautómeros de cadena de anillo, tales como glucosa/2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanal y similares, las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomos de anillo -N=C(H)-NH-, tales como pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, triazoles y tetrazoles. Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo cetona u oxima o un resto aromático, puede producirse isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener uno o más tautómeros y por lo tanto incluyen diversos isómeros. Un experto habitual en la materia reconocería que son posibles otras disposiciones de átomos de anillos tautoméricos. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente divulgación.

"Isómeros" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". "Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que existen en diferentes formas estereoisoméricas si poseen uno o más centros asimétricos o un doble enlace con sustitución asimétrica y, por lo tanto, pueden producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, se une con cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración de su centro asimétrico y se describe por las normas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula rota el plano de luz polarizada y diseñarse como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir tanto como un enantiómero individual como en forma de una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una "mezcla racémica". A no ser que se indique de otro modo, se pretende que la descripción incluya estereoisómeros individuales así como mezclas. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (véase el análisis en Capítulo 4 de *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY*, 6ª edición J. March, John Wiley and Sons, Nueva York, 2007) y difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros.

Determinados compuestos de la presente divulgación pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. "Hidrato" se refiere a un complejo formado por combinación de moléculas de agua con moléculas o iones del soluto. "Solvato" se refiere a un complejo formado por combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. Se entiende que el solvato incluye hidrato. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y están abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación. Determinados compuestos de la presente divulgación pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente divulgación y se pretende que estén dentro del alcance de la presente divulgación.

En el contexto del uso, el ensayo o la exploración de compuestos que son o pueden ser moduladores, la expresión "poner en contacto" significa que se provoca que el compuesto o los compuestos estén suficientemente próximos a una molécula, un complejo, una célula, un tejido, un organismo particular, u otro material especificado que pueden producirse interacciones de unión potenciales y/o reacción química entre el compuesto y otro material especificado.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un organismo vivo que se trata con compuestos como se describe en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, cualquier mamífero, tal como un ser humano, otros primates, animales deportivos, animales de interés comercial tales como vacas, animales de granja tales como caballos o mascotas tales como perros y gatos.

- 5 El término "administrar" se refiere a administración oral, administración como un supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta *por ejemplo*, una bomba miniosmótica, a un sujeto. la administración es por cualquier vía, incluyendo parenteral y transmucosa (*por ejemplo*, bucal, sublingual, palatal, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, *por ejemplo*, intravenosa, intramuscular, intra-arteriolar, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de suministro incluyen, pero sin limitación, el uso de formulaciones liposómicas, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc.

- 15 "Forma sólida" se refiere a una preparación sólida (es decir una preparación que no es ni gas ni líquido) de un compuesto farmacéuticamente activo que es adecuado para su administración a un sujeto animal pretendido para fines terapéuticos. La forma sólida incluye cualquier complejo, tal como una sal, un co-cristal o un complejo amorfo, así como cualquier polimorfo del compuesto. La forma sólida puede ser sustancialmente cristalina, semicristalina o sustancialmente amorfa. La forma sólida puede administrarse directamente o usarse en la preparación de una composición adecuada que tiene propiedades farmacéuticas mejoradas. Por ejemplo, la forma sólida puede usarse en una formulación que comprende al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20 Los términos "prevenir", "previniendo", "prevención" y variaciones gramaticales de los mismos como se usan en el presente documento, se refieren a un método para retardar parcial o completamente o impedir el inicio o la reaparición de una enfermedad, un trastorno o una afección y/o uno o más de sus síntomas acompañantes o excluir a un sujeto de la adquisición o readquisición de un trastorno o una afección o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir o readquirir un trastorno o una afección o uno o más de sus síntomas acompañantes.

- 25 "Dolor" o una "afección de dolor» pueden ser dolor agudo y/o crónico, incluyendo, sin limitación, aracnoiditis; artritis (por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, gota); dolor de espalda (por ejemplo ciática, hernia de disco, espondilolistesis, radiculopatía); dolor por quemadura; dolor por cáncer; dismenorrea; cefaleas (por ejemplo migraña, cefaleas en racimo, cefaleas de tensión); dolor de cabeza y facial (por ejemplo neuralgia craneal, neuralgia del trigémino); hiperalgesia; hiperpatía; dolor inflamatorio (por ejemplo dolor asociado con síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, cistitis, dolor de infección bacteriana, fúngica o vírica); formación de queloides o tejido cicatricial; dolor en el trabajo del parto o en el parto; dolor muscular (por ejemplo como resultado de polimiositis, dermatomiositis, miositis de cuerpo de inclusión, lesión por tensión repetitiva (por ejemplo calambre del escritor, síndrome del túnel carpiano, tendinitis, tenosinovitis)); síndromes de dolor miofacial (por ejemplo fibromialgia); dolor neuropático (por ejemplo neuropatía diabética, causalgia, neuropatía de atrapamiento, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, gota, síndrome de distrofia simpática refleja, dolor de miembro fantasma o postamputación, neuralgia postherpética, síndrome de dolor central o dolor nervioso resultante de traumatismo (por ejemplo lesión nerviosa), enfermedad (por ejemplo diabetes, esclerosis múltiple, síndrome de Guillan-Barre, miastenia grave, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica o tratamiento del cáncer); dolor asociado con trastornos cutáneos (por ejemplo culebrillas, herpes simple, tumores cutáneos, quistes, neurofibromatosis); lesiones deportivas (por ejemplo cortes, esguinces, torceduras, hematomas, dislocaciones, fracturas, médula espinal, cabeza); estenosis espinal; dolor quirúrgico; alodinia táctil; trastornos temporomandibulares; enfermedad o lesión vascular (por ejemplo vasculitis, enfermedad de las arterias coronarias, lesión por reperfusión (por ejemplo después de isquemia, ictus o infartos de miocardio)); otro dolor de órgano o tejido específico (por ejemplo dolor ocular, dolor corneano, dolor de huesos, dolor del corazón, dolor visceral (por ejemplo del riñón, de la vesícula biliar, gastrointestinal), dolor de las articulaciones, dolor dental, hipersensibilidad pélvica, dolor pélvico, cólico nefrítico, incontinencia urinaria); otro dolor asociado a enfermedad (por ejemplo anemia falciforme, SIDA, herpes zóster, psoriasis, endometriosis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), silicosis, sarcoidosis pulmonar, esofagitis, ardor de estómago, trastorno de reflujo gastroesofágico, úlceras estomacales y duodenales, dispepsia funcional, enfermedad de reabsorción de hueso, osteoporosis, malaria cerebral, meningitis bacteriana); o dolor debido a rechazo de injerto contra hospedador y rechazos de aloinjerto.

- 55 "Forma farmacéutica unitaria" se refiere a una composición destinada a una única administración para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o afección médica. Cada forma farmacéutica unitaria comprende típicamente cada uno de los principios activos de la presente divulgación más excipientes farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de formas farmacéuticas unitarias comprimidos individuales, cápsulas individuales, polvos a granel, soluciones líquidas, pomadas, cremas, colirios, supositorios, emulsiones o suspensiones. El tratamiento de la enfermedad o afección puede requerir la administración periódica de formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo: una forma farmacéutica unitaria dos o más veces al día, una con cada comida, una cada cuatro horas u otro intervalo o solamente una al día. La expresión "forma farmacéutica unitaria" indica una forma farmacéutica unitaria diseñada para ser tomada por vía oral.

- 60 Como se usa en el presente documento, la expresión enfermedad o afección mediada por c-kit o enfermedad o afección mediada por kit o enfermedad o afección mediada por KIT se refiere a una enfermedad o afección en la que

la función biológica de c-kit y/o c-kit mutante afecta al desarrollo y/o la evolución de la enfermedad o afección, y/o en la que la modulación de c-kit y/o c-kit mutante altera el desarrollo, la evolución y/o los síntomas. Por ejemplo, mutaciones en el gen de c-kit tales como las mutaciones W42, Wv y W41 presentadas en Herbst et al (J. Biol. Chem., 1992, 267: 13210-13216) confieren características fenotípicas graves, intermedias y leves, respectivamente.

5 Estas mutaciones atenúan la actividad tirosina quinasa intrínseca del receptor hasta diferentes grados y son modelos para el efecto de modulación de la actividad de c-kit. Una enfermedad o afección mediada por c-kit incluye una enfermedad o afección para la que la inhibición de c-kit y/o c-kit mutante proporciona un beneficio terapéutico, por ejemplo en la que el tratamiento con inhibidores de c-kit, incluyendo compuestos descritos en el presente documento, proporciona un beneficio terapéutico al sujeto que padece o está en riesgo de padecer la enfermedad o

10 afección. Como se usa en el presente documento, c-kit, kit o KIT mutante incluye kit que tiene una o más de las mutaciones seleccionadas de D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, K642E, Y823D, Del 550-558, Del 557-561, N822K, V654A, N822H, Del 550-558+V654A, Del 557-561+V654A, Ins503AY, V560G, 558NP, Del 557-558, Del W559-560, F522C, Del 579, R634W, K642E, T801I, C809G, D820Y, N822K, N822H, Y823D, Y823C y T670I. En algunos casos, las mutaciones de KIT incluyen D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, T670I y V654A. En otros

15 casos, las mutaciones de KIT incluyen D816V y/o V560G.

Los compuestos de la presente divulgación también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), carbono-14 (^{14}C), carbono-11 (^{11}C) o flúor-18 (^{18}F). Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente divulgación, bien radiactivos o no, estén abarcados dentro del alcance de la presente divulgación.

20

El término "deuterado" como se usa en el presente documento solo o como parte de un grupo, significa sustituido con átomos de deuterio. Cuando se designa que una posición particular contiene deuterio (indicado como "D" o "deuterio"), se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es mayor que la abundancia natural de deuterio, que es de 0,015 % (es decir, incorporación de al menos 50,1 % de deuterio).

25 La expresión "análogo deuterado" como se usa en el presente documento solo o como parte de un grupo, significa sustituido con átomos de deuterio en lugar de hidrógeno. El análogo deuterado de la divulgación puede ser un derivado sustituido con deuterio completa o parcialmente. Preferentemente el compuesto sustituido con deuterio de la divulgación contiene un grupo alquilo, arilo o heteroarilo sustituido con deuterio completa o parcialmente. En una realización, el compuesto sustituido con deuterio de la divulgación contiene un grupo alquilo sustituido con deuterio completa o parcialmente, por ejemplo, $-\text{CD}_3$, CD_2CD_3 , $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ (n-propil-D7), $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ (iso-propil-D7), $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_3$ (n-butil-D9), $-\text{CD}_2-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ (iso-butil-D9) y similares. En otra realización, el compuesto sustituido con deuterio de la divulgación contiene un arilo sustituido con deuterio completa o parcialmente, tal como fenilo, por ejemplo, C_6D_5 o un heteroarilo sustituido con deuterio completa o parcialmente, por ejemplo, pirazoli-d₂, tiazoli-d₂, pirdil-d₃, y similares.

30

35 Como se usa en el presente documento en relación secuencia de aminoácidos o ácido nucleico, el término "aislado" indica que la secuencia se separa de al menos una parte de las secuencias de aminoácidos y/o ácido nucleico con la que normalmente estaría asociada.

En relación con secuencias de aminoácidos o ácido nucleico, el término "purificado" indica que la molécula objeto constituye una proporción significativamente mayor de las biomoléculas en una composición que la proporción observada en una composición previa, por ejemplo, en un cultivo celular. La mayor proporción puede ser 2 veces, 5 veces, 10 veces o más de 10 veces, con respecto a la proporción hallada en la composición previa.

40

La divulgación también abarca compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación que son idénticos a los enumerados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico habitualmente hallado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que puede incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . A no ser que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su abundancia de composición isotópica natural o sus isótopos, tales como deuterio (D) o tritio (^3H). Determinados compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritiado (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) y flúor-18 (^{18}F) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos) y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente divulgación pueden prepararse en general siguiendo procedimientos análogos a los desvelados en los esquemas y en los ejemplos posteriormente en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos con un reactivo marcado con isótopos.

45

50

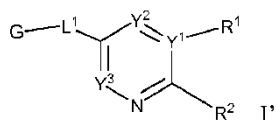
55

II. General

La presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula (IVa-2), compuestos como se indican en las reivindicaciones y compuestos que se ha descrito en el presente documento que son moduladores de proteína quinasas, por ejemplo sin limitación, los compuestos son moduladores de KIT de tipo silvestre y/o formas mutantes de proteína quinasas KIT y el uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades y afecciones.

5 III. Compuestos

En un aspecto, se describen en el presente documento compuestos de fórmula (I'):

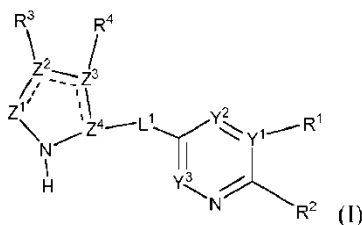


o sales, hidratos, solvatos, tautómeros e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables; en los que las variables y los sustituyentes son como se definen en el Compendio.

- 10 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I'), los compuestos tienen pesos moleculares menores de 600. En algunas realizaciones preferidas, los compuestos tienen pesos moleculares menores de 500. En otras realizaciones preferidas, los compuestos tienen pesos moleculares menores de 450. En otras realizaciones preferidas, los compuestos tienen pesos moleculares menores de 400. En otras realizaciones preferidas, los compuestos tienen pesos moleculares menores de 350. En otras realizaciones preferidas más, los compuestos tienen pesos moleculares menores de 300.

- En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I'), G es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de uno a tres átomos de nitrógeno como miembros de anillo, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente fusionado con un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S. R¹ y R² se toman juntos para formar un arilo opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo fusionado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de N, O o S, en el que uno o dos átomos de carbono de anillo se reemplazan opcionalmente por -C(=O)-.

- En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I'), la divulgación proporciona compuestos que tienen la fórmula (I):



- o sales, hidratos, solvatos, tautómeros e isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables; en la que:

- (i) R¹ y R² se toman juntos para formar un anillo fusionado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos que tiene 0-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de N, O o S, en el que uno o dos átomos de carbono de anillo se reemplazan opcionalmente por -C(=O)-; o

- 30 (ii) R¹ es H, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciclopropilo o un único par de electrones y R² es -NH-L²-R⁶ en el que R⁶ es H, opcionalmente arilo sustituido, opcionalmente arilo-alquilo C₁₋₄ sustituido, opcionalmente heteroarilo sustituido, opcionalmente heteroarilo-alquilo C₁₋₄ sustituido, opcionalmente heterocicloalquilo sustituido, opcionalmente alquilo C₁₋₆ sustituido, opcionalmente cicloalquilo sustituido, opcionalmente cicloalquilo-alquilo C₁₋₄ sustituido, opcionalmente heterociclilo sustituido u opcionalmente heterociclilo-alquilo C₁₋₄ sustituido; y en la que L² se selecciona de un enlace, -C(O)-, -C(O)N(R^f)-, -SO₂N(R^f)-, -SO₂-, -C(O)O-, -C(=NR^f)N(R^f)-, en el que cada R^f es de forma independiente H o alquilo C₁₋₄;

- R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciclopropilo, fenilo, CN, CN-CH₂-, alcoxi C₁₋₄, R⁹ o un par solitario de electrones; o R³ y R⁴ se toman junto con los átomos con los que están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S; en el que R⁹ es -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^h, -SR^h, -OC(O)R^h, -OC(S)R^h, -C(O)R^h, -C(S)R^h, -C(O)OR^h, -C(S)OR^h, -S(O)R^h, -S(O)₂R^h, -C(O)NHR^h, -C(S)NHR^h, -C(O)NR^hR^h, -C(S)NR^hR^h, -S(O)₂NR^hR^h, -S(O)₂NR^hR^h, -C(NH)NHR^h, -C(NH)NR^hR^h, -NHC(O)R^h, -NHC(S)R^h, -NR^hC(O)R^h, -NR^hC(S)R^h, -NHS(O)₂R^h, -NR^hS(O)₂R^h, -NHC(O)NHR^h, -NHC(S)NHR^h, -NR^hC(O)NH₂, -NR^hC(S)NH₂, -NR^hC(O)NHR^h, -NR^hC(S)NHR^h, -NHC(O)NR^hR^h, -NHC(S)NR^hR^h, -NR^hC(O)NR^hR^h, -NR^hC(S)NR^hR^h, -NHS(O)₂NR^hR^h, -NR^hS(O)₂NR^hR^h, -NHR^h o -NR^hR^h, en los que cada R^h es de

forma independiente H o alquilo C₁₋₂; En ciertos casos, R³ y R⁴ no son simultáneamente hidrógeno;

L¹ se selecciona de -C(O)NR⁵-, -CH₂N(R⁵)-, -SO₂N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)SO₂-, -N(R⁵)CH₂-, -Oalquileo C₁₋₄-, -alquileo C₁₋₄-O-, -C(O)-, -NR⁵C(O)-, -SO₂-, -SON(R⁵)- o -S(O)-, en los que cada R⁵ es de forma independiente H o alquilo C₁₋₄;

5 Y¹ es N o C;

Y² es N u opcionalmente = C - sustituido;

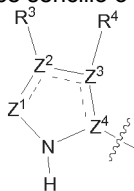
Y³ es N o CH; a condición de que Y¹, Y² e Y³ no sean simultáneamente N;

Z¹ es N o CH;

Z³ es N, C o CH;

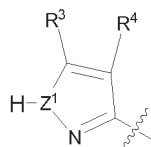
10 Z² y Z⁴ son cada uno de forma independiente N o C, a condición de que Z¹, Z², Z³ y Z⁴ no sean simultáneamente N; y

----- es un enlace sencillo o doble. En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z² y Z³ son C. En ciertos



casos, el resto

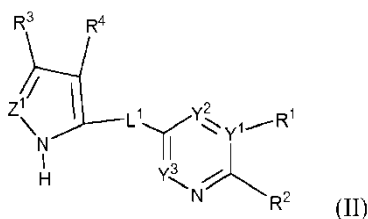
en compuestos de fórmula (I) puede existir en una forma tautomérica:



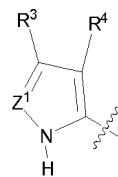
; en la que la línea ondulada indica el punto de unión con el resto de la molécula.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es N, Z², Z³ y Z⁴ son C. En otras realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es N, Z² es C, Z³ y Z⁴ son N. En otras realizaciones más de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es N, Z² es C, Z³ es CH y Z⁴ es N. En aún otras realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es N, Z² es C, Z³ es N y Z⁴ es C. En otras realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es N, Z² es N, Z³ es N y Z⁴ es C. En otras realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es N, Z² es N, Z³ es CH y Z⁴ es N. En otras realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es N, Z² es N, Z³ y Z⁴ son C. En otras realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es CH, Z² es C, Z³ es N y Z⁴ es C. En otras realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es CH, Z² es C, Z³ es C y Z⁴ es N. En otras realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es CH, Z² es C, Z³ y Z⁴ son N. En otras realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es CH, Z² es N, Z³ es N y Z⁴ es C. En otras realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es CH, Z² es N, Z³ es CH y Z⁴ es N. En otras realizaciones de compuestos de Fórmula (I), Z¹ es CH, Z², Z³ y Z⁴ son N. Todas las otras variables y sustituyentes Y¹, Y², Y³, R¹, R², L¹, R³ y R⁴ son como se definen en cualquiera de las fórmulas subgenéricas de fórmula (I) o en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento.

30 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmulas (I') o (I), se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (II):

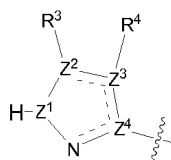


Las variables Y¹, Y², Y³, R¹, R², Z¹, L¹, R³ y R⁴ son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de Fórmulas (I'), (I) o (IV), o cualquiera de las fórmulas subgenéricas de Fórmulas (I'), (I), (II) o (IV). En



un caso, Z¹ es N. En otro caso, Z¹ es CH. En ciertos casos, el resto existe en una forma tautomérica:

en compuestos de fórmula (II)

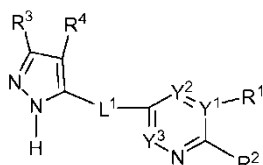


en la que la línea ondulada indica el punto de unión con el resto de la molécula.

5 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmulas (I'), (I) o (II), L¹ se selecciona de -C(O)NR⁵-, -CH₂N(R⁵)-, -SO₂N(R⁵)-, -N(R⁵)C(O)N(R⁵)-, -N(R⁵)SO₂-, -N(R⁵)CH₂-, -alquileno C₁₋₄-, -alquileo C₁₋₄-O-, -C(O)-, -SO₂-, -SON(R⁵)- o -S(O)-. En otras realizaciones, L¹ se selecciona de -C(O)N(R⁵)-, -SO₂N(R⁵)-, -C(O)-, -SO₂-, -CH₂O-, -CH₂N(R⁵)- o -SON(R⁵)-. En otras realizaciones, L¹ es C(O)N(R⁵)-. En otras realizaciones más, L¹ es -C(O)NH- o -SO₂NH-. En una realización, L¹ es -C(O)NH-. En ciertos casos, R⁵ es H. En otros casos, R⁵ es alquilo C₁₋₄. En otros casos más, R⁵ es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄. En un caso, R⁵ es H, -CH₃, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃. Todas las otras variables y sustituyentes Y¹, Y², Y³, R¹, R², Z¹, Z², Z³, Z⁴, R³ y R⁴ son como se definen en cualquiera de las fórmulas subgenéricas de fórmulas (I'), (I) o (II) o en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I) o (II) como se describe en el presente documento.

15 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmulas (I'), (I) o (II), L¹ es -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)-, -CH₂O-, -OCH₂-, -C(O)NH-, -SO₂-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(=NH)NH- o -NHC(=NH)-. En ciertas realizaciones, L¹ es -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -SO₂-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)- o -C(=NH)NH-. En ciertos casos, L¹ es -NHSO₂-, -SO₂NH-, -NHC(O)NH- o -NHC(O)-. En otros casos, L¹ es -C(O)NH-, -SO₂-, -SO₂NH-, -C(O)O- o -C(O)-. En otros casos, L¹ es -NHSO₂- o -SO₂NH-. En otros casos más, L¹ es -C(O)NH-, -NHSO₂-, -SO₂NH- o -C(=NH)NH-. En aun otros casos, L¹ es -NHSO₂-, -SO₂NH- o -SO₂-. En otros casos, L¹ es -NH-C(O)-. Todas las otras variables y sustituyentes Y¹, Y², Y³, R¹, R², Z¹, Z², Z³, Z⁴, R³ y R⁴ son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmulas (I'), (I) (II), se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (III):

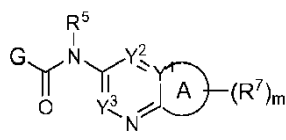


(III)

25 Las variables Y¹, Y², Y³, R¹, R², R³, R⁴ y L¹ son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de Fórmulas (I'), (I), (II) o (IV) como se describe en el presente documento o en cualquiera de las fórmulas subgenéricas de Fórmulas (I'), (I), (II) o (IV). En algunos casos de compuestos de fórmula (III), L¹ es -C(O)NR⁵-, en el que el grupo carbonilo en L¹ se une covalentemente con el anillo de pirazol y el átomo de nitrógeno en L¹ se une covalentemente con el anillo aromático de 6 miembros en fórmula (III).

30 En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I), (II) o (III), R¹ y R² tomadas junto con los átomos con los que se unen forman un anillo aromático heterocíclico fusionado de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S; o un anillo de benceno fusionado opcionalmente sustituido. En algunos casos, los sustituyentes para el anillo aromático fusionado son grupo R⁷ como se define en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (I'), (I), (II), (III), (IV) como se describe en el presente documento o en cualquiera de las fórmulas subgenéricas de Fórmulas (I'), (I), (II), (III) o (IV).

35 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I'), se describen en el presente documento compuestos de fórmula (I'a):



(I'a)

El sustituyente G es como se define en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (I'). R⁵ es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄. El anillo A es un anillo aromático heterocíclico fusionado de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S; o un anillo de benceno fusionado;

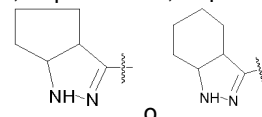
5 cada R⁷ se selecciona de forma independiente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -X¹-arilo, arilo-alquilo C₁₋₄-X¹-, heteroarilo-X¹-, heteroarilo-alquilo C₁₋₄-X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-X¹-, cicloalqueno C₃₋₆-X¹-, CH₂=CH-X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-alqueno C₂₋₄-X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-alquino C₂₋₄-X¹-, heterociclilo-X¹-, heterociclilo-alquilo C₁₋₄-X¹- o R⁸, en el que R⁸ se selecciona de halógeno, CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -OC(S)R^a, -C(O)R^a, -C(S)R^a, -C(O)OR^a, -C(S)OR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -C(O)NHR^a, -C(S)NHR^a, -C(O)NR^aR^a, -C(S)NR^aR^a, -S(O)₂NHR^a, -S(O)₂NR^aR^a, -C(NH)NHR^a, -C(NH)NR^aR^a, -NHC(O)R^a, -NHC(S)R^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(S)R^a, -NHS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(S)NHR^a, -NR^aC(O)NH₂, -NR^aC(S)NH₂, -NR^aC(O)NHR^a, -NR^aC(S)NHR^a, -NHC(O)NR^aR^a, -NHC(S)NR^aR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -NR^aC(S)NR^aR^a, -NHS(O)₂NHR^a, -NR^aS(O)₂NHR^a, -NHS(O)₂NR^aR^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -NHR^a o -NR^aR^a, en los que cada R^a se selecciona de forma independiente de alquilo C₁₋₆, arilo, arilo-alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₄, en los que cada R^a está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^b seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆; en el que X¹ es un enlace o -C(O)- y en el que R⁷ se sustituye opcionalmente con 1-5 miembros de R⁹ seleccionados de halógeno, -CH=CH₂, CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^c, -SR^c, -OC(O)R^c, -OC(S)R^c, -P(=O)HR^c, -P(=O)R^cR^c, -PH(=O)OR^c, -P(=O)(OR^c)₂, -OP(=O)(OR^c)₂, -C(O)R^c, -C(S)R^c, -C(O)OR^c, -C(S)OR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -C(O)NHR^c, -C(S)NHR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(S)NR^cR^c, -S(O)₂NHR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -C(NH)NHR^c, -C(NH)NR^cR^c, -NHC(O)R^c, -NHC(S)R^c, -NR^cC(O)R^c, -NR^cC(S)R^c, -NHS(O)₂R^c, -NR^cS(O)₂R^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(S)NHR^c, -NR^cC(O)NH₂, -NR^cC(S)NH₂, -NR^cC(O)NHR^c, -NR^cC(S)NHR^c, -NHC(O)NR^cR^c, -NHC(S)NR^cR^c, -NR^cC(O)NR^cR^c, -NR^cC(S)NR^cR^c, -NHS(O)₂NHR^c, -NR^cS(O)₂NHR^c, -NR^cS(O)₂NR^cR^c, -NHR^c, R^c o -NR^cR^c, en los que cada R^c se selecciona de forma independiente de alquilo C₁₋₆, arilo, arilo-alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₄, en los que cada R^c se sustituye además opcionalmente con 1-3 grupos R^d seleccionados de forma independiente de CN, -OH, -N(R^e)(R^e), -NO₂, -C(O)OH, -P(=O)HR^e, -P(=O)R^eR^e, -PH(=O)OR^e, -P(=O)(OR^e)₂, -OP(=O)(OR^e)₂, -C(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -C(NH)NH₂, -OC(O)R^e, -OC(S)R^e, -C(O)R^e, -C(S)R^e, -C(O)OR^e, -S(O)₂R^e, -C(O)NHR^e, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆, en los que cada R^e es de forma independiente alquilo C₁₋₆; o dos sustituyentes R⁷ adyacentes junto con los átomos con los que están unidos forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S; Y² es C-R¹⁰, en el que R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo-alquilo C₁₋₄-, heteroarilo-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, cicloalqueno C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, CH₂=CH-X²-, cicloalquilo C₃₋₆-alqueno C₂₋₄-X²-, cicloalquilo C₃₋₆-alquino C₂₋₄-X²-, heterociclilo-alquilo C₁₋₄- o R⁸, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-5 grupos R⁹ o 1-5 grupos R^d o 1-5 grupos R^e; en los que X² es alqueno C₁₋₄, -O-, -S- o -NH-; Y¹ es N o C; y el subíndice m es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, R¹⁰ es H. En algunas realizaciones, R¹⁰ es H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂, CN, NH₂, alquilo C₁₋₂NH, (alquilo C₁₋₂)₂N. En algunas realizaciones, R¹⁰ es alquilo C₁₋₄, halógeno, -NH₂, -CN, -OCH₃, CF₃, CN, -OCF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCH₂F o -OCHF₂. En otras realizaciones, R¹⁰ es alquilo C₁₋₄. En otras realizaciones, R⁷ es alquilo C₁₋₄, halógeno, -CN, -OCH₃, CF₃, CN, -OCF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCH₂F o -OCHF₂. En otras realizaciones, R⁷ es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones, el subíndice m es 0, 1, 2 o 3. En una realización, Y¹ es N o C. En otra realización, Y³ es CH.

45 En algunas realizaciones, la variables y sustituyentes G, Y¹, Y², Y³, A, R⁷ y es subíndice m son como se definen en cualquiera de las fórmulas subgenéricas de (I'), (I'a) o (IV), o cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (IV). En cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'a), los átomos de hidrógeno en G se reemplazan opcionalmente por 1 a 12, o 1 a 8, o 1 a 6, o 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 átomos de deuterio con al menos 52,5 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de incorporación de deuterio para cada deuterio. En ciertas realizaciones, cada átomo de hidrógeno en G se reemplaza opcionalmente por un átomo de deuterio con al menos 52,5 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de incorporación de deuterio para cada deuterio.

55 En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (I') o (I'a), G es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, G es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o más átomos de nitrógeno como miembros de anillo, en el que el arilo o heteroarilo está opcionalmente fusionado con un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S. En ciertos casos, el alquilo o la parte aromática de G está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R⁷; o 1-3 R⁸; o 1-3 R⁹; o 1-3 R^c; o 1-3 R^d; o 1-3 grupos R⁹. En otros casos, el alquilo o la parte aromática de G está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R²¹ seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciclopropilo, fenilo, CN, CN-CH₂-, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -ORⁱ, -SRⁱ, -OC(O)Rⁱ, -OC(S)Rⁱ, -C(O)Rⁱ, -C(S)Rⁱ, -C(O)ORⁱ, -C(S)ORⁱ, -S(O)Rⁱ, -S(O)₂Rⁱ, -C(O)NHRⁱ, -C(S)NHRⁱ, -C(O)NRⁱRⁱ, -C(S)NRⁱRⁱ, -S(O)₂NHRⁱ, -S(O)₂NRⁱRⁱ, -C(NH)NHRⁱ, -C(NH)NRⁱRⁱ, -NHC(O)Rⁱ, -NHC(S)Rⁱ, -NRⁱC(O)Rⁱ, -NRⁱC(S)Rⁱ, -NHS(O)₂Rⁱ, -NRⁱS(O)₂Rⁱ, -NHC(O)NHRⁱ, -NHC(S)NHRⁱ, -NRⁱC(O)NH₂, -NRⁱC(S)NH₂, -NRⁱC(O)NHRⁱ, -

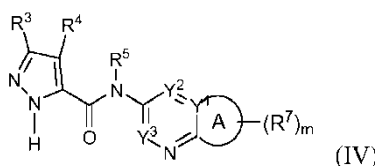
$\text{NR}^i\text{C}(\text{S})\text{NHR}^i$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^i$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^i$, $-\text{NR}^i\text{C}(\text{O})\text{NRR}^i$, $-\text{NR}^i\text{C}(\text{S})\text{NRR}^i$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^i$, $-\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^i$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^i$, $-\text{NR}^i\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^i$, $-\text{NHR}^i$ o $-\text{NR}^i$, en los que R^i es alquilo C_{1-2} o fenilo opcionalmente sustituido.

5 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I') o (I'a), G es fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 1H-1,2,4-triazol-5-ilo, 1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 1H-1,2,5-triazol-3-ilo, 1H-5-pirazolilo, 1H-4-pirazolilo, 1H-3-pirazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 1H-



indazol-3-ilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1H-indazol-7-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{22} seleccionados de forma independiente de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciclopropilo, fenilo, CN, CN-CH_2 -, alcoxi C_{1-4} o R^g ; o 1-3 grupos R^g , en los que los átomos de hidrógeno en R^{22} se reemplazan opcionalmente con 1-8 átomos de deuterio. En algunas realizaciones, G es 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{22} seleccionados de forma independiente de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciclopropilo, fenilo, CN, CN-CH_2 -, alcoxi C_{1-4} o R^g ; o 1-3 grupos R^g . En otros casos, G es 1H-5-pirazolilo, 1H-4-pirazolilo o 1H-3-pirazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{22} seleccionados de forma independiente de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciclopropilo, fenilo, CN, CN-CH_2 -, C_{1-4} alcoxi o R^g ; o 1-3 grupos R^g . En otros casos más, G es 1H-5-pirazolilo, que está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^{22} seleccionados de forma independiente de halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciclopropilo, fenilo, CN, CN-CH_2 -, alcoxi C_{1-4} o R^g ; o 1-3 grupos R^g . En algunos casos, R^{22} es $-\text{CD}_3$, $-\text{C}_6\text{D}_5$, alquilo C_{1-6} parcialmente deuterado o alquilo C_{1-6} parcialmente perdeuterado.

20 En algunas realizaciones de compuestos de Fórmulas (I'), (I'a), (I), (II) o (III), se describen en el presente documento compuestos de Fórmula (IV):



el anillo A es un anillo aromático heterocíclico fusionado de 5 o 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S; o un anillo de benceno fusionado;

25 cada R^7 se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueniilo C_{2-6} , alquiniilo C_{2-6} , $-\text{X}^1$ -arilo, arilo-alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{X}^1$ -, heteroarilo- X^1 -, heteroarilo-alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{X}^1$ -, cicloalquilo $\text{C}_{3-6}-\text{X}^1$ -, cicloalquilo C_{3-6} -alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{X}^1$ -, cicloalqueniilo $\text{C}_{3-6}-\text{X}^1$ -, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}^1$ -, cicloalquilo C_{3-6} -alqueniilo $\text{C}_{2-4}-\text{X}^1$ -, cicloalquilo C_{3-6} -alquiniilo $\text{C}_{2-4}-\text{X}^1$ -, heterociclilo- X^1 -, heterociclilo-alquilo $\text{C}_{1-4}-\text{X}^1$ - o R^8 , en el que R^8 se selecciona de halógeno, CN, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, -

30 $\text{C}(\text{S})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^a$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NH C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NHR}^a$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^a$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NHR}^a$ o $-\text{NR}^a\text{R}^a$, en los que cada R^a se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6} , arilo, arilo-alquilo C_{1-2} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilo-alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo C_{1-4} , en los que cada R^a está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^b seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} o haloalcoxi C_{1-6} ; en los que X^1 es un enlace o $-\text{C}(\text{O})-$ y en los que R^7 está opcionalmente sustituido con 1-5 miembros de R^9 seleccionados de halógeno, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, CN, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, -

45 $\text{C}(\text{S})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{OR}^c$, $-\text{SR}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^c$, $-\text{P}(\text{=O})\text{HR}^c$, $-\text{P}(\text{=O})\text{R}^c\text{R}^c$, $-\text{PH}(\text{=O})\text{OR}^c$, $-\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^c)_2$, $-\text{OP}(\text{=O})(\text{OR}^c)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^c$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{R}^c$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^c$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^c$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NHR}^c$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{NHR}^c$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^c$, $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^c$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NHR}^c$, R^c o $-\text{NR}^c\text{R}^c$, en los que cada R^c se selecciona de forma independiente de alquilo C_{1-6} , arilo, arilo-alquilo C_{1-2} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilo-alquilo C_{1-4} , heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo C_{1-4} , en los que cada R^c está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^d seleccionados de forma independiente de CN, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^e)$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, -

$\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{P}(\text{=O})\text{HR}^e$, $-\text{P}(\text{=O})\text{R}^e\text{R}^e$, $-\text{PH}(\text{=O})\text{OR}^e$, $-\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^e)_2$, -

- OP(=O)(OR^e)₂, -OC(O)R^e, -OC(S)R^e, -C(O)R^e, -C(S)R^e, -C(O)OR^e, -S(O)₂R^e, -C(O)NHR^e, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆, en los que cada R^e es de forma independiente alquilo C₁₋₆; o dos sustituyentes R^f adyacentes junto con los átomos con los que están unidos forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S;
- 5 Y² es C-R¹⁰, en el que R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo-alquilo C₁₋₄, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, CH₂=CH-X², cicloalquilo C₃₋₆-alqueno C₂₋₄-X², cicloalquilo C₃₋₆-alquino C₂₋₄-X², heterociclo-alquilo C₁₋₄ o R⁸, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1-5 grupos R⁹ o 1-5 grupos R^c o 1-5 grupos R^d o 1-5 grupos R^e; en los que X² es alqueno C₁₋₄, -O-, -S- o -NH-; Y¹ es N o C; y el subíndice m es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, R¹⁰ es H. En otras realizaciones, R¹⁰ es H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₂, CN, NH₂, alquilo C₁₋₂NH, (alquilo C₁₋₂)₂N. En otras realizaciones, R¹⁰ es alquilo C₁₋₄, halógeno, -CN, -NH₂, -OCH₃, CF₃, CN, -OCF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCH₂F o -OCHF₂. En otras realizaciones, R¹⁰ es alquilo C₁₋₄. En otras realizaciones, R⁷ es alquilo C₁₋₄, halógeno, -CN, -OCH₃, CF₃, CN, -OCF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCH₂F o -OCHF₂. En otras realizaciones, R⁷ es alquilo C₁₋₄. En una realización, Y¹ es C. En una realización, Y³ es CH.
- 10
- 15 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), el subíndice m es 1 o 2 y todos los otros sustituyentes de fórmula (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento. En un caso, el subíndice m es 1. En otro caso, el subíndice m es 2. En otro caso más, el subíndice m es 0. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y R⁷ de fórmula (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.
- 20 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ se selecciona de forma independiente de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ deuterado, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -X¹-arilo, arilo-alquilo C₁₋₄-X¹, heteroarilo-X¹, heteroarilo-alquilo C₁₋₄-X¹, cicloalquilo C₃₋₆-X¹, cicloalqueno C₃₋₆-X¹, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-X¹, heterociclo-X¹, heterociclo-alquilo C₁₋₄-X¹, CH₂=CH-X¹, cicloalquilo C₃₋₆-alqueno C₂₋₄-X¹, cicloalquilo C₃₋₆-alquino C₂₋₄-X¹, halógeno, CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -
- 25 C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -OC(S)R^a, -C(O)R^a, -C(S)R^a, -C(O)OR^a, -C(S)OR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -C(O)NHR^a, -C(S)NHR^a, -C(O)NR^aR^a, -C(S)NR^aR^a, -S(O)₂NHR^a, -S(O)₂NR^aR^a, -C(NH)NHR^a, -C(NH)NR^aR^a, -NH C(O)R^a, -NHC(S)R^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(S)R^a, -NHS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(S)NHR^a, -NR^aC(O)NH₂, -NR^aC(S)NH₂, -NR^aC(O)NHR^a, -NR^aC(S)NHR^a, -NHC(O)NR^aR^a, -NHC(S)NR^aR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -NR^aC(S)NR^aR^a, -NHS(O)₂NHR^a, -NR^aS(O)₂NH₂, -NR^aS(O)₂NHR^a, -NHS(O)₂NR^aR^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -NHR^a o -NR^aR^a, en los que R^a es de forma independiente alquilo C₁₋₆, arilo, arilo-alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₄, en los que cada R^a está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R^b seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -Cl, -F, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCH₂F; en los que X¹ es un enlace o -C(O)-
- 30 y en los que la parte alifática o aromática de R⁷ está opcionalmente sustituida con 1-5 miembros de R⁹ seleccionados de halógeno, CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -
- 35 C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^c, -SR^c, -P(=O)HR^c, -P(=O)R^cR^c, -PH(=O)OR^c, -P(=O)(OR^c)₂, -OP(=O)(OR^c)₂, -OC(O)R^c, -OC(S)R^c, -C(O)R^c, -C(S)R^c, -C(O)OR^c, -C(S)OR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -C(O)NHR^c, -C(S)NHR^c, -C(O)NR^cR^c, -C(S)NR^cR^c, -S(O)₂NHR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -C(NH)NHR^c, -C(NH)NR^cR^c, -NHC(O)R^c, -NHC(S)R^c, -NR^cC(O)R^c, -NR^cC(S)R^c, -NHS(O)₂R^c, -NR^cS(O)₂R^c, -NHC(O)NHR^c, -NHC(S)NHR^c, -NR^cC(O)NH₂, -NR^cC(S)NH₂, -NR^cC(O)NHR^c, -NR^cC(S)NHR^c, -NHC(O)NR^cR^c, -NHC(S)NR^cR^c, -NR^cC(O)NR^cR^c, -NR^cC(S)NR^cR^c, -NHS(O)₂NHR^c, -NR^cS(O)₂NH₂, -NR^cS(O)₂NHR^c, -NHS(O)₂NR^cR^c, -NR^cS(O)₂NR^cR^c, -NHR^c, R^c o -NR^cR^c, en los que cada R^c es de forma independiente alquilo C₁₋₆, arilo, arilo-alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₄, en los que cada R^c está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^d seleccionados de forma independiente de CN, -OH, -N(R^e)(R^e), -NO₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -C(NH)NH₂, -P(=O)HR^e, -P(=O)R^eR^e, -PH(=O)OR^e, -P(=O)(OR^e)₂, -
- 40
- 45 OP(=O)(OR^e)₂, -OC(O)R^e, -OC(S)R^e, -C(O)R^e, -C(S)R^e, -C(O)OR^e, -S(O)₂R^e, -C(O)NHR^e, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆, en los que R^e es alquilo C₁₋₆; o dos sustituyentes R^f adyacentes junto con el átomo con el que están unidos forman un anillo carbocíclico o anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que tiene 1-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S; y el subíndice m es 0, 1 o 2. En algunos casos, X¹ es un enlace. En otros casos, X¹ es -C(O)-. En algunos casos, R⁹ es CN, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -Cl, -F, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCH₂F, -P(=O)CH₃, -P(=O)(CH₃)₂, -PH(=O)O(alquilo C₁₋₄), -P(=O)(Oalquilo C₁₋₄)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₆, fenilo, fenilo perdeuterado,
- 50 bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-oxazolilo, 5-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 1-piperidinilo, 4-piperidinilo o 4-morfolinilo, 4-morfolinilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, dimetilamino, 2-(4-morfolinilo)etoxi, 3-metoxipropoxi, dimetilcarbamoilo, acetamido, propanoilo, tiomorfolino, 1, pirrolidinilo, metilsofonilamino, metilsulfonilo, propanoilamino, 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,5-
- 60

dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R¹ seleccionados de forma independiente de OH, NH₂, CN, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -Cl, -F, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, alquilo C₁₋₆, 4-morfolinilo, 4-morfolinilcarbonilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilcarbonilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, dimetilamino, 2-(4-morfolinilo)etoxi, 3-metoxipropoxi, acetamido, propanoilo, metilsulfonilamino, metilsulfonilo, propanoilamino, dimetilcarbamoilo o etoxycarbonilamino. En otros casos, R^a es alquilo C₁₋₆, fenilo, fenilo perdeuterado, bencilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-oxazolilo, 5-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 1-piperidinilo, 4-piperidinilo o 4-morfolinilo, 4-morfolinilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, dimetilamino, 2-(4-morfolinil)etoxi, 3-metoxipropoxi, dimetilcarbamoilo, acetamido, propanoilo, tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, metilsulfonilamino, metilsulfonilo, propanoilamino, 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 grupos R¹. En otros casos, R^a, R^c o R⁹ es cada uno de forma independiente alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₄, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con un miembro seleccionado de alquilo C₁₋₆, metoxi, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-oxazolilo, 5-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 1-piperidinilo, 4-piperidinil o 4-morfolinilo. En otros casos más, R^d se selecciona de alquilo C₁₋₆, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -Cl, -F, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -NH-alquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆). Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ se selecciona de halógeno, -CN, vinilo-X¹, alquilo C₁₋₆-X¹, alcoxi C₁₋₆-X¹, alquinilo C₂₋₆-X¹, cicloalquilo C₃₋₆-X¹, cicloalqueno C₃₋₆-X¹, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-X¹, cicloalquilo C₃₋₆-alquinilo C₂₋₄-X¹, arilo-X¹, arilo-alquilo C₁₋₄-X¹, heteroarilo-X¹, heteroarilo-alquilo C₁₋₄-X¹, heterociclilo-X¹, heterociclilo-alquilo C₁₋₄, -C(O)-R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^a, -NHC(O)R^a, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -NHR^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -SO₂R^a, -NHSO₂R^a, -NHSO₂NHR^a, -NHSO₂NR^aR^a, -SO₂NHR^a o -SO₂NR^aR^a, en los que en cada aparición R⁷ está opcionalmente sustituido con 1-4 miembros de R⁹. En algunos casos, cada R⁹ se selecciona de forma independiente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, arilo, arilo-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, heterociclilo o heterociclilo-alquilo C₁₋₄ o R^c. En un caso, R⁷ es H. En otros casos, dos sustituyentes de R⁹ en un anillo aromático se toman juntos para formar un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, N o S. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ se selecciona de halógeno, CN, vinilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆-alquinilo C₂₋₄, arilo, arilo-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₄, -C(O)-R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^a, -NHC(O)R^a, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -NHR^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -SO₂R^a, -NHSO₂R^a, -NHSO₂NHR^a, -NHSO₂NR^aR^a, -SO₂NHR^a o -SO₂NR^aR^a, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente de forma independiente con 1-4 sustituyentes de R⁹; o sustituido opcionalmente de forma independiente con 1-4 sustituyentes de R^c; o sustituido opcionalmente de forma independiente con 1-4 sustituyentes de R^d; o sustituido opcionalmente con 1-4 sustituyentes de R¹⁵ seleccionados de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₄, -C(O)-R^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^c, -NHC(O)R^c, -P(=O)HR^c, -P(=O)R^cR^c, -PH(=O)OR^c, -P(=O)(OR^c)₂, -OP(=O)(OR^c)₂, -NHC(O)OR^c, -NHC(O)NHR^c, -NR^cR^c, -NHR^c, -C(O)OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NHR^c, -SO₂R^c, -NHSO₂R^c, -SO₂NHR^c o -SO₂NR^cR^c; o sustituido opcionalmente de forma independiente con 1-4 sustituyentes de R¹⁶ seleccionados de alquilo C₁₋₆, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -Cl, -F, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, 4-morfolinilo, ciclopropilo, ciclopropoxi, ciclopropilmetilo, 1-pirrolidinilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, acetilo, metoxycarbonilo, acetamido, dimetilcarbamoilo, metilcarbamoilo, metilsulfonilo o metilsulfonilamino. En algunos casos, R^c es cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo o heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₄. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ se selecciona de arilo, heteroarilo, alquinilo C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, heterocicloalquilo, -C(O)-R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)OR^a, -SO₂NHR^a o -SO₂NR^aR^a, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-4 sustituyentes de R⁹; o (ii) 1-4 sustituyentes de R^c; o (iii) 1-4 sustituyentes de R^d; o (iv) 1-4 sustituyentes de R¹⁵ seleccionados de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₄, -C(O)-R^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^c, -NHC(O)R^c, -NHC(O)OR^c, -NHC(O)NHR^c, -NR^cR^c, -NHR^c, -C(O)OR^c, -P(=O)HR^c, -P(=O)R^cR^c, -PH(=O)OR^c, -P(=O)(OR^c)₂, -OP(=O)(OR^c)₂, -OC(O)R^c, -OC(O)NHR^c, -SO₂R^c, -NHSO₂R^c, -SO₂NHR^c o -SO₂NR^cR^c; o (v) 1-4 grupos R¹⁶; o (vi) 1-4 sustituyentes de R¹⁷ seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -Cl, -F, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, 4-morfolinilo, tiomorfolino, 1-piperidinilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, ciclopropoxi,

ciclopropilmetilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, dimetilcarbamoilo, metilcarbamoilo, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, -C₁₋₂alquil-R^k, -C(O)-R^k, -C(O)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -NHC(O)R^k, -P(=O)HR^k, -P(=O)R^kR^k, -PH(=O)OR^k, -P(=O)(OR^k)₂, -OP(=O)(OR^k)₂, -C(O)OR^k, -OC(O)R^k, -SO₂R^k, -NHSO₂R^k, -SO₂NHR^k, -SO₂NR^kR^k, en los que cada R^k es de forma independiente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o heterocicloalquilo, en los que R^k está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^d, R^e o Rⁱ; o (vii) 1-4 sustituyentes de R¹⁸ seleccionados de F, Cl, I, -CH₃, -OCH₃, OCH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, 1-cianociclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, -PH(=O)-alquilo C₁₋₆, -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -PH(=O)O(alquilo C₁₋₆), -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, -NHSO₂-alquilo C₁₋₆, -SO₂NH-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)NH-alquilo C₁₋₆, -NHC(O)NH-alquilo C₁₋₆, NHC(O)O-alquilo C₁₋₆, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₆, -OC(O)-alquilo C₁₋₆, -NHSO₂CH₃, NH₂C(O)-, CH₃NHC(O)-, NH₂SO₂-, CH₃SO₂-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃C(O)NH-, CH₃SO₂NH-, bencilo, bencil-C(O), (alquilo C₁₋₄)OC(O)-, ciclopropil-C(O)-, ciclopropil-etil-C(O)-, ciclobutil-C(O)-, ciclobutilmetil-C(O)-, Ph-NH-C(O)-, 4-morfolinilo, 4-morfolinilmetilo, 4-morfoliniletilo, tiomorfolino, 4-tiomorfolinilo-C(O)-, 4-morfolinilo-C(O)-, 1-piperidinilo, 1-piperidinil-C(O)-, p-CH₃-Ph-SO₂NH-, Ph-SO₂NH-, propil-SO₂NH-, ciclopropil-SO₂NH-, ciclobutil-SO₂NH-, butilSO₂NH-, etoxicarbonil-NH-, metoxicarbonil-NH-, ciclopropoxi, ciclopropilmetilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 1-piperazinilcarbonilo, 4-metil-1-piperazinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, dimetilcarbamoilo, metilcarbamoilo, etoxicarbonilamino, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetaniolo, 3-oxetaniolo, 1-morfoliniletilo, 3-metoxipropoxi, 2-(4-morfolinilo)etoxi, 4-morfolinilmetilcarbonilo o 4-morfoliniletilcarbonilo, en los que en cada aparición, R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, C₁₋₆alquilo, ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetaniolo, 3-oxetaniolo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'a) o (IV) como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ se selecciona de arilo, heteroarilo, alquino C₂₋₆, cicloalqueno C₃₋₆ o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-4 sustituyentes de R⁹; o (ii) 1-4 sustituyentes de R^c; o (iii) 1-4 sustituyentes de R^d; o (iv) 1-4 sustituyentes de R¹⁵; o (v) 1-4 grupos R¹⁶; o (vi) 1-4 sustituyentes de R¹⁷ seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -Cl, -F, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, ciclopropoxi, ciclopropilmetilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, dimetilcarbamoilo, metilcarbamoilo, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, -alquilo C₁₋₂-R^k, -C(O)-R^k, -P(=O)HR^k, -P(=O)R^kR^k, -PH(=O)OR^k, -P(=O)(OR^k)₂, -OP(=O)(OR^k)₂, -C(O)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -NHC(O)R^k, -C(O)OR^k, -OC(O)R^k, -SO₂R^k, -NHSO₂R^k, -SO₂NHR^k, -SO₂NR^kR^k, en los que cada R^k es de forma independiente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o heterocicloalquilo, en los que R^k está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^d, R^e o Rⁱ; o (vii) 1-4 sustituyentes de R¹⁸ seleccionados de F, Cl, I, -CH₃, -OCH₃, OCH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, -NHSO₂CH₃, NH₂C(O)-, CH₃NHC(O)-, NH₂SO₂-, CH₃SO₂-, -PH(=O)-alquilo C₁₋₆, -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -PH(=O)O(alquilo C₁₋₆), -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃C(O)NH-, CH₃SO₂NH-, bencilo, bencil-C(O), (alquilo C₁₋₄)OC(O)-, ciclopropil-C(O)-, ciclopropil-etil-C(O)-, ciclobutil-C(O)-, ciclobutilmetil-C(O)-, Ph-NH-C(O)-, 4-morfolinilo, 4-morfolinilmetilo, 4-morfoliniletilo, 4-morfolinilo-C(O)-, 1-piperidinilo, 1-piperidinil-C(O)-, p-CH₃-Ph-SO₂NH-, Ph-SO₂NH-, propil-SO₂NH-, ciclopropil-SO₂NH-, ciclobutil-SO₂NH-, butilSO₂NH-, etoxicarbonil-NH-, metoxicarbonil-NH-, ciclopropoxi, ciclopropilmetilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 1-piperazinilcarbonilo, 4-metil-1-piperazinilcarbonilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetaniolo, 3-oxetaniolo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, dimetilcarbamoilo, metilcarbamoilo, etoxicarbonilamino, 1-morfoliniletilo, 3-metoxipropoxi, 2-(4-morfolinilo)etoxi, 4-morfolinilmetilcarbonilo o 4-morfoliniletilcarbonilo, en los que en cada aparición, R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, C₁₋₆alquilo, ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetaniolo, 3-oxetaniolo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'a) o (IV) como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, piridilo perdeuterado, fenilo, fenilo perdeuterado, 1-pirazolilo, 3-1H-pirazolilo, 4-1H-pirazolilo, vinilo, etinilo, propinilo, 3-fluoropropinilo, ciclopropil-etinilo, ciclobutil-etinilo, ciclopropil-etinilo, ciclohexil-etinilo, 1-ciclopentenilo-etinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-piperazinilo, 1-piperidinilo, morfolinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, indanilo, 1,2-benzoxazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1-ciclohexenilo, 1-ciclopentenilo, 1-ciclooctenilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-

isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1-oxa-2,3-diazol-4-ilo, 1-oxa-2,3-diazol-5-ilo, 1-oxa-2,4-diazol-3-ilo, 1-oxa-2,4-diazol-5-ilo, 1-oxa-2,5-diazol-3-ilo, 1-oxa-2,5-diazol-4-ilo, 1-tia-2,3-diazol-4-ilo, 1-tia-2,3-diazol-5-ilo, 1-tia-2,4-diazol-3-ilo, 1-tia-2,4-diazol-5-ilo, 1-tia-2,5-diazol-3-ilo, 1-tia-2,5-diazol-4-ilo, 1-tetrazolilo, 3-tetrazolilo, 1H-5-tetrazolilo, 3H-5-tetrazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-4 sustituyentes de R⁹; o (ii) 1-4 sustituyentes de R^c; o (iii) 1-4 sustituyentes de R^d; o (iv) 1-4 sustituyentes de R¹⁵ seleccionadas de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₄, -C(O)-R^c, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^c, -NHC(O)R^c, -NHC(O)OR^c, -NHC(O)NHR^c, -NR^cR^c, -NHR^c, -C(O)OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NHR^c, -SO₂R^c, -NHSO₂R^c, -SO₂NHR^c o -SO₂NR^cR^c; o (v) 1-4 grupos R¹⁶; o (vi) 1-4 sustituyentes de R¹⁷ seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -Cl, -F, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, 4-morfolinilo, tiomorfolino, 1-piperidinilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, ciclopropoxi, ciclopropilmetilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 1-piperazinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, dimetilcarbamoilo, metilcarbamoilo, metilsulfonilo, metilsulfonilamino, -alquilo C₁₋₂-R^k, -C(O)-R^k, -C(O)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -NHC(O)R^k, -C(O)OR^k, -PH(=O)R^k, -P(=O)R^kR^k, -PH(=O)OR^k, -P(=O)(OR^k)₂, -OP(=O)(OR^k)₂, -OC(O)R^k, -SO₂R^k, -NHSO₂R^k, -SO₂NHR^k, -SO₂NR^kR^k, en los que cada R^k se selecciona de forma independiente de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo o heterocicloalquilo, en los que R^k está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de R^d, R^e o R^j; o (vii) 1-4 sustituyentes de R¹⁸ seleccionados de F, Cl, I, -CH₃, -OCH₃, OCH₂CH₃, -O-CH(CH₃)₂, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -NHSO₂CH₃, NH₂C(O)-, CH₃NHC(O)-, NH₂SO₂-, CH₃SO₂-, (CH₃)₂NC(O)-, CH₃C(O)NH-, CH₃SO₂NH-, bencilo, bencil-C(O), (alquilo C₁₋₄)OC(O)-, ciclopropil-C(O)-, ciclopropiletil-C(O)-, ciclobutil-C(O)-, ciclobutilmetil-C(O)-, Ph-NH-C(O)-, tiomorfolino, 4-tiomorfolinilo-C(O)-, -PH(=O)-alquilo C₁₋₆, -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -PH(=O)(Oalquilo C₁₋₆), -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, 4-morfolinilo, 4-morfolinilmetilo, 4-morfoliniletilo, 4-morfolinil-C(O)-, 1-piperidinilo, 1-piperidinil-C(O)-, p-CH₃-Ph-SO₂NH-, Ph-SO₂NH-, propil-SO₂NH-, ciclopropil-SO₂NH-, ciclobutil-SO₂NH-, butilSO₂NH-, etoxicarbonil-NH-, metoxicarbonil-NH-, ciclopropoxi, ciclopropilmetilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 1-piperazinilcarbonilo, 4-metil-1-piperazinilcarbonilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, acetilo, metoxicarbonilo, acetamido, dimetilcarbamoilo, metilcarbamoilo, etoxicarbonilamino, 1-morfoliniletilo, 3-metoxipropoxi, 2-(4-morfolinilo)etoxi, 4-morfolinilmetilcarbonilo o 4-morfoliniletilcarbonilo, en los que en cada aparición, R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, C₁₋₆alquilo, ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. En ciertas realizaciones, los átomos de hidrógeno en R⁷ se reemplazan opcionalmente por 1 a 12, o 1 a 8, o 1 a 6, o 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 átomos de deuterio con al menos 52,5 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de incorporación de deuterio para cada deuterio. En ciertas realizaciones, cada átomo de hidrógeno en R⁷ se reemplaza opcionalmente por un átomo de deuterio con al menos 52,5 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de incorporación de deuterio para cada deuterio. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'a) o (IV) como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ se selecciona de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, fenilo, 1-pirazolilo, 3-1H-pirazolilo, 4-1H-pirazolilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1,3-dimetil-5-pirazolilo, vinilo, etinilo, propinilo, 3-fluoropropinilo, ciclopropil-etinilo, ciclobutil-etinilo, ciclopentil-etinilo, ciclohexil-etinilo, 1-ciclopentenilo-etinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutililetilo, 1-metil-1-ciclopropilo, 1-ciclopropiletilo, 1-metil-1-ciclobutilo, 1-ciclobutililetilo, metoximetoxi, 4-morfolinilmetoxi, 1-piperidinilmetoxi, 4,4-difluoropiperidinilo, 4-etoxicarbonil-1-piperazinilo, 1-piperazinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1-ciclopropilcarbonil-2,3,6-trihidropiridin-4-ilo, 2,2,6,6-tetrametil-1,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,2,6,6-tetrametil-1,5-dihidropiridin-3-ilo, 1-ciclopropilcarbonil-2,3,6-trihidropiridin-5-ilo, 1-metilsulfonil-2,3,6-trihidropiridin-4-ilo, 1-metilsulfonil-2,3,6-trihidropiridin-5-ilo, 1-(4-morfolinilcarbonil)-2,3,6-trihidropiridin-4-ilo, 1-(4-morfolinilcarbonil)-2,3,6-trihidropiridin-5-ilo, 1-t-butoxicarbonil-2,3,6-trihidropiridin-4-ilo, 1-t-butoxicarbonil-2,3,6-trihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, indanilo, 1,2-benzoxazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1-ciclohexenilo, 1-ciclopentenilo, 1-clooctenilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-ciclopropil-5-pirimidinilo, 2-ciclopropil-pirimidin-5-ilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1-oxa-2,3-diazol-4-ilo, 1-oxa-2,3-diazol-5-ilo, 1-oxa-2,4-diazol-3-ilo, 1-oxa-2,4-diazol-5-ilo, 1-oxa-2,5-diazol-3-ilo, 1-oxa-2,5-diazol-4-ilo, 1-tia-2,3-diazol-4-ilo, 1-tia-2,3-diazol-5-ilo, 1-tia-2,4-diazol-3-ilo, 1-tia-2,4-diazol-5-ilo, 1-tia-2,5-diazol-3-ilo, 1-tia-2,5-diazol-4-ilo, 1-tetrazolilo, 3-tetrazolilo, 1H-5-tetrazolilo, 3H-5-tetrazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 3-cloro-5-tiofenilo o 1-ciclopropilcarbonil-piperidin-4-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-4 sustituyentes de R¹⁶ o R¹⁷; o 1-4 sustituyentes de R¹⁸, en los que en cada aparición, R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁹ seleccionados de

5 CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂-. En algunos casos, R^k es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₂, 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxatanilo, 3-oxatanilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, piperazinilo, fenilo o bencilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de -CH₃, -OCH₃, F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₃. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

10 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ se selecciona de 3-fluoropropinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-4-piridilo, fenilo, 1-pirazolilo, 3-1H-pirazolilo, 4-1H-pirazolilo, 1-metil-4-pirazolilo, 1,3-dimetil-5-pirazolilo, 4-morfolinilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2,5-dimetil-4-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-metil-5-tiazolilo, 1-isopropil-pirazol-4-ilo, 1-ciclohexenilo, 1-ciclopentenilo, 1-ciclooctenilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, ciclopropilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo o 2,5-dihidropirrol-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-4 sustituyentes de R¹⁶ o R¹⁷; o 1-4 sustituyentes de R¹⁶, en los que en cada aparición, R¹⁶ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes R¹⁹ seleccionados de CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂-. En algunos casos, R^k es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₂, 4-morfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2-oxo-1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, piperazinilo, fenilo o bencilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de -CH₃, -OCH₃, F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₃. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ es H, CN, vinilo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆deuterado, alquilo C₁₋₆ perdeuterado, halógeno, alcoxi C₁₋₆, 2-ciclopropiletinilo, piridilo, fenilo, bencilo, pirazolilo, oxazolilo, tiozolilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, benzoílo, fenilcarbamoílo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, indanilo, 1,2-benzoxazolilo, 1,3-benzoxazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-4 miembros seleccionados de forma independiente de halógeno, -CH₃, CD₃, -OCH₃, CN, CF₃, CF₃O-, -CF₂H, CHF₂O-, -N(CH₃)₂, -NHCH₃, CH₃CONH-, NH₂C(O)-, CH₃NHC(O)-, (CH₃)₂NC(O)-, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, CH₃SO₂NH-, ciclopropil-SO₂NH-, butil-SO₂NH-, p-CH₃C₆H₄SO₂NH-, NH₂SO₂-, CH₃NHSO₂-, (CH₃)₂NSO₂-, 4-morfolinilo, piperidinilo, 4-metil-1-piperazinilo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, t-butoxicarbonil o 2-(4-morfolinilo)-etilo. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ se selecciona de Cl, Br, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-ciclopropilcarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1-morfolinocarbonilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,3-dimetil-pirazol-4-ilo o 1-(4-piperidinil)pirazol-4-ilo, 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, 1-(ciclopropilcarbonil)-2,5-dihidro-pirrol-3-ilo, 3-fluoro-propinilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 5-tiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes de R¹⁴ seleccionados de forma independiente de F, Cl, -CH₃, -Et, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, CD₃, -OCH₃, CN, CH₂F, -CF₂H, CF₃, CF₃O-, CHF₂O-, CH₂FO-, NH₂, -N(CH₃)₂, -NHCH₃, CH₃CONH-, NH₂C(O)-, CH₃NHC(O)-, (CH₃)₂NC(O)-, -PH(=O)(C₁₋₄alquil), -P(=O)(C₁₋₄alquil)₂, -PH(=O)CH₃, -P(=O)(CH₃)₂, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, 4-morfolinilo, 4-morfolinilmetilo, 4-tiomorfolinilo, 4-morfolinilcarbonilo, 4-tiomorfolinilcarbonilo, 4-morfolinilmetilcarbonilo, 4-tiomorfolinilmetilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, ciclobuilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, 4-piperidinilo, 4-piperidinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 1-piperazinilcarbonilo, t-butoxicarbonilo, 2-(4-morfolinilo)-etilo, 2-(4-morfolinilo)-etoxi, 1,2-dihidroxietilcarbonilo, 3-metoxipropoxi, 1-pirrolidinilo, PhSO₂NH-, alquilo C₁₋₄-SO₂NH-, ciclopropil-SO₂NH-, p-CH₃C₆H₄SO₂NH-, NH₂SO₂-, alquilo C₁₋₄-NHSO₂-, alquilo C₁₋₄)₂NSO₂-, alquilo C₁₋₄-NHC(O)-, alquilo C₁₋₄-C(O)-, alquilo C₁₋₄-SO₂-, 4-morfolinilo-alcoxi C₁₋₄, o 1-pirrolidinilcarbonilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-2 grupos de alquilo C₁₋₄. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ es arilo sustituido opcionalmente con: (i) 1-3 sustituyentes de R⁹; o dos sustituyentes de R⁹ adyacentes en R⁷, junto con los átomos con los que se unen, forman un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N o S y sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes de R^d; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d; o (iv) 1-3 sustituyentes de R¹⁵; o (v) 1-3 sustituyentes de R¹⁶ o R¹⁷; o (vi) 1-3 sustituyentes de R¹⁸, en los que cada uno de los sustituyentes de R⁷, R⁹, R^c, R^d, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ o R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁹ seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -

OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂- , (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. En algunos casos, R⁷ es fenilo o fenilo perdeuterado (C₆D₅), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes de R¹⁶ o R¹⁷; o 1-3 sustituyentes de R¹⁸, en los que R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ está cada uno opcionalmente sustituido además con 1-3 grupos R¹⁹. En otros casos, R⁷ es fenilo sustituido
 5 opcionalmente con 1-3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de F, Cl, CH₃, -OCH₃, CF₃, CF₃O-, -CFH₂, -CF₂H, CHF₂O-, CH₂FO-, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CN, 4-morfolinilo, 4-morfolinilmetilo, 1-piperidinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, 4-morfolinilcarbonilo, 1-piperidinilcarbonilo, 4-metil-1-piperazinilcarbonilo, 1-pirrolidinilcarbonilo, ciclopropilo, ciclopropilcarbonilo, 4-morfoliniletilo, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH-,
 10 CH₃C(O)-, 4-morfolinilmetilcarbonilo, 1,2-dihidroxiopropanoilo, (CH₃)₂NC(O)- o metoxicarbonilamino, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, 4-morfolinilo o 4-morfolinilmetilo. En otros casos, R⁷ es 1-naftilo, o 2-naftilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 11-3 sustituyentes de R¹⁶ o R¹⁷; o 1-3 sustituyentes de R¹⁸, en los que R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ está cada uno opcionalmente sustituido además con 1-3 grupos R¹⁹. En ciertas realizaciones, los átomos de hidrógeno en R⁷ se reemplazan opcionalmente por 1 a 12, o 1 a 8, o 1 a 6, o 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 átomos de
 15 deuterio con al menos 52,5 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de incorporación de deuterio para cada deuterio. En ciertas realizaciones, cada átomo de hidrógeno en R⁷ se reemplaza opcionalmente por un átomo de deuterio con al menos 52,5 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de incorporación de deuterio para cada deuterio. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente
 20 documento.

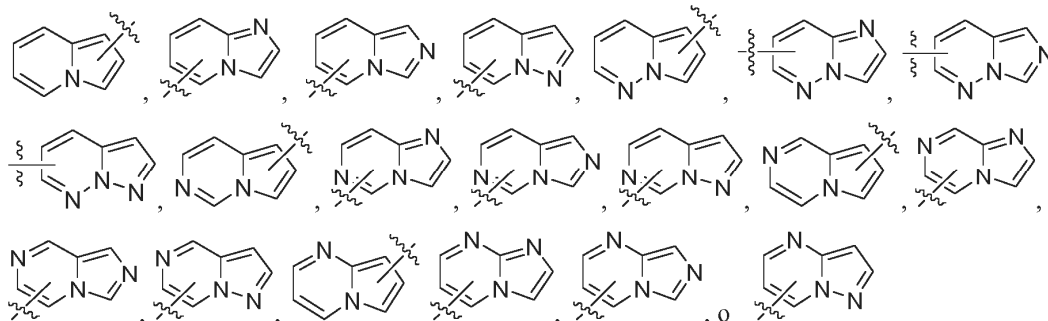
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ es 1H-4-benzotriazolilo, 1H-5-benzotriazolilo, 1H-4-benzimidazolilo, 1H-5-benzimidazolilo, 1H-4-indazolilo, 1H-5-indazolilo, 1H-6-indazolilo, 1H-7-indazolilo, 1H-4-indolilo, 1H-5-indolilo, 1H-6-indolilo, 1H-7-indolilo, 2-oxo-6-indolinilo, 2-oxo-4-indolinilo, 2-oxo-5-indolinilo, 2-oxo-7-indolinilo, 1,2-benzoxazol-4-ilo, 1,2-benzoxazol-5-ilo, 1,2-benzoxazol-6-ilo, 1,2-benzoxazol-7-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo, 1,3-benzoxazol-7-ilo, 1,2-benzotiazol-4-ilo, 1,2-benzotiazol-5-ilo, 1,2-benzotiazol-6-ilo, 1,2-benzotiazol-7-ilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo, 8-quinolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-isoquinolinilo, 7-isoquinolinilo, 8-isoquinolinilo, 5-cinnolinilo, 6-cinnolinilo, 7-cinnolinilo, 8-cinnolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo, 8-quinazolinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo, 7-quinoxalinilo, 8-quinoxalinilo, 4-indanilo, 5-indanilo, 5-tetralinilo, 6-tetralinilo, 1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilo, 1,3-dihidroisobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-4-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo, 1,3-dihidroisobenzotiofen-4-ilo, 1,3-dihidroisobenzotiofen-5-ilo, 2,3-dihidrobenzotiofen-4-ilo, 2,3-dihidrobenzotiofen-5-ilo, 2,3-dihidrobenzotiofen-6-ilo, 2,3-dihidrobenzotiofen-7-ilo, 4-indolinilo, 5-indolinilo, 6-indolinilo, 7-indolinilo, 5-isocromanilo, 6-isocromanilo, 7-isocromanilo, 8-isocromanilo, 5-cromanilo, 6-cromanilo, 7-cromanilo, 8-cromanilo, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-4-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-7-ilo, 2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-4-ilo, 2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1,2-benzotiazol-7-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-4-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-7-ilo, 2,3-dihidro-1,2-benzoxazol-4-ilo, 2,3-dihidro-1,2-benzoxazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,2-benzoxazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1,2-benzoxazol-7-ilo, 4-benzofuranilo, 5-benzofuranilo, 6-benzofuranilo, 7-benzofuranilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[c]tiofenilo, 5-benzo[c]tiofenilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilo, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, indanilo, 1,2-benzoxazol-4-ilo, 1,2-benzoxazol-5-ilo, 1,2-benzoxazol-6-ilo, 1,2-benzoxazol-7-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo o 1,3-benzoxazol-7-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: (i) 1-3 sustituyentes de R⁹; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d; o (iv) 1-3 sustituyentes de R¹⁵; o (v) 1-3 sustituyentes de R¹⁶; o (vi) 1-3 sustituyentes de R¹⁷; o (vii) 1-3 sustituyentes de R¹⁸, en los que cada uno de los sustituyentes de R⁹, R^c, R^d, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ o R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁹ seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo, 3-azetidínilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -P(=O)CH₃, -P(=O)(CH₃)₂, -PH(=O)OCH₃, -P(=O)(OCH₃)₂, -OP(=O)(OCH₃)₂, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂.
 45 Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R⁷ es un heteroarilo sustituido opcionalmente con: (i) 1-3 sustituyentes de R⁹; o dos sustituyentes de R⁹ adyacentes en R⁷, junto con los átomos con los que se unen, forman un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N o S y sustituido
 55 opcionalmente con 1-3 sustituyentes de R^d; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d; o (iv) 1-3 sustituyentes de R¹⁵; o (v) 1-3 sustituyentes de R¹⁶; o (vi) 1-3 sustituyentes de R¹⁷; o (vii) 1-3 sustituyentes de R¹⁸, en los que cada uno de los sustituyentes de R⁹, R^c, R^d, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ o R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁹ seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo, 3-azetidínilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -PH(=O)CH₃, -P(=O)(CH₃)₂, -PH(=O)OCH₃, -P(=O)(OCH₃)₂, -OP(=O)(OCH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. En algunos casos, R⁷ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, R⁵ y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.
 60


En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 es 5-pirimidinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirazinilo, 2-piridazinilo, 3-piridazinilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1-oxa-2,3-diazol-4-ilo, 1-oxa-2,3-diazol-5-ilo, 1-oxa-2,4-diazol-3-ilo, 1-oxa-2,4-diazol-5-ilo, 1-oxa-2,5-diazol-3-ilo, 1-oxa-2,5-diazol-4-ilo, 1-tia-2,3-diazol-4-ilo, 1-tia-2,3-diazol-5-ilo, 1-tia-2,4-diazol-3-ilo, 1-tia-2,4-diazol-5-ilo, 1-tia-2,5-diazol-3-ilo, 1-tia-2,5-diazol-4-ilo, 1-tetrazolilo, 3-tetrazolilo, 1H-5-tetrazolilo, 3H-5-tetrazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tiofenilo o 3-tiofenilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo, 3-azetidínilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -PH(=O)CH₃, -P(=O)(CH₃)₂, -P(=O)(OCH₃)₂, -OP(=O)(OCH₃)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

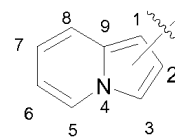
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 se selecciona de 1-benzotriazolilo, 1-benzimidazolilo, 1H-2-benzimidazolilo, 1-indazolilo, 1H-3-indazolilo, 1-indolilo, 1H-2-indolilo, 1H-3-indolilo, 1,2-benzoxazol-3-ilo, 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,2-benzotiazol-3-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo, 3-cinnolinilo, 4-cinnolinilo, 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo, 2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo o 1-benzo[c]tiofenilo cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 se selecciona de:



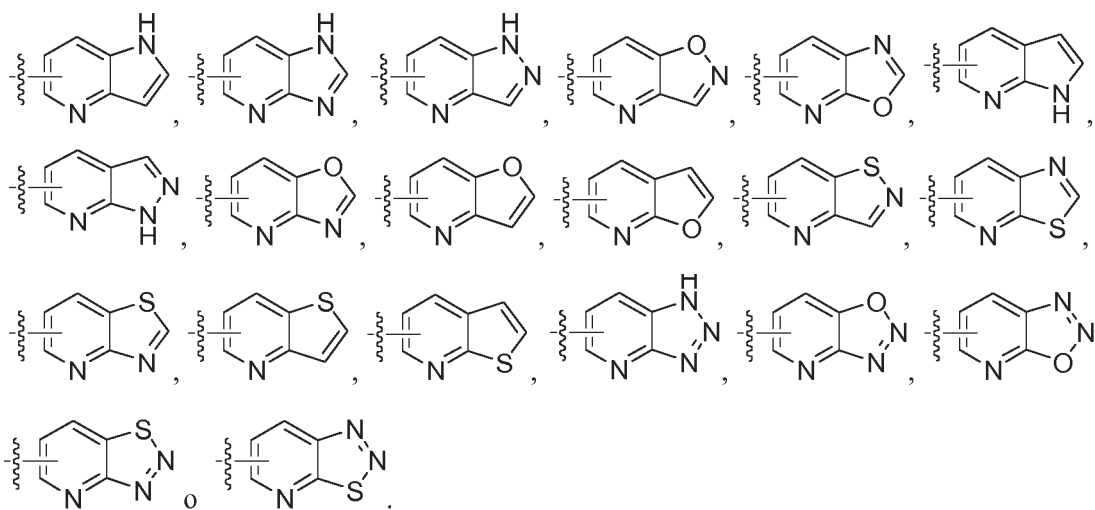
cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo, 3-azetidínilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -PH(=O)CH₃, -P(=O)(CH₃)₂, -PH(=O)(Oalquilo C₁₋₆), -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂, donde la línea ondulada indica el punto de

unión con el resto de la molécula. La indicación  significa que R^7 puede unirse con el resto de la molécula en



cualquiera de las posiciones disponibles del grupo R^7 expuesto anteriormente. Por ejemplo, se entiende que incluye 1-indolizino, 2-indolizino, 3-indolizino, 4-indolizino, 5-indolizino, 6-indolizino, 7-indolizino y 8-indolizino (es decir, puede haber sustituciones en 1, 2, 3, 5, 6, 7 u 8 posiciones del anillo de indolizina).

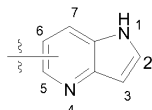
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 se selecciona de:



- 5 cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, -PH(=O)CH₃, -P(=O)(CH₃)₂, -PH(=O)(Oalquilo C₁₋₆), -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂, donde la línea ondulada indica el punto de unión con el resto de la molécula. La indicación

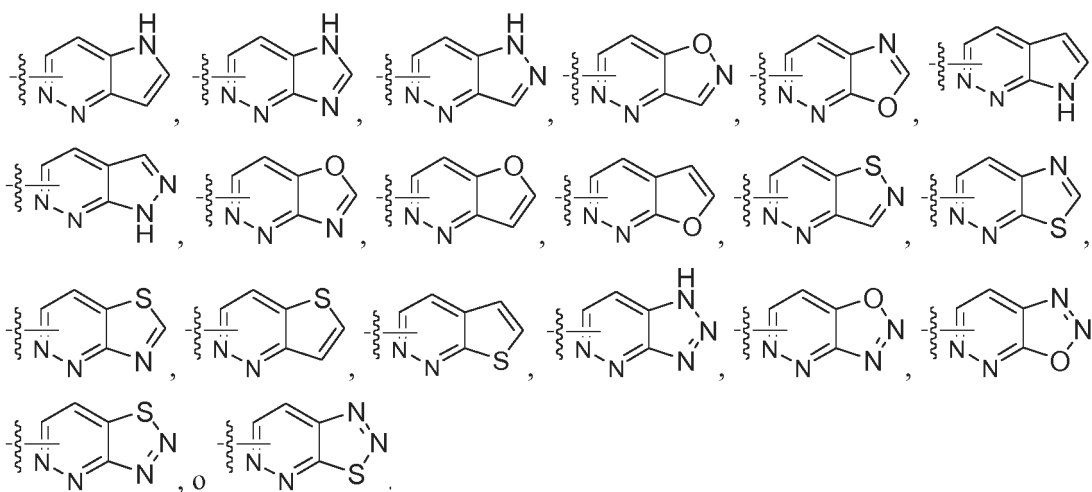


significa que R^7 puede unirse con el resto de la molécula en cualquiera de las posiciones disponibles del grupo R^7




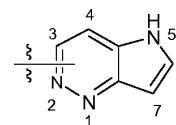
- 15 expuesto anteriormente. Por ejemplo, se entiende que incluye 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-1-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-ilo y 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-ilo (es decir, puede haber sustituciones en 1, 2, 3, 5, 6, o 7 posiciones del anillo de pirrolo[3,2-b]piridina). Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.


- 20 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 se selecciona de:

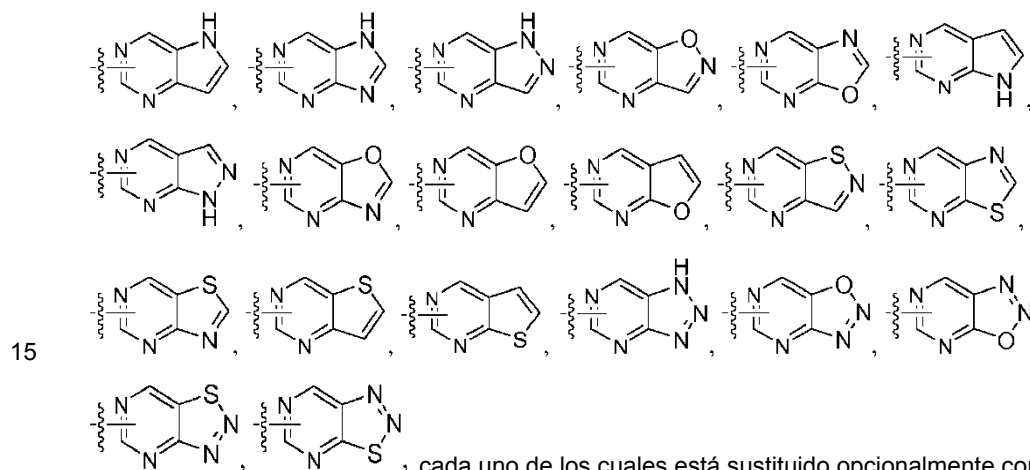



de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además

opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} seleccionados de forma independiente de $-\text{CN}$, F , Cl , I , $-\text{OCH}_3$, alquilo C_{1-6} , ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, $-\text{PH}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{PH}(=\text{O})(\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NS}(\text{O})_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ o CH_3SO_2 , donde la línea ondulada indica el punto de unión con el resto de la molécula. La indicación  significa que R^7 puede unirse con el resto de la molécula en cualquiera de

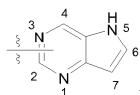


las posiciones disponibles del grupo R^7 expuesto anteriormente. Por ejemplo,  se entiende que incluye 5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-3-ilo, 5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-4-ilo, 5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-5-ilo, 5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-6-ilo, 5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-7-ilo (es decir, puede haber sustituciones en 3, 4, 5, 6 o 7 posiciones del anillo de 5H-pirrolo[3,2-c]piridazina). Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 se selecciona de:

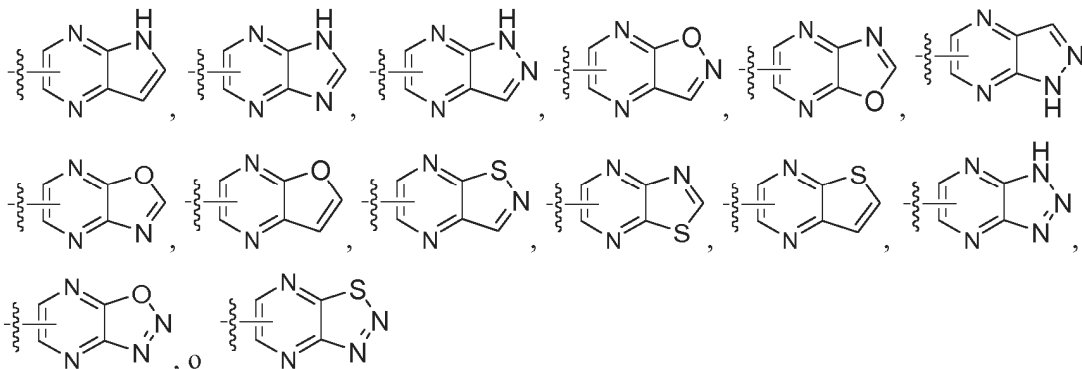


15 cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} seleccionados de forma independiente de $-\text{CN}$, F , Cl , I , $-\text{OCH}_3$, alquilo C_{1-6} , ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{PH}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$, $-\text{PH}(=\text{O})(\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{Oalquilo } \text{C}_{1-6})_2$, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NS}(\text{O})_2-$, $(\text{CH}_3)_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ o CH_3SO_2 , donde la línea ondulada indica el punto de unión con el resto de la molécula. La indicación  significa que R^7 puede unirse con el resto de la molécula en cualquiera de las posiciones disponibles del grupo R^7

25 expuesto anteriormente. Por ejemplo,  se entiende que incluye 5H-pirrolo[3,2-c]pirimidin-2-ilo, 5H-pirrolo[3,2-c]pirimidin-4-ilo, 5H-pirrolo[3,2-c]pirimidin-5-ilo, 5H-pirrolo[3,2-c]pirimidin-6-ilo y 5H-pirrolo[3,2-c]pirimidin-7-ilo (es decir, puede haber sustituciones en 2, 4, 5, 6, o 7 posiciones del anillo de 5H-pirrolo[3,2-c]pirimidina). Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

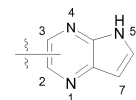


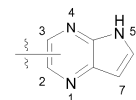
30 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 se selecciona de:



de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} seleccionados de forma independiente de $-CN$, F , Cl , I , $-OCH_3$, alquilo C_{1-6} , ciclopropilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo, 3-azetidínilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, $-OH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_3 , $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $CH_3C(O)-$, $-PH(=O)CH_3$, $-P(=O)(CH_3)_2$, $-PH(=O)(Oalquilo C_{1-6})$, $-P(=O)(Oalquilo C_{1-6})_2$, $-OP(=O)(Oalquilo C_{1-6})_2$, $CH_3C(O)O-$, $CH_3OC(O)-$, $CH_3NHC(O)-$, $CH_3C(O)NH-$, $(CH_3)_2NC(O)-$, $(CH_3)_2NS(O)_2-$, $(CH_3)_2S(O)_2NH-$ o CH_3SO_2 , donde la línea ondulada indica el punto de unión con el

resto de la molécula. La indicación  significa que R^7 puede unirse con el resto de la molécula en cualquiera de



las posiciones disponibles del grupo R^7 expuesto anteriormente. Por ejemplo,  se entiende que incluye 5H-pirrólo[2,3-b]pirazín-2-ilo, 5H-pirrólo[2,3-b]pirazín-3-ilo, 5H-pirrólo[2,3-b]pirazín-5-ilo, 5H-pirrólo[2,3-b]pirazín-6-ilo, 5H-pirrólo[2,3-b]pirazín-7-ilo, (es decir, puede haber sustituciones en 2, 3, 5, 6 o 7 posiciones del anillo de 5H-pirrólo[2,3-b]pirazina). Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 es cicloalquilo o cicloalqueno, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, 1-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 4-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 4-ciclohexenilo, 1-ciclohexenilo, 1-octenilo, 1,4-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadien-3-ilo o ciclooctatetraeno, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . En algunos casos, R^7 es ciclopentenilo, ciclohexenilo o ciclopropilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 R^{18} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m of formula (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 es heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente con: (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 R^{18} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 es 1-aziridinilo, 2-aziridinilo, 1-1-azetidínilo, 2-azetidínilo, 3-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-

dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrofuran-4-ilo, 2,3-dihidrofuran-5-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidropirán-2-ilo, 2,3-dihidropirán-3-ilo, 2,3-dihidropirán-4-ilo, 2,3-dihidropirán-5-ilo, 2,3-dihidropirán-6-ilo, 3,6-dihidro-2H-pirán-2-ilo, 3,6-dihidro-2H-pirán-3-ilo, 3,6-dihidro-2H-pirán-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-pirán-5-ilo, 3,6-dihidro-2H-pirán-6-ilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-6-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 R18, en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . En algunos casos, R^7 es 1-aziridinilo, 2-aziridinilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,3-dihidrofuran-4-ilo, 2,3-dihidrofuran-5-ilo, 2,3-dihidrofuran-4-ilo, 2,3-dihidrofuran-5-ilo, 2,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidropirán-5-ilo, 2,3-dihidropirán-6-ilo, 3,6-dihidro-2H-pirán-4-ilo, 3,6-dihidro-2H-pirán-5-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 R18, en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . En otros casos, R^7 es 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo o 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 R18, en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 es alqueno C_{2-4} o alquino C_{2-4} , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 R18, en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 es vinilo, etinilo, 1-propinilo, 3-fluoro-propinilo o ciclopropiletinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 R18, en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . En algunos casos, R^7 es etinilo, 1-propinilo, 3-fluoro-propinilo o ciclopropiletinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: (i) 1-3 sustituyentes de R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 R18, en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), R^7 es halógeno, alquilo C_{1-6} , CN, -alquilo $C_{1-2}-R^k$, -C(O)- R^k , -C(O)NHR^k, -C(O)NR^kR^k, -NHC(O)R^k, -C(O)OR^k, -OC(O)R^k, -SO₂R^k, -NHSO₂R^k, -SO₂NHR^k, -SO₂NR^kR^k, en los que cada R^k es de forma independiente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo o heterocicloalquilo, en los que R^k está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^d . En algunos casos, R^k es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-piperazinil o 2-piperazinilo, en los que R^k está además opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R^d . Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

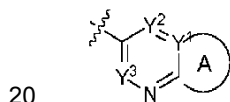
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), dos sustituyentes de R^7 adyacentes junto con los átomos con los que se unen, forman un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de N, O o S, en los que el anillo está opcionalmente sustituido con (i) 1-3 sustituyentes R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 R18, en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . En ciertas realizaciones, el anillo de 5 o 6 miembros se selecciona de un sistema de anillo de ciclopentano, ciclohexano, pirrolidina, pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, piridina, pirazina, piperidina, piperazina, pirimidina o piridazina, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con sustituyentes de 1-3 R^{16} ; o 1-3 R^{17} ; o 1-3 sustituyentes de R^{18} , en los que R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} . Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 y el subíndice m de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

5 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IV) o (I'a), el anillo A es un anillo aromático heterocíclico fusionado de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene un anillo aromático heterocíclico que tiene 1-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S; o un anillo de benceno fusionado opcionalmente sustituido; o cuando el anillo A está sustituido con dos o más sustituyentes, dos de dichos sustituyentes, junto con los átomos a los que se unen, opcionalmente forman un anillo de 5 o 6 miembros. Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 de fórmulas (I'a) o (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

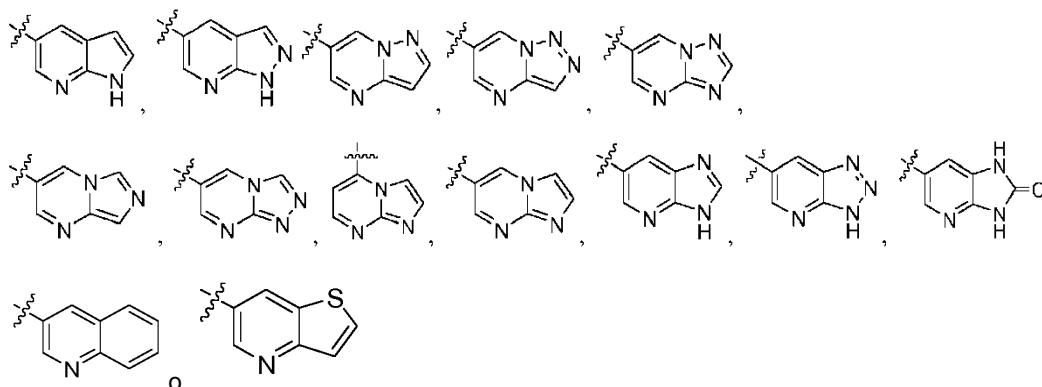
10 En cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'a) o (IV), los átomos de hidrógeno en R^7 se reemplazan opcionalmente por 1 a 12, o 1 a 8, o 1 a 6, o 1 a 3 o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 átomos de deuterio con al menos 52,5 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de incorporación de deuterio para cada deuterio. En ciertas realizaciones, cada átomo de hidrógeno en R^7 se reemplaza opcionalmente por un átomo de deuterio con al menos 52,5 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de incorporación de deuterio para cada deuterio.

15 En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (I'a) o (IV), el anillo A es un anillo aromático heterocíclico fusionado de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S; o un anillo de benceno fusionado. Todas las otras variables Y^1 , Y^2 , Y^3 , R^3 , R^4 , R^5 de fórmula (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento. En ciertos casos, el anillo A es un anillo de pirrol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, imidazol, tiofeno o benceno fusionado.

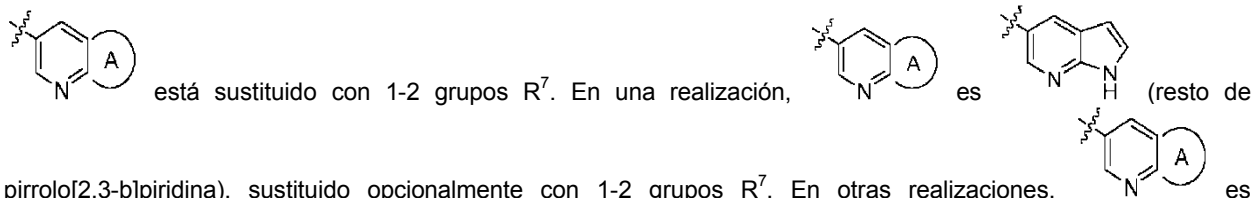
En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (IV), el resto:



se selecciona de



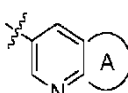
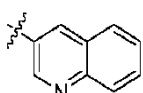
25 cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-2 grupos R^7 y la línea ondulada indica el punto de unión con el resto de la molécula. En algunas realizaciones,

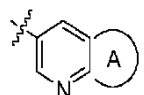


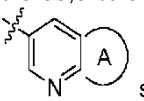
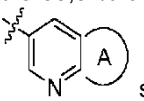
(resto de pirazolo[1,5-a]pirimidina, sustituido opcionalmente con 1-2 grupos R^7 . En otras realizaciones,

30 es (resto de tieno[2,3-b]piridina), sustituido opcionalmente con 1-2 grupos R^7 . En otras

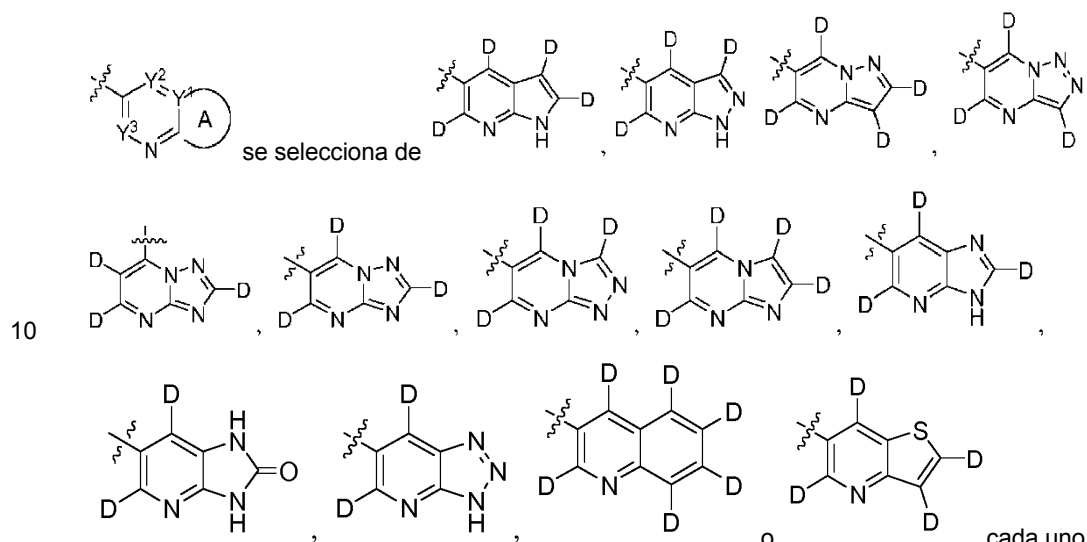
realizaciones más, es (resto de pirazolo[3,4-b]piridina), sustituido opcionalmente con grupos

R⁷. En aun otras realizaciones,  es  (resto de quinolina), sustituido opcionalmente con 1-2 grupos R⁷. Todas las otras variables R³, R⁷ y R⁵ de fórmula (IV) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, los átomos de hidrógeno en

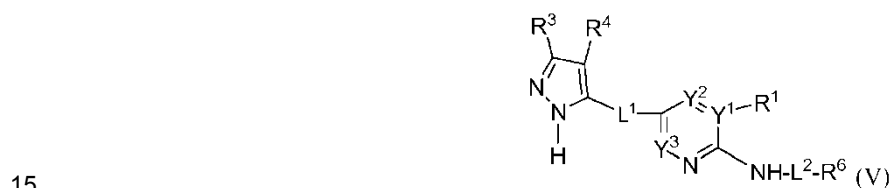
5  se reemplazan opcionalmente con 1 a 6 deuterios con al menos 52,5 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de incorporación de deuterio para cada deuterio. En algunas realizaciones, cada

 tomo de hidrógeno en  se reemplaza opcionalmente por un átomo de deuterio con al menos 52,5 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de incorporación de deuterio para cada deuterio.

En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (IV), el resto:

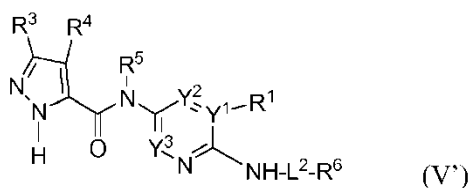


sustituido opcionalmente con 1-2 grupos R⁷ y la línea ondulada indica el punto de unión con el resto de la molécula. En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II) o (III), se describen en el presente documento compuestos de fórmula (V):



En ciertas realizaciones, R⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciclopropilo o un par de electrones solitario; L² es un enlace, -CH₂-, -C(O)- o -SO₂; R⁶ es alquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 miembros de R⁹ seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -X¹-arilo, arilo-alquilo C₁₋₄-X¹-, heteroarilo-X¹-, heteroarilo-alquilo C₁₋₄ -X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-X¹-, cicloalqueno C₃₋₆-X¹-, CH₂=CH-X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-alqueno C₂₋₄-X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-alquino C₂₋₄-X¹-, heterociclo-X¹-, heterociclo-alquilo C₁₋₄-X¹- o R⁸; o dos miembros de R⁹ adyacentes junto con los átomos con los que están unidos forman un anillo fusionado de 5 o 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S. En algunos casos, R¹ es H o un par de electrones solitario. En un caso, R¹ es H. En otro caso, Y¹ es N y R¹ es un par de electrones solitario. Todas las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴, L¹ y L² de fórmula (V) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (V), L¹ es -C(O)NR⁵-, en el que el grupo carbonilo en L¹ se une covalentemente con el anillo de pirazol y el átomo de nitrógeno en L¹ se une covalentemente con el anillo aromático de 6 miembros en fórmula (V).

En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (V), se describen en el presente documento compuestos de fórmula (V'):



En ciertas realizaciones, R⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciclopropilo o un par de electrones solitario; L² es un enlace, -CH₂-, -C(O)- o -SO₂; R⁶ es alquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 miembros de R⁹ seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -X¹-arilo, arilo-alquilo C₁₋₄-X¹-, heteroarilo-X¹-, heteroarilo-alquilo C₁₋₄-X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-X¹-, cicloalqueno C₃₋₆-X¹-, CH₂=CH-X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-alqueno C₂₋₄-X¹-, cicloalquilo C₃₋₆-alquino C₂₋₄-X¹-, heterociclo-X¹-, heterociclo-alquilo C₁₋₄-X¹- o R³; o dos miembros de R⁹ adyacentes junto con los átomos con los que están unidos forman un anillo fusionado de 5 o 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S. En algunos casos, R¹ es H o un par de electrones solitario. En un caso, R⁵ es H. En otro caso, Y¹ es N y R⁵ es un par de electrones solitario. Las otras variables Y¹, Y², Y³, R³, R⁴ y L² de fórmula (V') son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (V) o (V'), R⁶ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R⁹; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d; o (iv) 1-3 sustituyentes de R¹⁵; o (v) 1-3 sustituyentes de R¹⁶; o (vi) 1-3 sustituyentes de R¹⁷; o (vii) 1-3 sustituyentes de R¹⁸, en los que cada uno de los sustituyentes de R⁹, R^c, R^d, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ o R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁹ seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. En ciertos casos, R⁶ es fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R⁹; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d; o (iv) 1-3 sustituyentes de R¹⁵; o (v) 1-3 sustituyentes de R¹⁶; o (vi) 1-3 sustituyentes de R¹⁷; o (vii) 1-3 sustituyentes de R¹⁸, en los que cada uno de los sustituyentes de R⁹, R^c, R^d, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ o R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁹ seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. En algunos casos, R⁶ es un heteroarilo que tiene 1-3 heteroátomos como miembros de anillo de O, N o S. En algunos casos, R⁶ es un heteroarilo que tiene 1-2 heteroátomos como miembros de anillo de N. Las otras variables Y¹, Y², Y³, R¹, R³, R⁴, R⁵ y L² de fórmula (V) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (V) o (V'), R⁶ es fenilo, que está opcionalmente sustituido con (i) 1-3 sustituyentes de R⁹; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d; o (iv) 1-3 sustituyentes de R¹⁵; o (v) 1-3 sustituyentes de R¹⁶; o (vi) 1-3 sustituyentes de R¹⁷; o (vii) 1-3 sustituyentes de R¹⁸; o (viii) 1-3 sustituyentes de R¹⁹, en los que cada uno de los sustituyentes de R⁹, R^c, R^d, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ o R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁹ seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. Las otras variables Y¹, Y², Y³, R¹, R³, R⁴, R⁵ y L² de fórmula (V) son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (V) o (V'), R⁶ es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo o 4-piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con (i) 1-3 sustituyentes de R⁹; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d; o (iv) 1-3 sustituyentes de R¹⁵; o (v) 1-3 sustituyentes de R¹⁶; o (vi) 1-3 sustituyentes de R¹⁷; o (vii) 1-3 sustituyentes de R¹⁸; o (viii) 1-3 sustituyentes de R¹⁹, en los que cada uno de los sustituyentes de R⁹, R^c, R^d, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ o R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁹ seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. Las otras variables Y¹, Y², Y³, R¹, R³, R⁴, R⁵ y L² de fórmula (V) o (V') son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) o (V') y cualquiera de las subfórmulas de las mismas, R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciclopropilo, fenilo, CN, CN-CH₂-, alcoxi C₁₋₄, R⁹ o un par solitario de electrones; o R³ y R⁴ se toman junto con los átomos con los que están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N o S; en los que R⁹ es -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -ORⁿ, -

5
10
15
20
25

SR^h, -OC(O)R^h, -OC(S)R^h, -C(O)R^h, -C(S)R^h, -C(O)OR^h, -C(S)OR^h, -S(O)R^h, -S(O)₂R^h, -C(O)NH R^h, -C(S)NHR^h, -C(O)NR^hR^h, -C(S)NR^hR^h, -S(O)₂NHR^h, -S(O)₂NR^hR^h, -C(NH)NHR^h, -C(NH)NR^bR^b, -N HC(O)R^h, -NHC(S)R^h, -NR^hC(O)R^h, -NR^hC(S)R^h, -NHS(O)₂R^h, -NR^hS(O)₂R^h, -NHC(O)NHR^h, -NHC(S)NHR^h, -NR^hC(O)NH₂, -NR^hC(S)NH₂, -NR^hC(O)NHR^h, -NR^hC(S)NHR^h, -NHC(O)NR^hR^h, -NHC(S)NR^hR^h, -NR^hC(O)NR^hR^h, -NR^hC(S)NR^hR^h, -NHS(O)₂NHR^h, -NR^hS(O)₂NH₂, -NR^hS(O)₂NHR^h, -NHS(O)₂NR^hR^h, -NR^hS(O)₂NR^hR^h, -NHR^h o -NR^hR^h, en los que cada R^h es de forma independiente H o alquilo C₁₋₂. En ciertas realizaciones, R³ y R⁴ no son simultáneamente hidrógeno. En algunos casos, R³ y R⁴ se seleccionan de forma independiente de H, alquilo C₁₋₆, halógeno, CN, ciclopropilo, CN-CH₂-, fenilo, ciclopropilmetilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o R⁹. En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son cada uno de forma independiente halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciclopropilo, -CN, haloalquilo C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₄. En otras realizaciones, R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de forma independiente de Br, Cl, metilo, etilo, ciclopropilo, -CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, -OCH₃, -OCF₃, -OCHF₂ o -OCH₂F, CNCH₂-, NH₂C(O)-, CH₃NHCO- o CH₃C(O)NH-. En otros casos, R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, -CH₃, -CD₃, -C₆D₅, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F halógeno, CN, ciclopropilo, CN-CH₂-, fenilo, ciclopropilmetilo o -OCH₃. En otros casos más, R³ y R⁴ son cada uno de forma independiente H, F, Cl, Br, NH₂C(O)-, CH₃, CD₃, Et, ciclopropilo, CN, CH₂CH₂- o CH₃C(O)NH-. En otros casos, R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OC(O)R^h, -C(O)R^h, -C(O)OR^h, -S(O)R^h, -S(O)₂R^h, -C(O)NHR^h, -C(O)NR^hR^h, -C(S)NR^hR^h, -S(O)₂NHR^h, -S(O)₂NR^hR^h, -C(NH)NHR^h, -C(NH)NR^hR^h, -NH(O)R^h, -NHC(S)R^h, -NR^hC(O)R^h, -NHC(O)NHR^h, -NHC(S)NHR^h, -NR^hC(O)NH₂, -NR^hC(O)NHR^h, -NHC(O)NR^hR^h, -NR^hC(O)NR^hR^h, -NHS(O)₂NHR^h, -NR^hS(O)₂NH₂, -NR^hS(O)₂NHR^h, -NHS(O)₂NR^hR^h, -NR^hS(O)₂NR^hR^h, -NHR^h o -NR^hR^h, en los que R^h es H o alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son H. En otras realizaciones, R³ es H y R⁴ es un sustituyente distinto de hidrógeno como se describe en el presente documento. En otras realizaciones más, R⁴ es H y R³ es un sustituyente distinto de hidrógeno como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, tanto R³ como R⁴ son un sustituyente distinto de hidrógeno como se describe en el presente documento. Las otras variables y sustituyentes son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

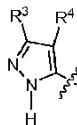
30

En algunas realizaciones de compuestos de Fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV), (V) o (V'), o cualquiera de las fórmulas subgenéricas de las mismas, Y¹ es C, Y² es CR¹⁰ e Y³ son CH. En otras realizaciones, Y¹ es C e Y² e Y³ son N. En otras realizaciones más, Y¹ es C, Y² es N e Y³ es CH. En aun otras realizaciones, Y¹ es C, Y² es CR¹⁰ e Y³ es N. En otras realizaciones, Y¹ es N, Y² es N e Y³ es N. En otras realizaciones, Y¹ es N, Y² es CR¹⁰ e Y³ es CH. En otras realizaciones, Y¹ es N, Y² es CR¹⁰ e Y³ es N. En otras realizaciones, Y¹ es N, Y² es CR¹⁰ e Y³ es CH. En otras realizaciones, Y¹ es N, Y² es N e Y³ es CH. En ciertos casos, R¹⁰ es H, CN, alquilo C₁₋₄, halógeno, haloalqui C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄. En una realización, R¹⁰ es H. Todas las otras variables R¹, R², Z¹, Z², Z³, Z⁴, R³, R⁴, R⁵, L¹ o L² son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

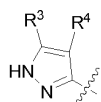
35
40

En ciertas realizaciones de compuestos de Fórmula (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV), (V) o (V') o cualquiera de las subfórmulas de las mismas, Y¹ es C, Y³ es CH e Y² es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, vinilo, etinilo, fenilo-alquilo C₁₋₄, heteroarilo-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, cicloalqueno C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, CH₂=CH-X²-, cicloalquilo C₃₋₆-alqueno C₂₋₄-X²-, cicloalquilo C₃₋₆-alquino C₂₋₄-X²-, heterociclo-alquilo C₁₋₄- o R⁸, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos R⁹ o 1-5 grupos R^c o 1-5 grupos R^d o 1-5 grupos R^e. Todas las otras variables R¹, R², Z¹, Z², Z³, Z⁴, R³, R⁴, R⁵, L¹ o L² son como se definen en cualquiera de las realizaciones como se describe en el presente documento.

En ciertas realizaciones de compuestos de fórmulas (IV), (V), (V') o cualquier fórmula subgenérica de las mismas, o cualquier realización de compuestos de fórmulas (IV), (V), (V') como se describen en el presente documento, o



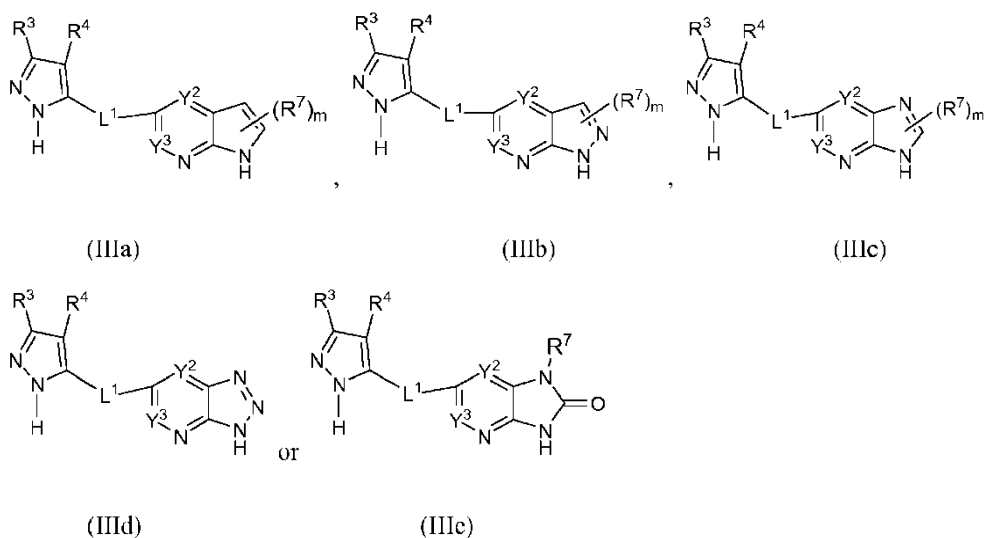
cualquiera de los compuestos descritos en los Ejemplos, el resto puede existir en una forma tautomérica:



45

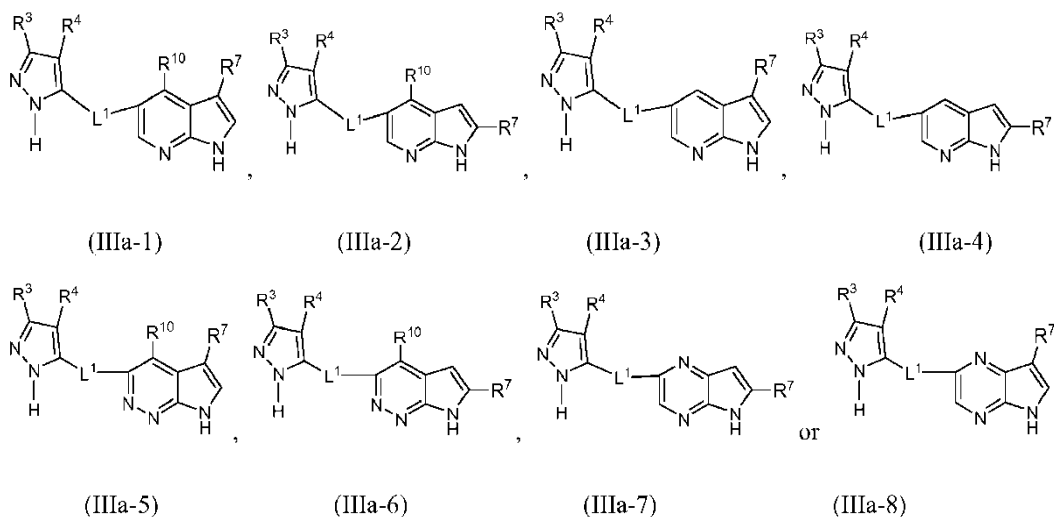
en la que la línea ondulada indica el punto de unión con el resto de la molécula. *Subfórmulas de Fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV), (V) o (V')*

En un grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II) o (III) tienen subfórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId) o (IIIe):



Las variables y sustituyentes R^3 , R^4 , R^7 , L^1 , Y^2 e Y^3 en las subfórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIIc) o (IIIe) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II) o (III) y en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento. En algunas realizaciones, R^7 es como se define en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (IV) como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, L^1 es como se define en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I) o (II) desveladas en el presente documento. En algunas realizaciones, R^5 es H. En ciertos casos, L^1 es $-\text{NH}\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{=NH})\text{NH}-$ o $-\text{NHC}(\text{=NH})-$. En algunos casos, L^1 es $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$. En otros casos L^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$. En una realización, la divulgación proporciona compuestos de fórmula (IIIa). En una realización, la divulgación proporciona compuestos de fórmula (IIIc). En una realización, la divulgación proporciona compuestos de fórmula (IIIc). En una realización, la divulgación proporciona compuestos de fórmula (IIIe). En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIIc) o (IIIe), Y^2 e Y^3 son CH. En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIIc) o (IIIe), Y^2 es N e Y^3 es CH. En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIIc) o (IIIe), Y^2 es CR^{10} , en el que R^{10} es un sustituyente distinto de hidrógeno como se describe en el presente documento para compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV) (V) o (V') e Y^3 es CH.

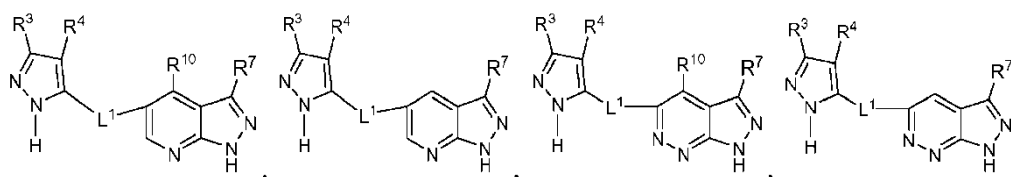
En un segundo grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III) o (IIIa) tienen subfórmulas (IIIa-1), (IIIa-2), (IIIa-3), (IIIa-4), (IIIa-5), (IIIa-6), (IIIa-7) o (IIIa-8):



Las variables R^3 , R^4 , L^1 , R^{10} y R^7 son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IIIa). En algunas realizaciones, R^7 es como se define en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (IV) descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4} , heteroarilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alqueno $\text{C}_{2-4}-\text{X}^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alquino $\text{C}_{2-4}-\text{X}^2$, heterociclo-alquilo C_{1-4} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos R^9 , en los que X^2 es alqueno C_{1-4} , $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{NH}-$. En otras realizaciones, R^{10} es CN,

alquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄. En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (IIIa-1) a (IIIa-8), L¹ es -C(O)NH-, -SO₂NH-, -NH₂SO₂-, -CH₂O- o -OCH₂-. En ciertas realizaciones de compuestos de fórmulas (IIIa-1) a (IIIa-8), L¹ es -C(O)NH-. En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIa-1). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIa-2). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIa-3). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIa-4). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIa-5). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIa-6). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIa-7). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIa-8).

10 En un tercer grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III) o (IIIb) tienen subfórmulas (IIIb-1), (IIIb-2), (IIIb-3), (IIIb-4) o (IIIb-5):

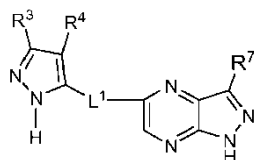


(IIIb-1)

(IIIb-2)

(IIIb-3)

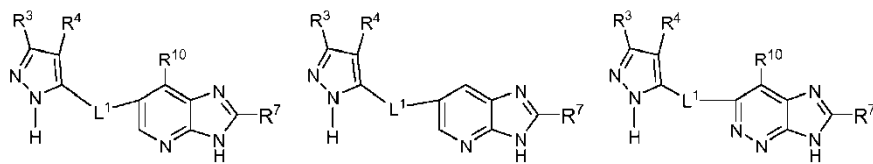
(IIIb-4)



(IIIb-5)

15 Las variables R³, R⁴, R¹⁰, L¹ y R⁷ son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IIIb). En algunas realizaciones, R⁷ es como se define en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (IV) descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo-alquilo C₁₋₄-, heteroarilo-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, cicloalqueno C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, CH₂=CH-X²-, cicloalquilo C₃₋₆-alqueno C₂₋₄-X²-, cicloalquilo C₃₋₆-alquino C₂₋₄-X²-, heterociclo-alquilo C₁₋₄- o R⁸, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos R⁹; en los que X² es alqueno C₁₋₄, -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones, R¹⁰ es CN, alquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄. En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (IIIb-1) a (IIIb-5), L¹ es -C(O)NH-, -SO₂NH-, -NH₂SO₂-, -CH₂O- o -OCH₂-. En ciertas realizaciones de compuestos de fórmulas (IIIb-1) a (IIIb-5), L¹ es -C(O)NH-. En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIb-1). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIb-2). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIb-3). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIb-4). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIb-5).

En un 4º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III) o (IIIc) tienen subfórmulas (IIIc-1), (IIIc-2), (IIIc-3), (IIIc-4) o (IIIc-5):

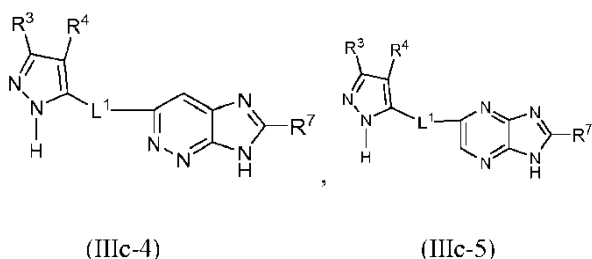


(IIIc-1)

(IIIc-2)

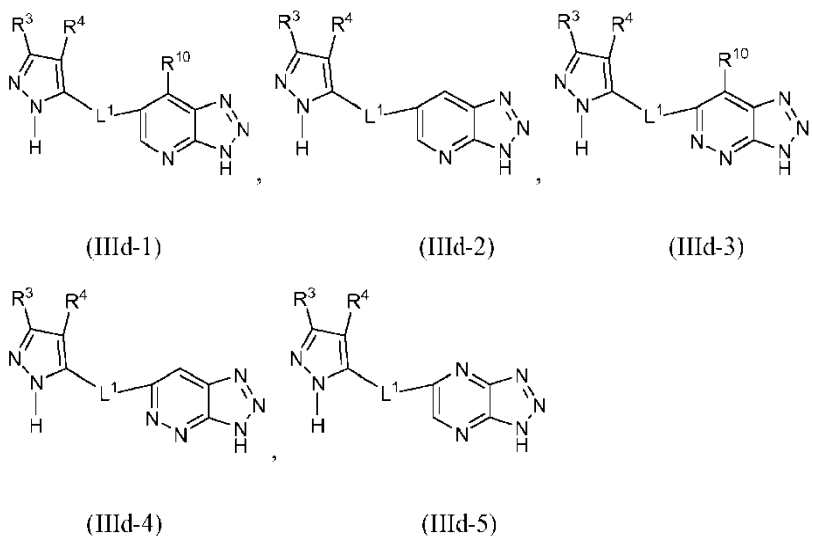
(IIIc-3)

30



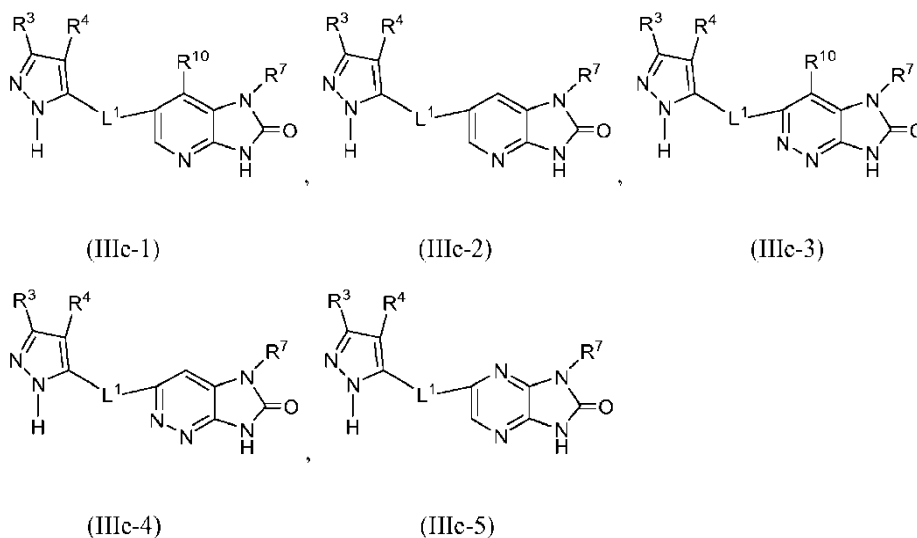
Las variables R^3 , R^4 , R^{10} , L^1 y R^7 son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IIIc). En algunas realizaciones, R^7 es como se define en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (IV) descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4-} , heteroarilo-alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquenoilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , $CH_2=CH-X^2-$, cicloalquilo C_{3-6} -alquenoilo C_{2-4-X^2-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquinilo C_{2-4-X^2-} , heterociclilo-alquilo C_{1-4-} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos R^9 ; en los que X^2 es alquenoilo C_{1-4} , -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones, R^{10} es CN, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} . En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (IIIc-1) a (IIIc-5), L^1 es -C(O)NH-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CH₂O- o -OCH₂-. En ciertas realizaciones de compuestos de fórmulas (IIIc-1) a (IIIc-5), L^1 es -C(O)NH-. En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIc-1). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIc-2). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIc-3). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIc-4). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIc-5).

En un 5° grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III) o (III'd) tienen subfórmulas (III'd-1), (III'd-2), (III'd-3), (III'd-4) o (III'd-5):



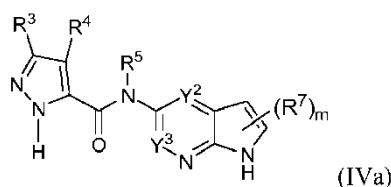
Las variables R^3 , R^4 , R^{10} y L^1 son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (III'd). En algunas realizaciones, R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4-} , heteroarilo-alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , cicloalquenoilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , $CH_2=CH-X^2-$, cicloalquilo C_{3-6} -alquenoilo C_{2-4-X^2-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquinilo C_{2-4-X^2-} , heterociclilo-alquilo C_{1-4-} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos R^9 ; en los que X^2 es alquenoilo C_{1-4} , -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones, R^{10} es CN, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} . En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (III'd-1) a (III'd-5), L^1 es -C(O)NH-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CH₂O- o -OCH₂-. En ciertas realizaciones de compuestos de fórmulas (III'd-1) a (III'd-5), L^1 es -C(O)NH-. En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (III'd-1). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (III'd-2). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (III'd-3). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (III'd-4). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (III'd-5).

En un 6° grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III) o (III'e) tienen subfórmulas (III'e-1), (III'e-2), (III'e-3), (III'e-4) o (III'e-5):



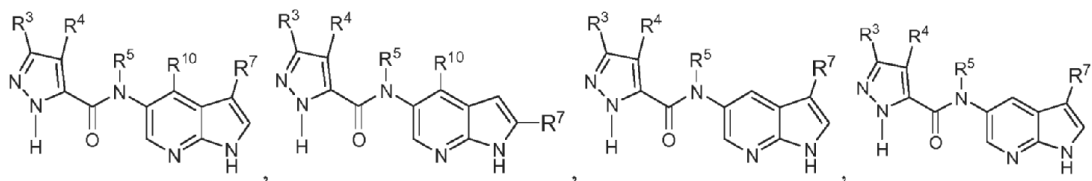
Las variables R^3 , R^4 , R^{10} , R^7 y L^1 son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IIIe). En algunas realizaciones, R^7 es como se define en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmula (IV) descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4-} , heteroarilo-alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , cicloalqueno C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , $CH_2=CH-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alqueno C_{2-4-X^2} , cicloalquilo C_{3-6} -alquino C_{2-4-X^2} , heterociclo-alquilo C_{1-4-} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos R^9 ; en los que X^2 es alqueno $C_{1,4}$, -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones, R^{10} es CN, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} . En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (IIIe-1) a (IIIe-5), L^1 es -C(O)NH-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, -CH₂O- o -OCH₂-. En ciertas realizaciones de compuestos de fórmulas (IIIe-1) a (IIIe-5), L^1 es -C(O)NH-. En una realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIe-1). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIe-2). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIe-3). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIe-4). En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IIIe-5).

En un 7º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IIIa), (IV) tienen subfórmula (IVa):



Las variables R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , m , Y^2 e Y^3 son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IIIa) o (IV) o en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento. En una realización, R^5 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización, R^5 es H. En algunas realizaciones, Y^2 es N o CR^{10} e Y^3 es N o CH, en los que R^{10} es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4-} , heteroarilo-alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , cicloalqueno C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , $CH_2=CH-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alqueno C_{2-4-X^2} , cicloalquilo C_{3-6} -alquino C_{2-4-X^2} , heterociclo-alquilo C_{1-4-} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: (i) 1-5 grupos R^9 ; o (ii) 1-5 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-5 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-5 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-5 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-5 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-5 sustituyentes de R^{18} ; o (viii) 1-5 sustituyentes de R^{19} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C_{1-6} , ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂, en los que X^2 es alqueno $C_{1,4}$, -O-, -S- o -NH-. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IVa), Y^2 e Y^3 son CH. En otras realizaciones, Y^2 es N e Y^3 es CH. En otras realizaciones, Y^2 es CR^{10} , en el que R^{10} es un sustituyente distinto de hidrógeno como se describe en el presente documento e Y^3 es CH. En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (IVa), el subíndice m es 0. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVa), el subíndice m es 1. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVa), el subíndice m es 2.

En un 8º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IIIa), (IV) o (IVa) tienen subfórmula (IVa-1), (IVa-2), (IVa-3), (IVa-4), (IVa-5), (IVa-6), (IVa-7), (IVa-8), (IVa-9), (IVa-10):

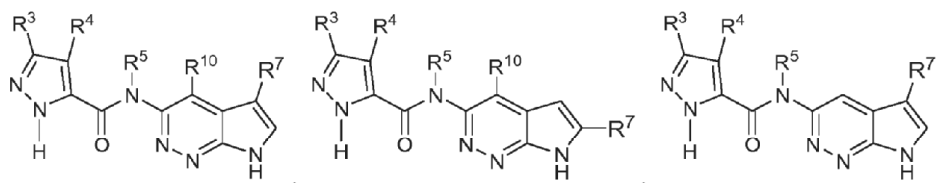


(IVa-1)

(IVa-2)

(IVa-3)

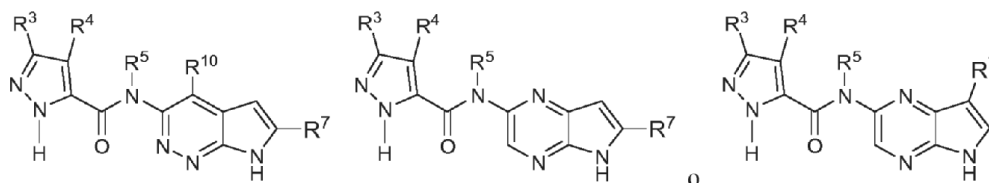
(IVa-4)



(IVa-5)

(IVa-6)

(IVa-7)



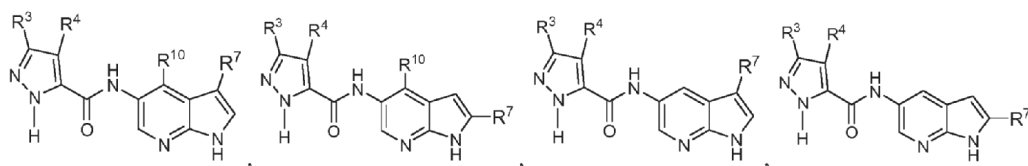
(IVa-8)

(IVa-9)

(IVa-10)

Las variables R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y R^{10} son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IIIa) o (IV) y en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento. En una realización, R^5 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización, R^5 es H. En otra realización más, R^5 es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones, R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4} , heteroarilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , $CH_2=CH-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alquenilo $C_{2-4}-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alquinilo $C_{2-4}-X^2$, heterocicilo-alquilo C_{1-4} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos R^9 , en los que X^2 es alquileno $C_{1,4}$, -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones, R^{10} es CN, alquilo $C_{1,4}$, halógeno, haloalquilo $C_{1,4}$, haloalcoxi $C_{1,4}$ o alcoxi $C_{1,4}$. En otras realizaciones, R^{10} es CN, CH_3 , Et, Cl, Br, F, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CH_3O , CF_3O , CF_2HO o CFH_2O .

En un 9º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVa-3), (IVa-4), (IVa-5), (IVa-6), (IVa-7), (IVa-8), (IVa-9) o (IVa-10) tienen subfórmulas (IVa-1a), (IVa-2a), (IVa-3a), (IVa-4a), (IVa-5a), (IVa-6a), (IVa-7a), (IVa-8a), (IVa-9a) o (IVa-10a):

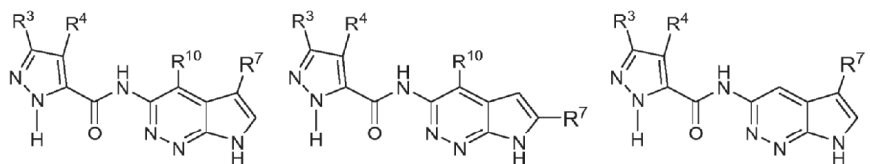


(IVa-1a)

(IVa-2a)

(IVa-3a)

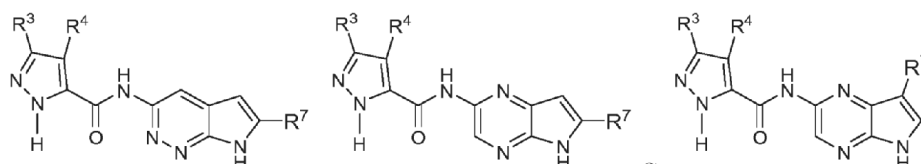
(IVa-4a)



(IVa-5a)

(IVa-6a)

(IVa-7a)



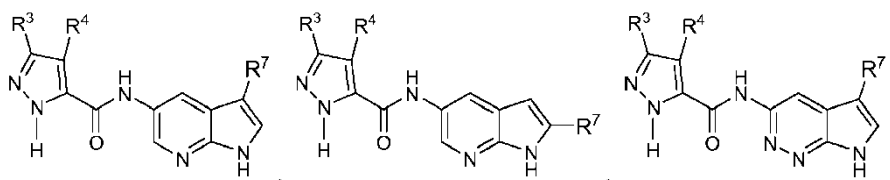
(IVa-8a)

(IVa-9a)

(IVa-10a)

Las variables R^3 , R^4 , R^7 y R^{10} son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVa-3), (IVa-4), (IVa-5), (IVa-6), (IVa-7), (IVa-8), (IVa-9) o (IVa-10) o en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento.

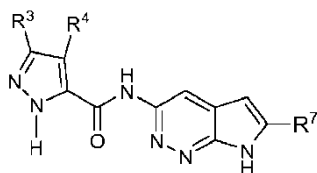
- 5 En un 10º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVa-3), (IVa-4), (IVa-5), (IVa-6), (IVa-7), (IVa-8), (IVa-9), (IVa-10), (IVa-1a), (IVa-2a), (IVa-5a) o (IVa-8a) tienen subfórmulas (IVa-1b), (IVa-2b), (IVa-5b) o (IVa-6b):



(IVa-1b)

(IVa-2b)

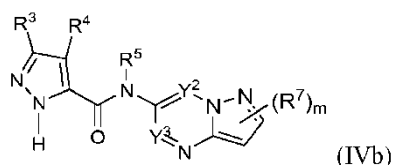
(IVa-5b)



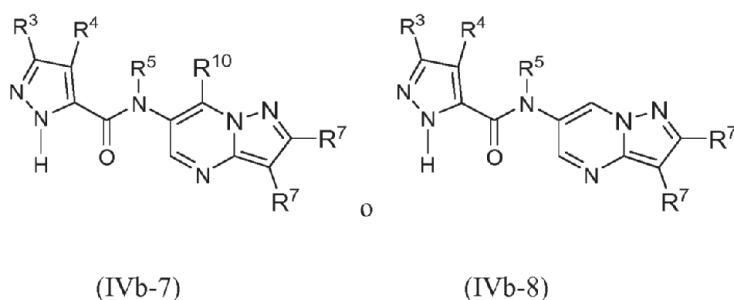
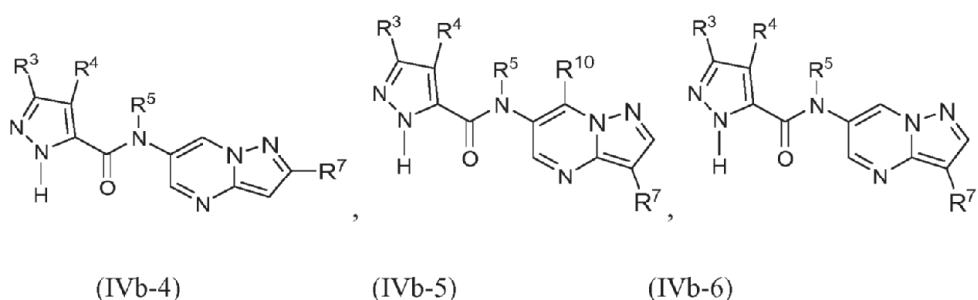
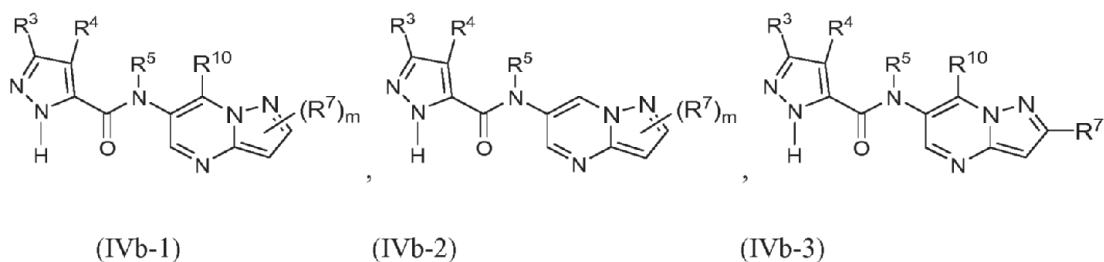
(IVa-6b)

- 10 Las variables R^3 , R^4 y R^7 son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVa-3), (IVa-4), (IVa-5), (IVa-6), (IVa-7), (IVa-8), (IVa-9) o (IVa-10) o en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento. En una realización, los compuestos tienen subfórmula (IVa-2b).

- 15 En un 11º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IV) tienen subfórmulas (IVb):



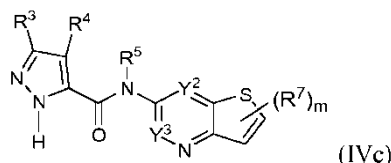
- Las variables R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , m , Y^2 e Y^3 son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IV) y en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento. En una realización, R^5 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización, R^5 es H. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IVb), Y^2 es N o CR^{10} e Y^3 es CH, en los que R^{10} es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4} , heteroarilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , $CH_2=CH-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alqueno $C_{2-4}-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alquino $C_{2-4}-X^2$, heterociclo-alquilo C_{1-4} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con; (i) 1-5 grupos R^9 ; o (ii) 1-5 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-5 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-5 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-5 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-5 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-5 sustituyentes de R^{18} ; o (viii) 1-5 sustituyentes de R^{19} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C_{1-6} , ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂, en los que X^2 es alqueno C_{1-4} , -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones de compuestos de Fórmula (IVb), Y^2 e Y^3 son CH. En otras realizaciones, Y^2 es N e Y^3 es CH. En otras realizaciones, Y^2 es CR^{10} , en el que R^{10} es un sustituyente distinto de hidrógeno como se desvela en el presente documento e Y^3 es CH. En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (IVb), el subíndice m es 0. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVb), el subíndice m es 1. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVb), el subíndice m es 2.
- En un 12º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) (IV) o (IVb) tienen subfórmulas (IVb-1), (IVb-2), (IVb-3), (IVb-4), (IVb-5), (IVb-6), (IVb-7) o (IVb-8):



Las variables R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , m y R^{10} son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV) o (IVb) o en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento.

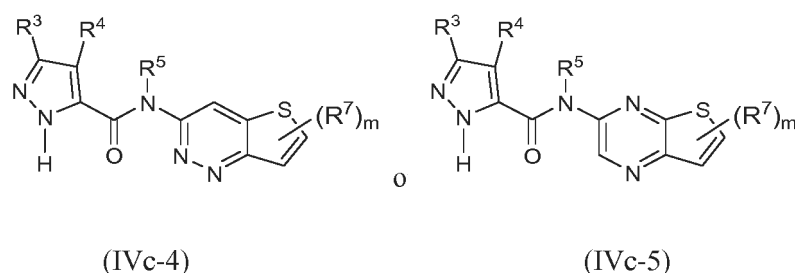
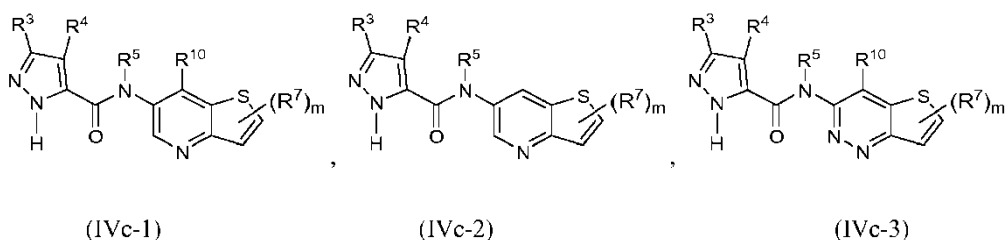
En algunas realizaciones, m es 0. En fórmulas (IVb-7) o (IVb-8), cada R⁷ es un miembro seleccionado de forma independiente. En una realización de compuestos de fórmulas (IVb-1), (IVb-2), (IVb-3), (IVb-4), (IVb-5), (IVb-6), (IVb-7) o (IVb-8), R⁵ es H o alquilo C₁₋₄. En otra realización de compuestos de fórmulas (IVb-1), (IVb-2), (IVb-3), (IVb-4), (IVb-5), (IVb-6), (IVb-7) o (IVb-8), R⁵ es H. En otra realización más, R⁵ es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (IVb-1), (IVb-2), (IVb-3), (IVb-4), (IVb-5), (IVb-6), (IVb-7) o (IVb-8), R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo-alquilo C₁₋₄-, heteroarilo-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, cicloalqueno C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, CH₂=CH-X²-, cicloalquilo C₃₋₆-alqueno C₂₋₄-X²-, cicloalquilo C₃₋₆-alquinilo C₂₋₄-X²-, heterociclilo-alquilo C₁₋₄- o R⁸, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos R⁹, en los que X² es alqueno C₁₋₄-, -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IVb-1), (IVb-2), (IVb-3), (IVb-4), (IVb-5), (IVb-6), (IVb-7) o (IVb-8), R¹⁰ es CN, alquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄. En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IVb-1), (IVb-2), (IVb-3), (IVb-4), (IVb-5), (IVb-6), (IVb-7) o (IVb-8), R¹⁰ es CN, CH₃, Et, Cl, Br, F, CF₃, CF₂H-, CFH₂-, CH₃O-, CF₃O-, CF₂HO- o CFH₂O-.

En un 13° grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IV) tienen subfórmulas (IVc):

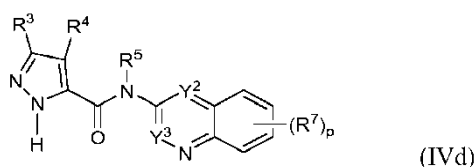


Las variables R³, R⁴, R⁵, R⁷, m, Y² e Y³ son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IV) o en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento. En una realización, R⁵ es H o alquilo C₁₋₄. En otra realización de compuestos de fórmula (IVc), R⁵ es H. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IVb), Y² es N o CR¹⁰ e Y³ es N o CH, en los que R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo-alquilo C₁₋₄-, heteroarilo-alquilo C₁₋₄-, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, cicloalqueno C₃₋₆-alquilo C₁₋₄-, CH₂=CH-X²-, cicloalquilo C₃₋₆-alqueno C₂₋₄-X²-, cicloalquilo C₃₋₆-alquinilo C₂₋₄-X²-, heterociclilo-alquilo C₁₋₄- o R⁸, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: (i) 1-5 grupos R⁹; o (ii) 1-5 sustituyentes de R^c; o (iii) 1-5 sustituyentes de R^d; o (iv) 1-5 sustituyentes de R¹⁵; o (v) 1-5 sustituyentes de R¹⁶; o (vi) 1-5 sustituyentes de R¹⁷; o (vii) 1-5 sustituyentes de R¹⁸; o (viii) 1-5 sustituyentes de R¹⁹, en los que cada uno de los sustituyentes de R⁹, R^c, R^d, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ o R¹⁸ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁹ seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃-, OCF₃-, -OCHF₂-, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂, en los que X² es alqueno C₁₋₄-, -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVc), Y² e Y³ son CH. En otras realizaciones, Y² es N e Y³ es CH. En otras realizaciones, Y² es CR¹⁰, en el que R¹⁰ es un sustituyente distinto de hidrógeno como se desvela en el presente documento e Y³ es CH. En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (IVc), el subíndice m es 0. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVc), el subíndice m es 1. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVc), el subíndice m es 2.

En un 14° grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV) o (IVc) tienen subfórmulas (IVc-1), (IVc-2), (IVc-3), (IVc-4) o (IVc-5):

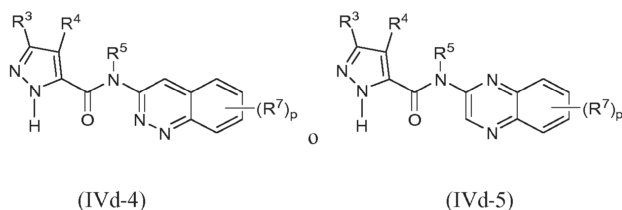
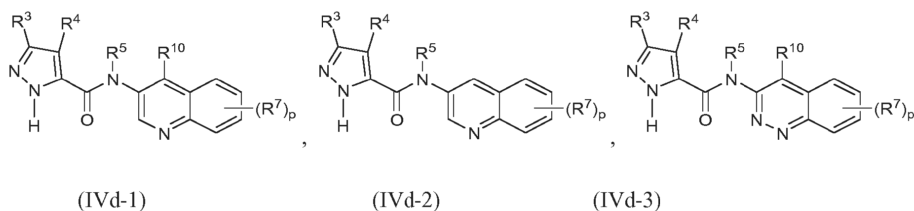


- Las variables R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , m y R^{10} en fórmulas (IVc-1), (IVc-2), (IVc-3), (IVc-4) o (IVc-5) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV) o (IVc) o en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento. En una realización, m es 0. En otra realización, m es 1. En otra realización más, m es 2 y cada R^7 es un miembro seleccionado de forma independiente. En una realización de compuestos de fórmulas (IVc-1), (IVc-2), (IVc-3), (IVc-4) o (IVc-5), R^5 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización de compuestos de fórmulas (IVc-1), (IVc-2), (IVc-3), (IVc-4) o (IVc-5), R^5 es H. En otra realización más, R^5 es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (IVc-1), (IVc-2), (IVc-3), (IVc-4) o (IVc-5), R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4-} , heteroarilo-alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , cicloalqueno C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , $CH_2=CH-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alqueno C_{2-4-X^2-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquino C_{2-4-X^2-} , heterociclo-alquilo C_{1-4-} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos R^9 , en los que X^2 es alqueno C_{1-4} , -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IVc-1), (IVc-2), (IVc-3), (IVc-4) o (IVc-5), R^{10} es CN, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} . En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IVc-1), (IVc-2), (IVc-3), (IVc-4) o (IVc-5), R^{10} es CN, CH_3 , Et, Cl, Br, F, CF_3 , CF_2H -, CFH_2 -, CH_3O -, CF_3O -, CF_2HO - o CFH_2O -.
- En un 15º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IV) tienen subfórmulas (IVd):

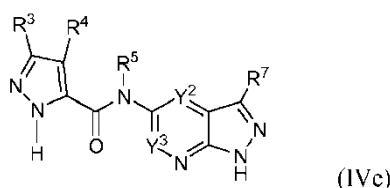


- Las variables R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , p , Y^2 e Y^3 en fórmula (IVd) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IV) o en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento. En una realización, R^5 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización de compuestos de fórmula (IVd), R^5 es H. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IVd), Y^2 es N o CR^{10} e Y^3 es N o CH, en los que R^{10} es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4-} , heteroarilo-alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , cicloalqueno C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , $CH_2=CH-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alqueno C_{2-4-X^2-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquino C_{2-4-X^2-} , heterociclo-alquilo C_{1-4-} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con; (i) 1-5 grupos R^9 , o (ii) 1-5 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-5 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-5 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-5 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-5 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-5 sustituyentes de R^{18} ; o (viii) 1-5 sustituyentes de R^{19} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 R^{19} sustituyentes seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C_{1-6} , ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂, en los que X^2 es alqueno C_{1-4} , -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVd), Y^2 e Y^3 son CH. En otras realizaciones, Y^2 es N e Y^3 es CH. En otras realizaciones, Y^2 es CR^{10} , en el que R^{10} es un sustituyente distinto de hidrógeno como se desvela en el presente documento e Y^3 es CH. El subíndice p es 0, 1, 2 o 3. En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (IVd), el subíndice p es 0. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVd), el subíndice p es 1. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVd), el subíndice p es 2. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVd), el subíndice p es 3.

En un 16º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV) o (IVd) tienen subfórmulas (IVd-1), (IVd-2), (IVd-3), (IVd-4) o (IVd-5):

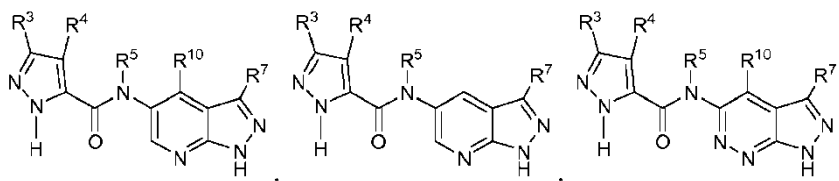


- Las variables R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , m y R^{10} en fórmulas (IVd-1), (IVd-2), (IVd-3), (IVd-4) o (IVd-5) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV) o (IVd) o en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento. En una realización, p es 0. En otra realización, p es 1. En otra realización más, p es 2 y cada R^7 es un miembro seleccionado de forma independiente. En una realización de compuestos de fórmulas (IVd-1), (IVd-2), (IVd-3), (IVd-4) o (IVd-5), R^5 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización de compuestos de fórmulas (IVd-1), (IVd-2), (IVd-3), (IVd-4) o (IVd-5), R^5 es H. En otra realización más, R^5 es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (IVd-1), (IVd-2), (IVd-3), (IVd-4) o (IVd-5), R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4} , heteroarilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , $CH_2=CH-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alqueno $C_{2-4}-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alquinilo $C_{2-4}-X^2$, heterocicilo-alquilo C_{1-4} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos R^9 , en los que X^2 es alqueno C_{1-4} , -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IVd-1), (IVd-2), (IVd-3), (IVd-4) o (IVd-5), R^{10} es CN, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} . En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IVd-1), (IVd-2), (IVd-3), (IVd-4) o (IVd-5), R^{10} es CN, CH_3 , Et, Cl, Br, F, CF_3 , CF_2H , CFH_2 , CH_3O , CF_3O , CF_2HO o CFH_2O .
- En un 17º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IV) tienen subfórmulas (IVe):



- Las variables R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , m , Y^2 e Y^3 son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III) o (IV) o en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento. En una realización, R^5 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización de compuestos de fórmula (IVe), R^5 es H. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (IVe), Y^2 es N o CR^{10} e Y^3 es N o CH, en los que R^{10} es H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4} , heteroarilo-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalqueno C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , $CH_2=CH-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alqueno $C_{2-4}-X^2$, cicloalquilo C_{3-6} -alquinilo $C_{2-4}-X^2$, heterocicilo-alquilo C_{1-4} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con: (i) 1-5 grupos R^9 ; o (ii) 1-5 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-5 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-5 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-5 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-5 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-5 sustituyentes de R^{18} ; o (viii) 1-5 sustituyentes de R^{19} , en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} o R^{18} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C_{1-6} , ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂, en los que X^2 es alqueno C_{1-4} , -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (IVe), Y^2 e Y^3 son CH. En otras realizaciones, Y^2 es N e Y^3 es CH. En otras realizaciones, Y^2 es CR^{10} , en el que R^{10} es un sustituyente distinto de hidrógeno como se desvela en el presente documento e Y^3 es CH.

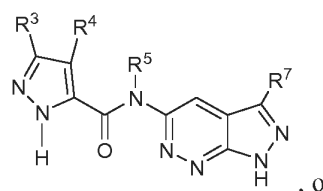
- En un 18º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV) o (IVe) tienen subfórmulas (IVe-1), (IVe-2), (IVe-3), (IVe-4) o (IVe-5):



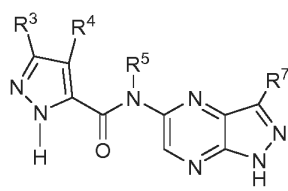
(IVc-1)

(IVc-2)

(IVc-3)



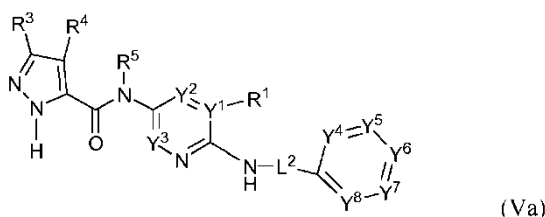
(IVc-4)



(IVc-5)

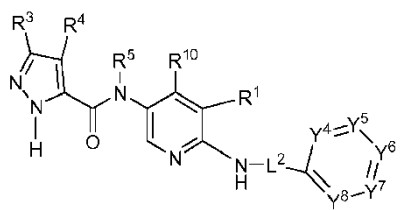
Las variables R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , m y R^{10} en fórmulas (IVe-1), (IVe-2), (IVe-3), (IVe-4) o (IVe-5) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV) o (IVe) o en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento. En una realización de compuestos de fórmulas (IVe-1), (IVe-2), (IVe-3), (IVe-4) o (IVe-5), R^5 es H o alquilo C_{1-4} . En otra realización de compuestos de fórmulas (IVe-1), (IVe-2), (IVe-3), (IVe-4) o (IVe-5), R^5 es H. En otra realización más, R^5 es alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (IVe-1), (IVe-2), (IVe-3), (IVe-4) o (IVe-5), R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , arilo-alquilo C_{1-4-} , heteroarilo-alquilo C_{1-4-} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , cicloalqueno C_{3-6} -alquilo C_{1-4-} , $CH_2=CH-X^2-$, cicloalquilo C_{3-6} -alqueno $C_{2-4}-X^2-$, cicloalquilo C_{3-6} -alquino $C_{2-4}-X^2-$, heterociclilo-alquilo C_{1-4-} o R^8 , cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-5 grupos R^9 , en los que X^2 es alqueno C_{1-4} , -O-, -S- o -NH-. En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IVe-1), (IVe-2), (IVe-3), (IVe-4) o (IVe-5), R^{10} es CN, alquilo C_{1-4} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} . En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (IVe-1), (IVe-2), (IVe-3), (IVe-4) o (IVe-5), R^{10} es CN, CH_3 , Et, Cl, Br, F, CF_3 , CF_2H -, CFH_2 -, CH_3O -, CF_3O -, CF_2HO - o CF_2O -.

En un 19º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V) o (V') tienen subfórmula (Va):

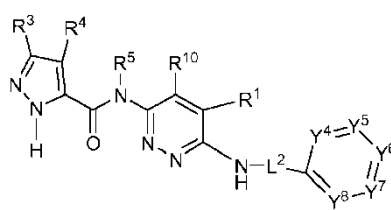


cada uno de los sustituyentes de Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 y Y^8 se selecciona de forma independiente de CH, CR^9 o N, en los que en cada aparición, al menos dos de los sustituyentes de Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 y Y^8 se seleccionan de forma independiente de CH o CR^9 , en el que R^9 es como se define en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V) o (V') como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, R^9 es sustituyente de R^c , o R^d o R^e . En algunas realizaciones, L^2 es un enlace, - CH_2 -, - $C(O)$ - o - SO_2 -. En un caso, L^2 es un enlace. En otro caso, L^2 es - CH_2 -, - $C(O)$ - o - SO_2 -. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va), Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 y Y^8 son cada uno de forma independiente CH o CR^9 . En otras realizaciones, Y^4 es N y Y^5 , Y^6 , Y^7 y Y^8 son cada uno de forma independiente CH o CR^9 . En otras realizaciones, Y^4 es N, Y^5 es N y Y^6 , Y^7 y Y^8 son cada uno de forma independiente CH o CR^9 . Y^4 es N, Y^7 es N y Y^5 , Y^6 y Y^8 son cada uno de forma independiente CH o CR^9 . Y^4 es N, Y^8 es N y Y^5 , Y^6 y Y^7 son cada uno de forma independiente CH o CR^9 . Y^5 es N y Y^4 , Y^6 , Y^7 y Y^8 son cada uno de forma independiente CH o CR^9 . Y^6 es N y Y^4 , Y^5 , Y^7 y Y^8 son cada uno de forma independiente CH o CR^9 . En ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (Va), el anillo aromático que contiene Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 y Y^8 está opcionalmente sustituido con: (i) 1-3 grupos R^9 , o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} , o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} , o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} ; (viii) 1-3 sustituyentes de R^{19} , o (ix) 1-3 sustituyentes de R^{20} seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, - OCH_3 , alquilo C_{1-6} , ciclopropilo, 1-azetidino, 2-azetidino, 3-azetidino, 2-oxetano, 3-oxetano, -OH, - NH_2 , - $NHCH_3$, - $N(CH_3)_2$, - CH_2F , - CHF_2 , CF_3 , - OCF_3 , - $OCHF_2$, - OCH_2F , $CH_3C(O)$ -, $CH_3C(O)O$ -, $CH_3OC(O)$ -, - $PH(=O)CH_3$, - $P(=O)(CH_3)_2$, - $PH(=O)(Oalquilo C_{1-6})$, - $P(=O)(Oalquilo C_{1-6})_2$, - $OP(=O)(Oalquilo C_{1-6})_2$, $CH_3NHC(O)$ -, $CH_3C(O)NH$ -, $(CH_3)_2NC(O)$ -, $(CH_3)_2NS(O)_2$ -, $(CH_3)_2S(O)_2NH$ -, $EtNHSO_2$ -, $PhNHSO_2$ -, CH_3SO_2NH -, $EtSO_2NH$ -, $PhSO_2NH$ -, CH_3SO_2 , $EtSO_2$, $PhSO_2$ -, 4-morfolino, $EtOC(O)NH$ -, $CH_3OC(O)NH$ -, $EtNHC(O)NH$ -, $CH_3NHC(O)NH$ -, $EtOC(O)O$ - o $CH_3OC(O)O$ -, en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} o R^{20} está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, - OCH_3 , alquilo C_{1-6} , ciclopropilo, -OH, - NH_2 , - $NHCH_3$, - $N(CH_3)_2$, - CH_2F , - CHF_2 , CF_3 , - OCF_3 , - $OCHF_2$, - OCH_2F , $CH_3C(O)$ -, $CH_3C(O)O$ -, $CH_3OC(O)$ -, $CH_3NHC(O)$ -, $CH_3C(O)NH$ -, $(CH_3)_2NC(O)$ -, $(CH_3)_2NS(O)_2$ -, $(CH_3)_2S(O)_2NH$ - o CH_3SO_2 . En una realización, R^5 es H. En algunas realizaciones, Y^1 es N y R^1 es un par de electrones solitario. En ciertas realizaciones, Y^1 es C y R^1 es H, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} o ciclopropilo. En una realización, Y^1 es C y R^1 es H. Las variables R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 y L^2 y son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IIIa) o (IV) y en cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento.

En un 20º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V') o (Va) tienen subfórmulas (Va-1), (Va-2) o (Va-3):

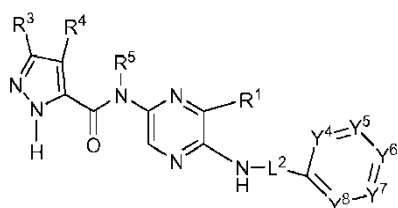


(Va-1)



(Va-2)

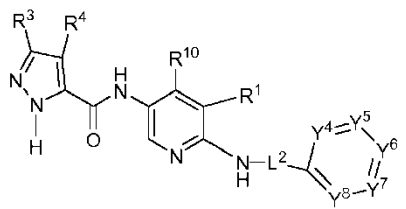
o



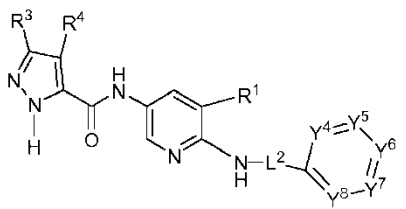
(Va-3)

5 Las variables, R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^1 , L^2 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 o Y^8 en fórmulas (Va-1) (Va-2) o (Va-3) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V') o (Va). En algunos casos de compuestos de fórmulas (Va-1), (Va-2) o (Va-3), R^5 es H. En otros casos de compuestos de fórmulas (Va-1), (Va-2) o (Va-3), R^1 es H. En otros casos de compuestos de fórmulas (Va-1), (Va-2) o (Va-3), L^2 es un enlace. En aun otros casos de compuestos de fórmulas (Va-1), (Va-2) o (Va-3), R^{10} es H. En una realización de compuestos de fórmulas (Va-1), (Va-2) o (Va-3), R^1 , R^5 y R^{10} son H y L^2 es un enlace.

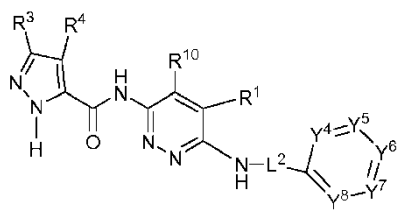
10 En un 21° grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va), (Va-1), (Va-2) o (Va-3) tienen subfórmulas (Va-1a), (Va-1a-1), (Va-2a), (Va-2a-1) o (Va-3a):



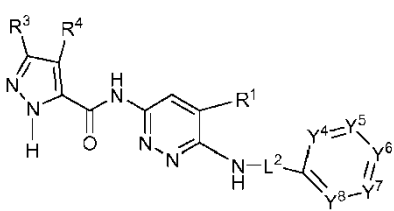
(Va-1a)



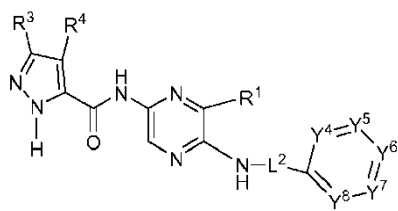
(Va-1a-1)



(Va-2a)



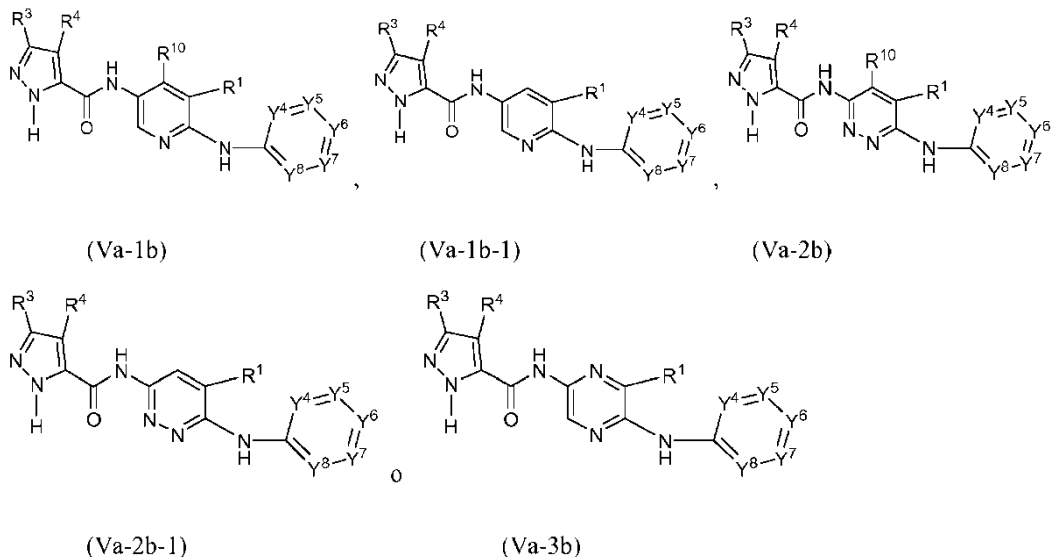
(Va-2a-1)



(Va-3a)

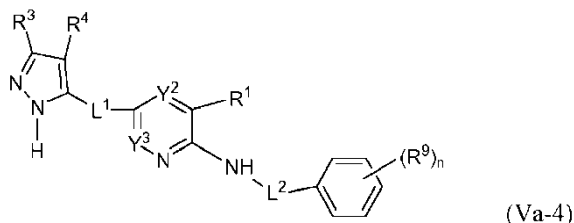
Las variables, R^3 , R^4 , R^{10} , R^1 , L^2 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 o Y^8 en fórmulas (Va-1a), (Va-1a-1), (Va-2a), (Va-2a-1) o (Va-3a) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va), (Va-1), (Va-2) o (Va-3).

5 En un 22° grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va), (Va-1), (Va-2), (Va-3), (Va-1a), (Va-1a-1), (Va-2a), (Va-2a-1) o (Va-3a) tienen subfórmulas (Va-1b), (Va-1b-1), (Va-2b), (Va-2b-1) o (Va-3b):



10 Las variables, R^3 , R^4 , R^1 , Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 o Y^8 en fórmulas (Va-1b), (Va-1b-1), (Va-2b), (Va-2b-1) o (Va-3b) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va), (Va-1), (Va-2), (Va-3), (Va-1a), (Va-1a-1), (Va-2a) o (Va-2a-1).

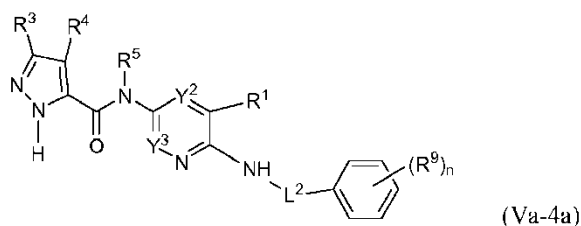
En un 23° grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V') o (Va) tienen subfórmula (Va-4):



15 Las variables R^3 , R^4 , L^1 , Y^2 , Y^3 , R^1 , L^2 y R^9 en fórmula (Va-4) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V') o (Va). El subíndice n es 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4), L^1 es $-C(O)N(R^5)-$, en el que R^5 es H o alquilo C_{1-4} . En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4), L^2 es un enlace. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4), Y^3 es N e Y^2 es CR^{10} . En otras realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4), Y^3 es N e Y^2 es CH. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4), Y^3 e Y^2 son CH. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4), Y^3 es CH e Y^2 es N. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a), L^2 es un grupo R^c ; o R^d ; o R^e ; o R^{15} ; o R^{16} ; o R^{17} ; o R^{19} ; o R^{20} .

20

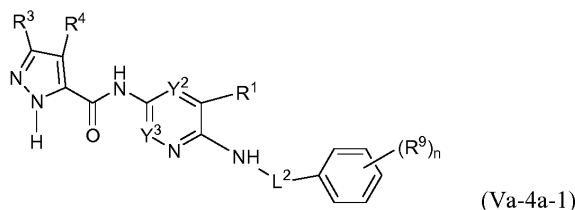
En un 24° grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va) o (Va-4) tienen subfórmula (Va-4a):



25 Las variables R^3 , R^4 , R^5 , Y^2 , Y^3 , R^1 , L^2 y R^9 son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos

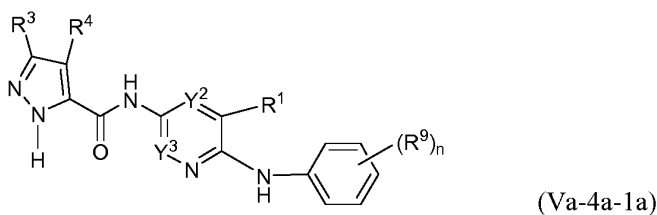
de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va) o (Va-4a). El subíndice n es 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a), R⁵ es H. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a), R⁵ es alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a), L² es un enlace, -CH₂-, -C(O)- o -SO₂. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a), L² es un enlace. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a), Y³ es N e Y² es CR¹⁰. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a), Y³ es N e Y² es CH. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a), Y³ e Y² son CH. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a), L⁹ es un grupo R^c; o R^d; o R^e; o R¹⁵; o R¹⁶; o R¹⁷; o R¹⁹; o R²⁰.

- 5
- 10 En un 25° grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va), (Va-4) o (Va-4a) tienen subfórmula (Va-4a-1):



Las variables R³, R⁴, R⁵, Y², Y³, R¹, L², R⁹ y la letra n son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va), (Va-4) o (Va-4a). En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a-1), L² es un enlace, -CH₂-, -C(O)- o -SO₂.

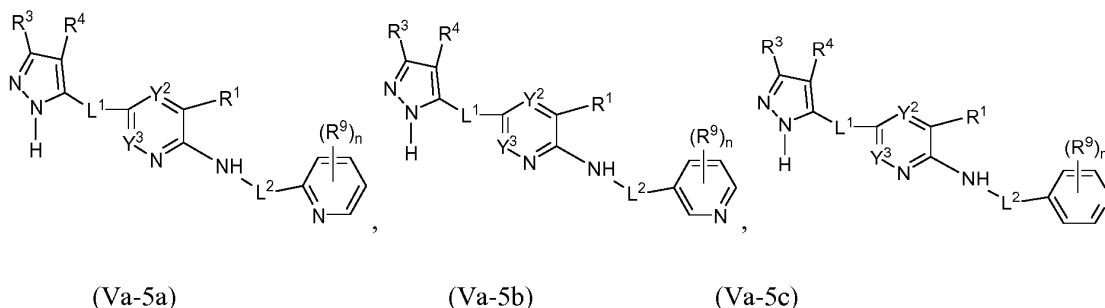
- 15 En un 26° grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va), (Va-4), (Va-4a) o (Va-4a-1) tienen subfórmula (Va-4a-1a):



Las variables R³, R⁴, R⁵, Y², Y³, R¹, R⁹ y la letra n son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va), (Va-4), (Va-4a) o (Va-4a-1). En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a-1), Y³ es N e Y² es CR¹⁰. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a-1), Y³ es N e Y² es CH. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a-1), Y³ e Y² son CH. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (Va-4a-1), Y³ es CH e Y² es N.

- 20

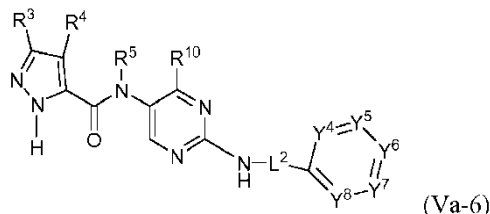
En un 27° grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V') o (Va) tienen subfórmulas (Va-5a), (Va-5b) o (Va-5c):



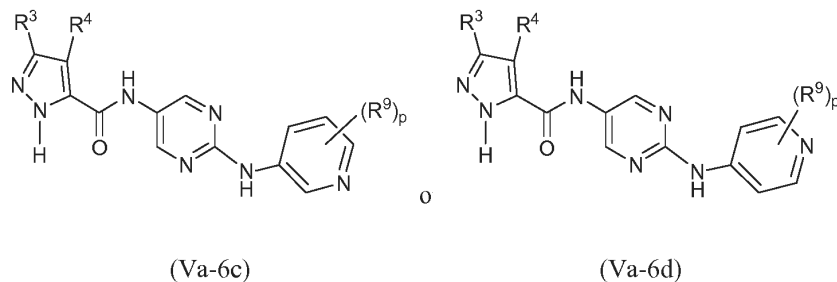
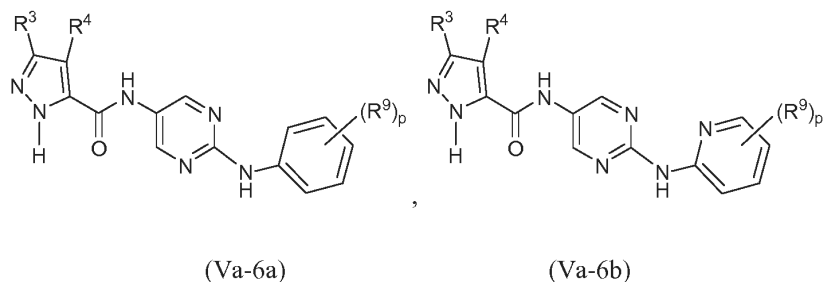
- 25
- 30 Las variables R³, R⁴, L¹, Y², Y³, R¹, L² y R⁹ son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V') o (Va). El subíndice n es 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (Va-5a), (Va-5b) o (Va-5c), L¹ es -C(O)N(R⁵)-, en el que R⁵ es H o alquilo C₁₋₄. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (Va-5a), (Va-5b) o (Va-5c), L² es un enlace. En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (Va-5a), (Va-5b) o (Va-5c), Y³ es N e Y² es CR¹⁰. En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (Va-5a), (Va-5b) o (Va-5c), Y³ es N e Y² es CH. En otras realizaciones de compuestos de fórmulas (Va-5a), (Va-5b) o (Va-5c), Y³ e Y² son CH. En otras realizaciones de compuestos de fórmula (Va-5a), (Va-5b) o (Va-5c), Y³ es CH e Y² es N. En algunas

realizaciones de compuestos de fórmula (Va-5a), (Va-5b) o (Va-5c), L⁹ es un grupo R^c; o R^d; o R^e; o R¹⁵; o R¹⁶; o R¹⁷; o R¹⁹, o R²⁰.

En un 28º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V') o (Va) tienen subfórmula (Va-6):



- 5 Las variables, R³, R⁴, R⁵, R¹⁰, L², Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷ o Y⁸ en fórmula (Va-6) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V') o (Va). En algunos casos de compuestos de fórmula (Va-6), R⁵ es H. En otros casos de compuestos de fórmula (Va-6), R¹ es H. En otros casos de compuestos de fórmulas (Va-6), L² es un enlace. En aun otros casos de compuestos de fórmulas (Va-6), R¹⁰ es H. En otros casos de compuestos de fórmulas (Va-6), Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son CH, cada uno de los cuales está sustituido
- 10 opcionalmente con (i) un grupo R⁹; o (ii) un sustituyente de R^c; o (iii) un sustituyente de R^d; o (iv) un sustituyente de R¹⁵; o (v) un sustituyente de R¹⁶; o (vi) un sustituyente de R¹⁷; o (vii) un sustituyente de R¹⁸; (viii) un sustituyente de R¹⁹; o (ix) un sustituyente de R²⁰ seleccionado de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo, 3-azetidínilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH-, EtNHSO₂-, PhNHSO₂-, CH₃SO₂NH-, EtSO₂NH-, PhSO₂NH-, CH₃SO₂, EtSO₂, PhSO₂-, 4-morfolínilo, EtOC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, EtNHC(O)NH-, CH₃NHC(O)NH-, EtOC(O)O- o CH₃OC(O)O-, en los que cada uno de los sustituyentes de R⁹, R^c, R^a, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ o R²⁰ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁹ seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo, 3-azetidínilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (Va-1), (Va-2) o (Va-3), R¹, R⁵ y R¹⁰ son H; L² es un enlace; e Y⁴, Y⁵, Y⁶, Y⁷ e Y⁸ son CH, cada uno de los cuales está sustituido
- 20 opcionalmente con (i) un grupo R⁹; o (ii) un sustituyente de R^c; o (iii) un sustituyente de R^d; o (iv) un sustituyente de R¹⁵; o (v) un sustituyente de R¹⁶; o (vi) un sustituyente de R¹⁷; o (vii) un sustituyente de R¹⁸; (viii) un sustituyente de R¹⁹; o (ix) un sustituyente de R²⁰ seleccionado de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo, 3-azetidínilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH-, EtNHSO₂-, PhNHSO₂-, CH₃SO₂NH-, EtSO₂NH-, PhSO₂NH-, CH₃SO₂, EtSO₂, PhSO₂-, 4-morfolínilo, EtOC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, EtNHC(O)NH-, CH₃NHC(O)NH-, EtOC(O)O- o CH₃OC(O)O-, en los que cada uno de los sustituyentes de R⁹, R^c, R^a, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ o R²⁰ está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R¹⁹ seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂.
- 25
- 30
- 35 En un 29º grupo de realizaciones de la divulgación, los compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va) o (Va-6) tienen subfórmulas (Va-6a), (Va-6b), (Va-6c) o (Va-6d):



Las variables, R^3 , R^4 y R^9 en fórmulas (Va-6a), (Va-6b), (Va-6c) o (Va-6d) son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I), (II), (III), (V), (V'), (Va) o (Va-6). El subíndice p es 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas (Va-6a), (Va-6b), (Va-6c) o (Va-6d), R^9 es R^{20} .

- 5 En algunas realizaciones de compuestos de cualquiera de la fórmulas (Va), (Va-1), (Va-2), (Va-3), (Va-1a), (Va-2a), (Va-3a), (Va-1a-1), (Va-2a-1), (Va-1b), (Va-2b), (Va-3b), (Va-1b-1), (Va-2b-1), (Va-6), (Va-6a), (Va-6b), (Va-6c) o (Va-6d), en las que el anillo aromático que contiene Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 e Y^8 está opcionalmente sustituido con (i) 1-3 grupos R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} ; (viii) 1-3 sustituyentes de R^{19} ; o
- 10 (ix) 1-3 sustituyentes de R^{20} seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo, 3-azetidínilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH-, EtNHSO₂-, PhNHSO₂-, CH₃SO₂NH-, EtSO₂NH-, PhSO₂NH-, CH₃SO₂, EtSO₂, PhSO₂-, 4-morfolínilo, EtOC(O)NH-, CH₃OC(O)NH-, EtNHC(O)NH-, CH₃NHC(O)NH-, EtOC(O)O- o CH₃OC(O)O-, en los que cada uno de los sustituyentes de R^9 , R^c , R^d , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} o R^{20} está además opcionalmente
- 15 sustituido con 1-3 sustituyentes de R^{19} seleccionados de forma independiente de -CN, F, Cl, I, -OCH₃, alquilo C₁₋₆, ciclopropilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, CH₃C(O)-, CH₃C(O)O-, CH₃OC(O)-, CH₃NHC(O)-, CH₃C(O)NH-, (CH₃)₂NC(O)-, (CH₃)₂NS(O)₂-, (CH₃)₂S(O)₂NH- o CH₃SO₂. En algunos casos, el anillo aromático que contiene Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 e Y^8 es un anillo de benceno
- 20 opcionalmente sustituido. En otros casos, el anillo aromático que contiene Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 e Y^8 es un anillo de piridina opcionalmente sustituido, en el que Y^4 es N; o Y^5 es N o Y^6 es N. En otros casos, el anillo aromático que contiene Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 e Y^8 es un anillo de pirimidina opcionalmente sustituido, en el que Y^4 e Y^6 son N; o Y^4 e Y^6 son N; o Y^5 e Y^7 son N. En otros casos, el anillo aromático que contiene Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 e Y^8 es un anillo de pirazina opcionalmente
- 25 sustituido, en el que Y^4 e Y^7 son N. En otros casos, el anillo aromático que contiene Y^4 , Y^5 , Y^6 , Y^7 e Y^8 es un anillo de piridazina opcionalmente sustituido, en el que Y^4 e Y^5 son N; o Y^5 e Y^6 son N. En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales para los anillos de benceno, piridina, pirimidina, pirazina o piridazina son (i) 1-3 grupos R^9 ; o (ii) 1-3 sustituyentes de R^c ; o (iii) 1-3 sustituyentes de R^d ; o (iv) 1-3 sustituyentes de R^{15} ; o (v) 1-3 sustituyentes de R^{16} ; o (vi) 1-3 sustituyentes de R^{17} ; o (vii) 1-3 sustituyentes de R^{18} ; (viii) 1-3 sustituyentes de R^{19} ; o (ix) 1-3 sustituyentes de R^{20} .
- 30 En algunas realizaciones de compuestos de cualquiera de las fórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIe-1), (IIIe-2), (IIIe-3), (IIIe-4), (IIIe-5), (IVa), (IVa-1), (IVa-2), (IVa-3), (IVa-4), (IVa-5), (IVa-6), (IVa-7), (IVa-8), (IVa-9), (IVa-10), (IVa-1a), (IVa-2a), (IVa-3a), (IVa-4a), (IVa-5a), (IVa-6a), (IVa-7a), (IVa-8a), (IVa-9a), (IVa-10a), (IVa-1b), (IVa-2b), (IVa-5b), (IVa-6b), (IVb), (IVb-1), (IVb-2), (IVb-3), (IVb-4), (IVb-5), (IVb-6), (IVb-7), (IVb-8), (IVc), (IVc-1), (IVc-2), (IVc-3), (IVc-4), (IVc-5), (IVd), (IVd-1), (IVd-2), (IVd-3), (IVd-4), (IVd-5), (IVe), (IVe-1), (IVe-2), (IVe-3), (IVe-4), (IVe-5), (V), (V'), (Va), (Va-1), (Va-2), (Va-3), (Va-1a), (Va-2a), (Va-3a), (Va-1a-1), (Va-2a-1), (Va-1b), (Va-2b), (Va-3b), (Va-1b-1), (Va-2b-1), (Va-6), (Va-6a), (Va-6b), (Va-6c) o (Va-6d), R^3 y R^4 se seleccionan cada uno de forma independiente de H, alquilo C₁₋₆, halógeno, CN, ciclopropilo, CN-CH₂-, fenilo, ciclopropilmetilo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆ o R^9 . En otros casos, R^3 y R^4 se
- 35 seleccionan cada uno de forma independiente de H, -CH₃, -CD₃, -C₆D₅, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F halógeno, CN, ciclopropilo, CN-CH₂-, fenilo, ciclopropilmetilo o -OCH₃. En otros casos más, R^3 y R^4 son cada uno de forma independiente H, F, Cl, Br, NH₂C(O)-, CH₃, CD₃, Et, ciclopropilo, CN, CH₂CH₂- o CH₃C(O)NH-. En
- 40

otros casos, R³ y R⁴ son D. En otros casos, R³ y R⁴ son alquilo C₁₋₆. En otros casos, R³ y R⁴ son alcoxi C₁₋₄.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona cualquiera de los compuestos expuestos en la Tabla 1, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona los compuestos anteriormente seleccionados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona cualquiera de los compuestos P-2001 a P-2273 y P-2274 a P-2307 como se describe en el presente documento o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona cualquiera de los compuestos descritos en fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV), o cualquiera de las subfórmulas como se describe en el presente documento, cualquiera de los compuestos descritos en los ejemplos y cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado de:

- 4-bromo-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, (P-2005),
 3,4-dimetil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2007),
 4-metil-3-fenil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, (P-2008),
 3-ciclopropil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida, (P-2009),
 5-fluoro-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (P-2010),
 N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2019),
 4-cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2023),
 N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2024),
 3-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2028),
 N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2029),
 5-metil-N-[2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2031),
 3,4-dimetil-N-[2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2034),
 4-cloro-3-metil-N-[2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2036),
 N-[2-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2038),
 4-cloro-N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2039),
 N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2042),
 N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2043),
 N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-indazol-3-carboxamida (P-2046),
 N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (P-2047),
 3,4-dimetil-N-[2-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2048),
 N-(2-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2049),
 N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida (P-2056),
 4-cloro-3-metil-N-[2-(1-metilsulfonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2057),
 3-metil-N-(2-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2058),
 4,5-dimetil-N-[2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2059),

- 4-cloro-N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-2,5-dihidropirrol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2060),
- N-[2-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4-cloro-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2061),
- 5 4-cloro-3-metil-N-[2-[1-(morfolina-4-carbonil)-2,5-dihidropirrol-3-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2062),
- N-[2-(3-fluoroprop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2063),
- N-[2-[3-(dimetilamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2064),
- N-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2065),
- 10 3,4-dimetil-N-[2-[3-(2-morfolinoetoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2066),
- 3,4-dimetil-N-[2-[4-(metilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2067),
- N-[2-(3-fluoroprop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2068),
- 4,5-dimetil-N-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2069),
- 4,5-dimetil-N-[2-(3-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2070),
- 15 3,4-dimetil-N-[2-[1-(2-morfolinoacetil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2073),
- N-[2-[1-(2,3-dihidroxiopropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2074),
- N-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2075),
- 20 N-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2076),
- N-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2077),
- N-[2-(3-fluoro-5-morfolino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2078),
- 3,4-dimetil-N-[2-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2079),
- N-[2-(4-aminociclohexen-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2080),
- 25 N-[2-(4-ciano-3-morfolino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2081),
- N-[2-(3-fluoro-2-morfolino-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2082),
- N-[2-(1-isobutilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2083),
- N-[2-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2084),
- N-[2-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2085),
- 30 3,4-dimetil-N-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2086),
- N-[2-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2087),
- 3,4-dimetil-N-[2-(3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2088),
- 3,4-dimetil-N-[2-(6-morfolino-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2089),
- N-[2-(6-metoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2090),
- 35 3,4-dimetil-N-[2-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2091),
- N-[2-(4-cianofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2092),
- N-[2-(2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2093),
- N-[2-(3-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2094),
- N-[2-(3-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2095),

- N-[2-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2096),
 3,4-dimetil-N-[2-(o-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2097),
 N-[2-(3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2098),
 N-[2-(4-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2099),
 5 N-[2-(3-acetamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2100),
 3,4-dimetil-N-[2-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2101),
 N-[2-[4-(3-metoxipropoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2102),
 3,4-dimetil-N-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2104),
 3,4-dimetil-N-[2-[4-(tiomorfolina-4-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2105),
 10 3,4-dimetil-N-[2-[3-(morfolina-4-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2106),
 3,4-dimetil-N-[2-[3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2107),
 N-[2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2108),
 N-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2109),
 3,4-dimetil-N-[2-(2-morfolino-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2110),
 15 N-[2-[4-(metanosulfonamido)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2111),
 3,4-dimetil-N-(2-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2112),
 N-[2-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2113),
 3,4-dimetil-N-(2-pirrolidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2115) o
 3-metil-N-(2-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2116),
 20 N-[2-[4-(metanosulfonamido)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2117),
 N-[2-[3-[4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida
 (P-2118),
 N-[2-(4-ciano-3-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2120),
 3,4-dimetil-N-[2-[3-(metilsulfamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2121),
 25 N-[2-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2122),
 3,4-dimetil-N-[2-(6-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2123),
 3,4-dimetil-N-[2-(4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2124),
 3,4-dimetil-N-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2125),
 3,4-dimetil-N-[2-[3-(propilsulfonilamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2126),
 30 N-[2-(3-cianofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2128),
 N-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2129),
 3,4-dimetil-N-[2-(m-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2130),
 IV-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2132),
 N-[2-(6-acetamido-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2133),
 35 N-[2-[3-(butilcarbamoilamino)fenil]-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2134),
 N-[2-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2135),
 3,4-dimetil-N-[2-(2-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2136),

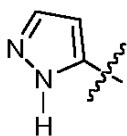
- N-[2-(4-acetamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2137),
 3,4-dimetil-N-[2-[4-(morfolina-4-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2138),
 N-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2139),
 N-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2140),
 5 N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2143),
 N-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2146),
 N-[2-(3-cloro-2-metil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2147),
 N-[2-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2148),
 3,4-dimetil-N-[2-[4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2149),
 10 N-[2-(2-etoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2153),
 N-[2-(2-isopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2154),
 N-[2-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2155),
 N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2156),
 N-[2-[2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2157),
 15 3,4-dimetil-N-[2-(2-morfolinopirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2158),
 3-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2159),
 3,4-dimetil-N-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2160),
 N-[2-(4-ciano-2-metil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2161),
 N-[2-(2-isopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2163),
 20 3,4-dimetil-N-[2-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2164),
 3,4-dimetil-N-[2-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2165),
 N-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2167),
 3,4-dimetil-N-[2-[3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2168),
 N-[2-(6-metoxi-2-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2169),
 25 N-[2-(2-metoxi-6-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2170),
 N-[2-(3-cloro-2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2171),
 3-(difluorometil)-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2172),
 4-cloro-3-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2173),
 N-[2-[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2174),
 30 N-ciclopropil-4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]piridina-2-carboxamida (P-2175),
 3,4-dimetil-N-[2-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2176),
 N-[2-(2-etil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2177),
 N-[2-(6-etil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2178),
 35 N-[2-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2179),
 3,4-dimetil-N-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2180),

- N-[2-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2181),
 3,4-dimetil-N-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2182),
 N-[2-(5-metoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2183),
 3,4-dimetil-N-[2-(5-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2184),
 5 N-[2-(4-metoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2185),
 3,4-dimetil-N-[2-[2-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2186),
 N-[2-[2-[4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2187),
 10 N-(2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2188),
 N-[2-[2-[4-(2-cianoacetil)piperazin-1-il]-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2189),
 4,5-dimetil-N-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2190),
 4,5-dimetil-N-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2191),
 15 4,5-dimetil-N-(3-(6-morfolinopiridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2192),
 4,5-dimetil-N-(3-(2-morfolinopiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2193),
 N-(2-(1-(1-acetilazetidina-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2194),
 20 N-(2-(1-(1-azetidina-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2195),
 4,5-dimetil-N-(2-(5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2196),
 N-(2-(1-(1-azetidina-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2197),
 25 4,5-dimetil-N-(2-(5-metil-1-(piperidina-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2198),
 N-(2-(1-(1-acetilpiperidina-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2199),
 N-(2-(1-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidina-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2200),
 30 4,5-dimetil-N-(2-(3-metil-1-(piperidina-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2201),
 N-(2-(1-(1-acetilpiperidina-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2202),
 35 N-(2-(1-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidina-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2203),
 N-(2-(2-(ciclopropilamino)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2204),
 N-(2-(3-cloro-2-(ciclopropanocarbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2205),
 40 N-(2-(2-(ciclopropanocarbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2206),
 N-(2-(2-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidina-4-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2207),
 4,5-dimetil-N-(2-(2-(pirrolidina-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2208),

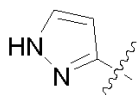
- 4,5-dimetil-N-(2-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2209),
4,5-dimetil-N-(2-(2-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2210),
4,5-dimetil-N-(2-(2-(piperidin-4-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2211),
N-(2-(2-(4-idrossipiperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2212),
5 N-(2-(2-(3-idrossipiperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2213),
N-(2-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2214),
4,5-dimetil-N-(2-(2-(4-(3-metilbut-2-enoil)piperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2215),
4,5-dimetil-N-(2-(2-(morfolina-4-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2216),
10 4,5-dimetil-N-(2-(2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2217),
4,5-dimetil-N-(2-(2-(pirrolidina-1-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2218),
4,5-dimetil-N-(2-(2-(tiomorfolina-4-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2219),
15 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-metoxietil)picolinamida (P-2220),
4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)picolinamida (P-2221),
4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-metoxietil)picolinamida (P-2222),
4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-metoxipicolinamida (P-2223),
4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilpicolinamida (P-2224),
20 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-morfolinoetil)picolinamida (P-2225),
4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)picolinamida (P-2226),
N-(2-cianoetil)-4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)picolinamida (P-2227),
4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-isobutilpicolinamida (P-2228),
25 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-isopropilpicolinamida (P-2229),
4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N,N-dietilpicolinamida (P-2230),
4-metil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2231),
4-cloro-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2232),
5-cloro-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2233),
30 5-(difluorometil)-4-metil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2234),
4-(difluorometil)-5-metil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2235),
5-cloro-4-(difluorometil)-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2236),
4-cloro-5-(difluorometil)-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2237),
N-(2-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2238),
35 N-(2-(2-etoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2239),
N-(2-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2240),
4,5-dimetil-N-(2-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2241),
N-(2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2242),

- N-(2-(5-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2243),
 N-(2-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2244),
 N-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2245),
 4,5-dimetil-N-(2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2246),
 5 N-(2-(2-etoxipiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2247),
 N-(2-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2248),
 N-(2-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2249),
 N-(2-(3-cloropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2250),
 4,5-dimetil-N-(2-(3-metilpiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2251),
 10 4,5-dimetil-N-(2-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2252),
 N-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2253),
 4,5-dimetil-N-(2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2254),
 N-(2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2255),
 N-(2-(5-etilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2256),
 15 N-(2-(2-(difluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2257),
 N-(2-(4-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2258),
 N-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2259),
 N-(2-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2260),
 N-(2-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2261),
 20 N-(2-(4-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2262),
 N-(2-(2-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2263),
 N-(2-(2-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2264),
 N-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2265),
 25 4,5-dimetil-N-(2-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2266),
 N-(2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2267),
 N-[2-[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2268)
 N-[2-(6-fluoro-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2269)
 N-[2-(5-ciano-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2270)
 30 N-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2271)
 3-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]piridina-4-carboxamida (P-2272)
 N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2273)
 3,4-dimetil-N-[2-(3-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2274)
 4-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2275)
 35 N-[2-[3-(isobutilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2276)
 N-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2277)
 N-[2-(3-cloro-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2278)

- N-[2-(4-fluoro-2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2279)
- N-[2-(2,6-difluoro-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2280)
- N-[2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2281)
- N-[2-(5,6-dimetil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2282)
- 5 N-[2-(6-fluoro-2-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2283)
- N-[2-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2284)
- terc-butil 3-[4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3-metil-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato (P-2285)
- N-[2-[1-(azetidin-3-il)-3-metil-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2286)
- 10 3-(difluorometil)-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2287)
- ácido 4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluoro-benzoico (P-2292)
- ácido 2-[3-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil]acético (P-2293)
- ácido 1-[4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarboxílico (P-2294)
- 15 ácido 2-[4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil]acético (P-2295)
- ácido 4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metil-benzoico (P-2296)
- ácido 3-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metil-benzoico (P-2297)
- 3,4-dimetil-N-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2302)
- N,3,4-trimetil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2304)
- 20 N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2305)
- terc-butil 4-[4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato (P-2306) o
- N-[2-(ciclohexen-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2307)
- 25 o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, el resto de anillo de pirazol:



en cualquiera de los compuestos P-2001 a P-2273 y P-2274 a P-2307 puede existir en una forma tautomérica:



en la que la línea ondulada indica el punto de unión con el resto de la molécula.

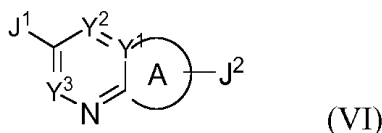
- 30 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IVa-2), o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros del mismo farmacéuticamente aceptables.

- 35 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona cualquiera de los compuestos seleccionados de P-2005, P-2007, P-2008, P-2009, P-2010, P-2019, P-2023, P-2024, P-2028, P-2029, P-2031, P-2034, P-2036, P-2038, P-2039, P-2042, P-2043, P-2046, P-2047, P-2048, P-2049, P-2056, P-2057, P-2058, P-2059, P-2060, P-2061, P-2062, P-2063, P-2064, P-2065, P-2066, P-2067, P-2068, P-2069, P-2070, P-2073, P-2074, P-2075, P-2076, P-2077, P-2078, P-2079, P-2080, P-2081, P-2082, P-2083, P-2084, P-2085, P-2086, P-2087, P-2088, P-2089, P-2090, P-2091, P-2092, P-2093, P-2094, P-2095, P-2096, P-2097, P-2098, P-2099, P-2100, P-2101, P-2102, P-2104, P-2105, P-2106, P-2107, P-2108, P-2109, P-2110, P-2111, P-2112, P-2113, P-2115, P-2116, P-2117, P-2118, P-2120, P-2121, P-

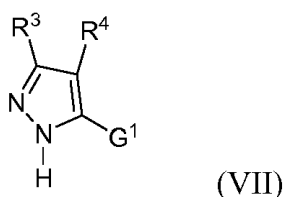
2122, P-2123, P-2124, P-2125, P-2126, P-2128, P-2129, P-2130, P-2132, P-2133, P-2134, P-2135, P-2136, P-2137, P-2138, P-2139, P-2140, P-2143, P-2146, P-2147, P-2148, P-2149, P-2153, P-2154, P-2155, P-2156, P-2157, P-2158, P-2159, P-2160, P-2161, P-2163, P-2164, P-2165, P-2167, P-2168, P-2169, P-2170, P-2171, P-2172, P-2173, P-2174, P-2175, P-2176, P-2177, P-2178, P-2179, P-2180, P-2181, P-2182, P-2183, P-2184, P-2185, P-2186, P-2187, P-2188, P-2189, P-2190, P-2191, P-2192, P-2193, P-2194, P-2195, P-2196, P-2197, P-2198, P-2199, P-2200, P-2201, P-2202, P-2203, P-2204, P-2205, P-2206, P-2207, P-2208, P-2209, P-2210, P-2211, P-2212, P-2213, P-2214, P-2215, P-2216, P-2217, P-2218, P-2219, P-2220, P-2221, P-2222, P-2223, P-2224, P-2225, P-2226, P-2227, P-2228, P-2229, P-2230, P-2231, P-2232, P-2233, P-2234, P-2235, P-2236, P-2237, P-2238, P-2239, P-2240, P-2241, P-2242, P-2243, P-2244, P-2245, P-2246, P-2247, P-2248, P-2249, P-2250, P-2251, P-2252, P-2253, P-2254, P-2255, P-2256, P-2257, P-2258, P-2259, P-2260, P-2261, P-2262, P-2263, P-2264, P-2265, P-2266, P-2267, P-2268, P-2269, P-2270, P-2271, P-2272, P-2273, P-2274, P-2275, P-2276, P-2277, P-2278, P-2279, P-2280, P-2281, P-2282, P-2283, P-2284, P-2285, P-2286, P-2287, P-2292, P-2293, P-2294, P-2295, P-2296, P-2297, P-2302, P-2304, P-2305, P-2306, o P-2307, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables.

15 **Método de preparación**

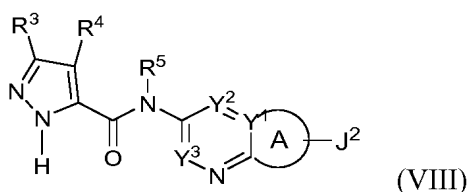
En otro aspecto, se describe en el presente documento un método para preparar un compuesto de fórmula (IV) o cualquiera de las subfórmulas como se describe en el presente documento. El método incluye poner en contacto un compuesto que tiene fórmula (VI) o cualquiera de las subfórmulas de la misma:



20 con un agente que tiene la fórmula:



en condiciones suficientes para formar un compuesto que tenga fórmula (VIII):



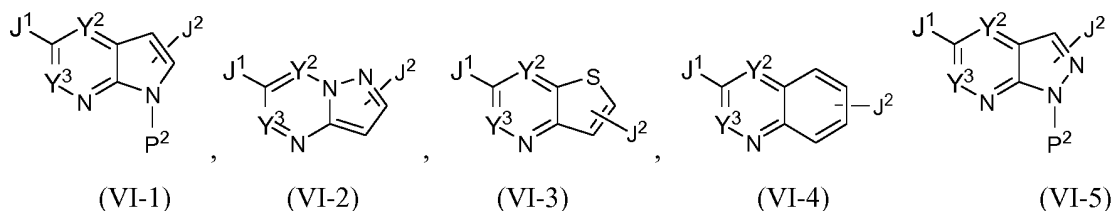
25 y hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII con un agente que tiene la fórmula: $G^2-(R^7)_m$ en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (IV), en la que J^1 es $-NR^5$, $-NH_2$, P^1NH- , P^1NR^5- , $-COOH$ o $-C(O)Q^1$; G^1 es $-NH_2$, $-COOH$ o $-C(O)Q^2$; y J^2 es halógeno, tosilato, mesilato o triflato. P^1 es un grupo protector de amino. Q^1 y Q^2 son cada uno de forma independiente $-OH$, halógeno, alcoxi C_{1-4} o fenoxi. G^2 es NH_2 , $-B(OR^{50})_2$ o $-Sn(Bu)_3$, en los que R^{50} es $-OH$, alquilo o dos sustituyentes de $-OR^{50}$ junto con el átomo de boro con el que se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En un caso, $-B(OR^{50})_2$ es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo. Las variables R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 y A son como se definen en cualquiera de las realizaciones y formulas y subfórmulas desveladas en el presente documento. En algunas realizaciones, A es un anillo de pirrol fusionado que junto con el anillo aromático con el que se fusiona forma una pirrolo[2,3-b]piridina. En otras realizaciones, A es un anillo de tiofeno fusionado que junto con el anillo aromático con el que se fusiona forma un resto de tieno[3,2-b]piridina. En otras realizaciones más, A es un anillo de pirazol fusionado que junto con el anillo aromático con el que se fusiona forma un resto de pirazolo[3,4-b]piridina. En otras realizaciones, A es un anillo de benceno fusionado que junto con el anillo aromático con el que se fusiona forma un resto de quinolina. En una realización, J^2 es I , Cl o Br y J^1 es NH_2 o NHP^1 . En otra realización, G^2 es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo. En otra realización más, G^1 es $-COOH$. En otra realización, G^1 es $-NH_2$. En ciertos casos, la reacción entre un compuesto de fórmula (VI) y un agente de fórmula (VII) puede llevarse a cabo en presencia de un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento ejemplares incluyen, pero sin limitación, hexafluorofosfato de

30

35

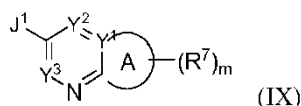
40

5 benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU). En algunas realizaciones, R⁵⁰ es H. En algunas realizaciones, G²-(R⁷)_m se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII) en presencia de un complejo de paladio. En ciertos casos, los complejos de paladio incluyen, pero sin limitación, Pd(PPh₃)₄, acetato de paladio, bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y similares. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula VI tienen subfórmulas (VI-1), (VI-2), (VI-3), (VI-4) o (VI-5):

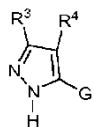


10 en las que P² es H o un grupo protector de amino; J¹ y J² son como se definen en cualquiera de las realizaciones y fórmulas desveladas en el presente documento; e Y² e Y³ son como se definen en cualquiera de las realizaciones y fórmulas desveladas en el presente documento. En ciertas realizaciones, P¹ y P² se seleccionan cada uno de forma independiente de 9-fluorenilmetoxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, trimetilsililo, t-butildifenilosililo, fenilsulfonilo, 4-metilfenilosulfonilo o 2,6-diclorofenilcarbonilo.

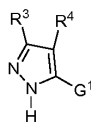
15 En algunas realizaciones, el método para preparar un compuesto de fórmula (IV) incluye poner en contacto un compuesto de fórmulas VI con un agente G²-(R⁷)_m en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (IX):

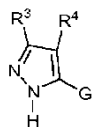


y seguido de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX) con un agente que tiene la fórmula:

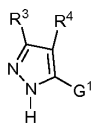


20 en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula IV. En algunos casos, la reacción entre el

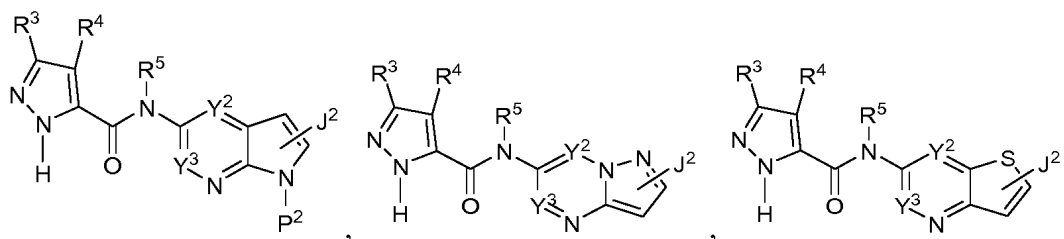


25 compuesto de fórmula (IX) y el agente  puede llevarse a cabo en presencia de un agente de acoplamiento. Los agentes de acoplamiento ejemplares incluyen, pero sin limitación, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU). En ciertos casos, el agente G²-(R⁷)_m se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VI) en una condición básica, por ejemplo en presencia de trietilamina o a una temperatura mayor de 100 °C.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un método para preparar un compuesto de fórmulas (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) o (IVe). El método incluye (i) poner en contacto un compuesto de cualquiera de las fórmulas (VI-1), (VI-2), (VI-2), (VI-3), (VI-4) o (VI-5) con un agente que tiene la fórmula:



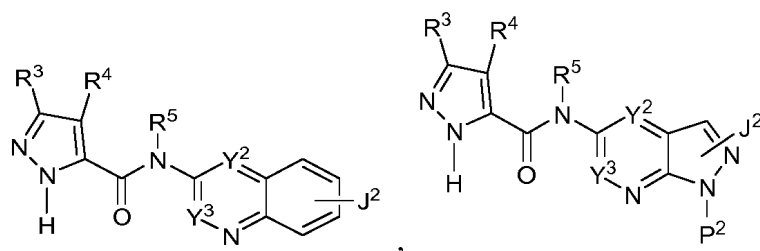
30 en condiciones suficientes para formar un compuesto que tiene las fórmulas (VI-1a), (VI-2a), (VI-3a), (VI-4a) o (VI-5a):



(VI-1a)

(VI-2a)

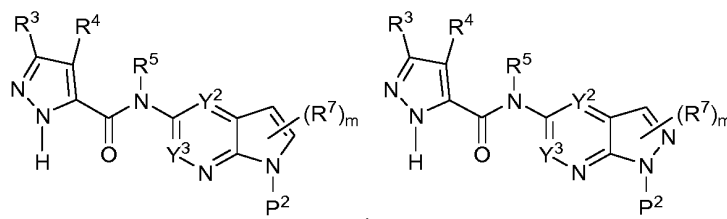
(VI-3a)



(VI-4a)

(VI-5a)

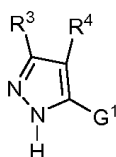
- 5 (ii) hacer reaccionar un compuesto de cualquiera de las fórmulas (VI-1a), (VI-2a), (VI-3a), (VI-4a) o (VI-5a): con un agente que tiene la fórmula: $G^2-(R^7)_m$ en condiciones suficientes para formar un compuesto que tiene las fórmulas (VI-1b), (IVb), (IVc), (IVd) o (VI-5b), respectivamente:



(VI-1b)

(VI-5b)

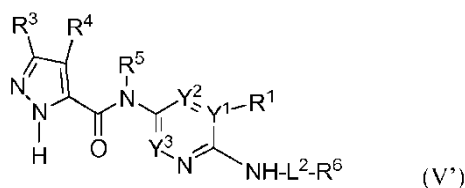
- 10 Para compuestos de fórmulas (VI-1b) o (VI-5b), el método incluye una etapa adicional de retirada del grupo protector P^2 en los compuestos de fórmulas (VI-1b) o (VI-5b) en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmulas (IVa) o (IVe), respectivamente. En una realización, la retirada del grupo protector P^2 se lleva a cabo en una condición básica, por ejemplo, en presencia de KOH. En ciertos casos, el método también incluye preparar compuestos de fórmula (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) o (IVe) llevando a cabo las etapas (i) y (ii) anteriores en orden inverso, por ejemplo, haciendo reaccionar en primer lugar un compuesto de cualquiera de las fórmulas (VI-1), (VI-2), (VI-3), (VI-4) o (VI-5) con $G^2-(R^7)_m$ y seguido de hacer reaccionar con un compuesto de fórmula:



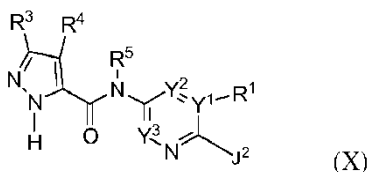
- 15 Las variables R^3 , R^4 , R^5 , Y^2 , Y^3 , m , R^7 y P^2 en subfórmulas (VI-1a), (VI-2a), (VI-3a), (VI-4a), (VI-5a), (VI-1b) y (VI-5b) son como se definen en cualquiera de las realizaciones y fórmulas y subfórmulas desveladas en el presente documento. En un caso, m es 1.

- 20 En una realización, G^2 es $-B(OH)_2$. En otra realización, G^2 es 2-hidroxi-1,3,2-benzodioxaborol o 2-hidroxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-benzodioxaborolan-2-ilo. En otra realización, G^2 es $-Sn(Bu)_3$.

En otro aspecto, se describe en el presente documento un método para preparar un compuesto de fórmula (V'):



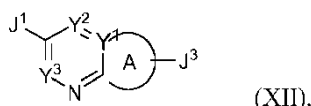
El método incluye poner en contacto un compuesto de fórmula (X):



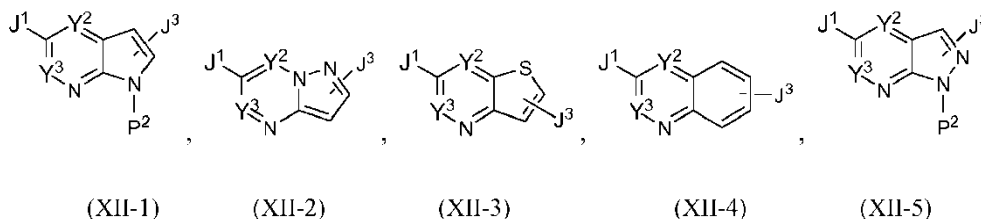
5 con un compuesto de fórmula: (XI): $\text{NH}_2\text{-L}^2\text{-R}^6$ en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula (V'), en el que J^2 es halógeno, tosilato, mesilato o triflato y las variables R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 y R^1 son como se definen en cualquiera de las realizaciones de compuestos de fórmulas (I'), (I'a), (I), (II), (III), (IV), (V) o (V') como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura mayor de 100 °C en una condición ácida. En una realización, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido clorhídrico acuoso. En ciertos casos, J^2 es Cl o Br. En algunas realizaciones, Y^1 es N y R^1 es un par de electrones solitario.

10 En algunos casos, L^2 es un enlace. En otros casos, R^6 es un arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con 1-3 grupos R^9 ; o 1-3 R^c ; o 1-3 R^d ; o 1-3 R^e ; o 1-3 R^{15} ; o 1-3 R^{16} ; o 1-3 R^{17} ; o 1-3 R^{19} ; o 1-3 R^{20} ;

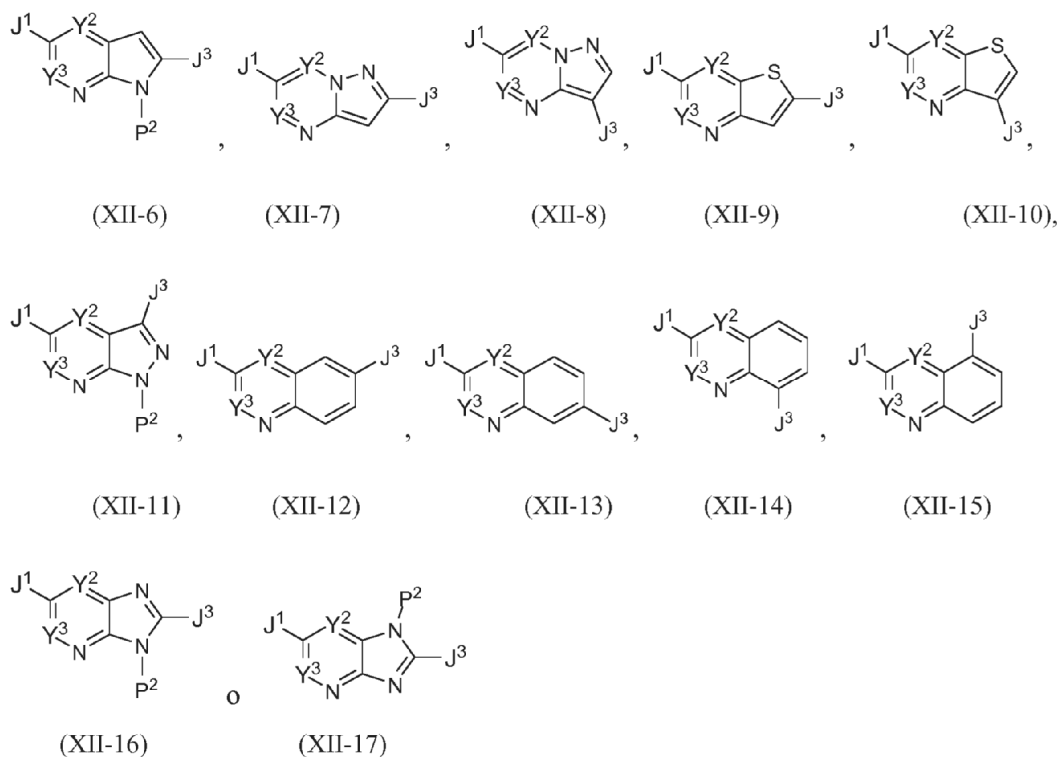
En otras realizaciones, se describe en el presente documento un intermedio sintético que tiene fórmula (XII):



15 en la que J^1 es $-\text{NR}^5$, $-\text{NH}_2$, $\text{P}^1\text{NH}-$, $(\text{P}^1)_2\text{N}-$ o P^1NR^5 , en los que P^1 es un grupo protector de amino; J^3 es $-\text{B}(\text{OR}^{50})_2$, en el que R^{50} es $-\text{OH}$, alquilo o dos sustituyentes de $-\text{OR}^{50}$ junto con el átomo de boro con el que se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En ciertos casos, el anillo de 5 o 6 miembros formado por dos grupos $-\text{OR}^{50}$ está sustituido opcionalmente con 1-3 grupos alquilo C_{1-6} seleccionados de forma independiente. En un caso, $-\text{B}(\text{OR}^{50})_2$ es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo, 5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborian-2-ilo o 4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborian-2-ilo. En otro caso, $-\text{B}(\text{OR}^{50})_2$ es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo. En otro caso, R^{50} es H. Las variables R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 y A son como se definen en cualquiera de las realizaciones y fórmulas y subfórmulas desveladas en el presente documento. El intermedio es útil para la preparación de compuestos de fórmula (I'a) o (IV) o cualquier subfórmula de las mismas. En algunas realizaciones, A es un anillo de pirrol fusionado que junto con el anillo aromático con el que se fusiona forma una pirrolo[2,3-b]piridina. En otras realizaciones, A es un anillo de tiofeno fusionado que junto con el anillo aromático con el que se fusiona forma un resto de tieno[3,2-b]piridina. En otras realizaciones más, A es un anillo de pirazol fusionado que junto con el anillo aromático con el que se fusiona forma un resto de quinolina. En otras realizaciones, A es un anillo de benceno fusionado que junto con el anillo aromático con el que se fusiona forma un resto de quinolina. En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (XII) tienen subfórmulas (XII-1), (XII-2), (XII-3), (XII-4) o (XII-5):



30 en las que P^2 es H o un grupo protector de aminoácido. En una realización, P^2 es H. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (XII) tienen una fórmula subgenérica de fórmulas (XII-6), (XII-7), (XII-8), (XII-9), (XII-10), (XII-11), (XII-12), (XII-13), (XII-14), (XII-15), (XII-16) o (XII-17):



en las que P² es H o un grupo protector de aminoácido. En una realización, P² es H.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (XII) o cualquiera de subfórmulas (XII-1) to (XII-17), Y² es CR¹⁰ e Y³ es CH. En ciertos casos, R¹⁰ es H. En algunas realizaciones, Y² es N e Y³ es CH. En otras realizaciones, Y² es CR¹⁰ e Y³ es N. En algunas realizaciones, Y² e Y³ son CH. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (XII) o cualquiera de subfórmulas (XII-1) a (XII-17) como se describe en el presente documento, J¹ es NH². En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (XII) o cualquiera de subfórmulas (XII-1) a (XII-17) como se describe en el presente documento, J³ es -B(OR⁵⁰)₂, en el que R⁵⁰ es -OH, alquilo o dos sustituyentes de -OR⁵⁰ junto con el átomo de boro con el que se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (XII) o cualquiera de subfórmulas (XII-1) a (XII-17) como se describe en el presente documento, J³ es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo. En algunas realizaciones de compuestos de fórmula (XII) o cualquiera de subfórmulas (XII-1) a (XII-17) como se describe en el presente documento, P² es H. En una realización, J¹ es NH₂, J³ es -B(OR⁵⁰)₂, en el que R⁵⁰ es -OH, alquilo o dos sustituyentes de -OR⁵⁰ junto con el átomo de boro con el que se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En un caso de compuestos de fórmula (XII) o cualquiera de subfórmulas (XII-1) a (XII-17) como se describe en el presente documento, J¹ es NH₂ y J³ es 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

Técnicas sintéticas orgánicas

Una amplia serie de técnicas sintéticas orgánicas existen en la técnica para facilitar la construcción de moduladores potenciales. Muchos de estos métodos sintéticos orgánicos se describen en detalle en fuentes de referencia convencionales utilizadas por los expertos en la materia. Un ejemplo de dicha referencia es March, 1994, *Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure*, Nueva York, McGraw Hill. Por lo tanto, las técnicas útiles para sintetizar un modulador potencial de la función quinasa están fácilmente disponibles para los expertos en la técnica de síntesis química orgánica.

Formas de compuestos o derivados alternativos

Los compuestos contemplados en el presente documento se describen en referencia tanto a fórmulas como a compuestos específicos. Además, pueden existir compuestos de la divulgación en varias formas diferentes o derivados, todos dentro del alcance de la presente divulgación. Las formas alternativas o derivados incluyen, por ejemplo, (a) profármacos, y metabolitos activos (b) tautómeros, isómeros (incluyendo estereoisómeros y regioisómeros), y mezclas racémicas (c) sales farmacéuticamente aceptables y (d) formas sólidas, incluyendo formas cristalinas, sólidos polimórficos o amorfos, incluyendo hidratos y solvatos de los mismos, y otras formas.

(a) *Profármacos y metabolitos*

Además de las presentes fórmulas y compuestos descritos en el presente documento, la divulgación también incluye profármacos (en general profármacos farmacéuticamente aceptables), derivados metabólicos activos (metabolitos activos) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Los profármacos son compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que, cuando se metabolizan en condiciones fisiológicas o cuando se convierten por solvolisis, producen el compuesto activo deseado. Los profármacos incluyen, sin limitación, ésteres, amidas, carbamatos, carbonatos, ureidas, solvatos o hidratos del compuesto activo. Típicamente, el profármaco está inactivo, o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar una o más propiedades de manipulación, administración y/o metabólicas ventajosas. Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo; durante metabolólisis, el grupo éster se escinde para producir el fármaco activo. Los ésteres incluyen, por ejemplo, ésteres de un grupo de ácido carboxílico, o derivados de S-acilo u O-acilo de grupos tiol, alcohol o fenol. En este contexto, un ejemplo común es un alquil éster de un ácido carboxílico. Los profármacos también pueden incluir variantes en las que un grupo -NH del compuesto ha experimentado acilación, tal como la posición 1 del anillo de 1H-pirrolol[2,3-b]piridina, o el nitrógeno del grupo sulfonamida de compuestos como se describe en el presente documento, en el que la escisión del grupo acilo proporciona el grupo -NH libre del fármaco activo. Algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto puede experimentar reacción química adicional para producir el compuesto activo. Los profármacos pueden pasar de forma de profármaco a forma activa en una única etapa o pueden tener una o más formas intermedias que pueden en sí mismas tener actividad o pueden ser inactivas.

20 Como se describe en *The Practice of Medicinal Chemistry*, C. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001), los profármacos pueden dividirse conceptualmente en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos transportadores. En general, los profármacos bioprecusores son compuestos que son inactivos o tienen baja actividad en comparación con el compuesto farmacológico activo correspondiente, que contiene uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvolisis. Tanto la forma farmacológica activa como cualquier producto metabólico liberado debería tener toxicidad aceptablemente baja. Típicamente, la formación de compuesto farmacológico activo implica un proceso metabólico o reacción que es uno de los siguientes tipos:

30 Reacciones oxidativas: Las reacciones oxidativas se ejemplifican sin limitación por reacciones tales como oxidación de alcohol, carbonilo y funcionalidades ácidas, hidroxilación de carbonos alifáticos, hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, oxidación de átomos de carbono aromáticos, oxidación de dobles enlaces carbono-carbono, oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, oxidación de silicio, fósforo, arsénico y azufre, N-desalquilación oxidativa, O- y S-desalquilación oxidativa, desaminación oxidativa, así como otras reacciones oxidativas.

35 Reacciones reductoras: Se ejemplifican reacciones reductoras sin limitación por reacciones tales como reducción de funcionalidades de carbonilo, reducción de funcionalidades de alcohol y dobles enlaces carbono-carbono, reducción de grupos funcionales que contienen nitrógeno y otras reacciones de reducción.

40 Reacciones sin cambio en el estado de oxidación: Se ejemplifican reacciones sin cambio en el estado de oxidación sin limitación por reacciones tales como hidrólisis de ésteres y éteres, escisión hidrolítica de enlaces sencillos carbono-nitrógeno, escisión hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación en múltiples enlaces, nuevos enlaces atómicos que resultan de reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, retirada de molécula de haluro de hidrógeno y otras de dichas reacciones.

45 Los profármacos transportadores son compuestos farmacológicos que contienen un resto de transporte, por ejemplo, que mejora la captación y/o el suministro localizado a un sitio o sitios de acción. De forma conveniente para dicho profármaco transportador, el enlace entre el resto farmacológico y el resto de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico, el profármaco y cualquier resto de transporte de liberación son aceptablemente no tóxicos. Para profármacos en los que se pretende que el resto de transporte potencie la captación, típicamente la liberación del resto de transporte debería ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar un resto que proporciona liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otros restos, tales como ciclodextrinas. (Véase, por ejemplo, Cheng et al., *Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 20040077595*, Solicitud N.º 10/656.838). Dichos profármacos transportadores son con frecuencia ventajosos para fármacos administrados por vía oral. En algunos casos, el resto de transporte proporciona suministro dirigido del fármaco, por ejemplo el fármaco puede conjugarse con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. Los profármacos transportadores pueden, por ejemplo, usarse para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilia aumentada, duración de los efectos farmacológicos aumentada, especificidad de sitio aumentada, toxicidad reducida y reacciones adversas, y/o mejora de la formulación farmacológica (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, la lipofilia puede aumentarse por esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipófilos, o de grupos de ácido carboxílico con alcoholes, por ejemplo, alcoholes alifáticos. Wermuth, *mencionado anteriormente*.

Los metabolitos, por ejemplo, metabolitos activos, solapan con profármacos como se han descrito anteriormente, por ejemplo, profármacos bioprecusores. Por lo tanto, dichos metabolitos son compuestos farmacológicamente activos o compuestos que se metabolizan adicionalmente a compuestos farmacológicamente activos que son derivados resultantes de procesos metabólicos en el cuerpo de un sujeto. De estos, los metabolitos activos son tales compuestos derivados farmacológicamente activos. Para profármacos, el compuesto de profármaco está en general inactivo o es de menor actividad que el producto metabólico. Para metabolitos activos, el compuesto parental puede ser un compuesto activo o puede ser un profármaco inactivo. Por ejemplo, en algunos compuestos, uno o más grupos alcoxi pueden metabolizarse en grupos hidroxilo conservando al mismo tiempo actividad farmacológica y/o pueden esterificarse grupos carboxilo, por ejemplo, glucuronidación. En algunos casos, puede haber más de un metabolito, en el que un metabolito o metabolitos intermedios se metabolizan adicionalmente para proporcionar un metabolito activo. Por ejemplo, en algunos casos un compuesto derivado resultante de glucuronidación metabólica puede estar inactivo o ser de baja actividad y puede metabolizarse adicionalmente para proporcionar un metabolito activo.

Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en este campo, y pueden determinarse sus actividades usando ensayos tales como los descritos en el presente documento. Véase, por ejemplo, Bertolini et al., 1997, J. Med. Chem., 40:2011-2016; Shan et al., 1997, J Pharm Sci 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev. Res., 34:220-230; Wermuth, mencionado anteriormente.

(b) *tautómeros, estereoisómeros y regioisómeros*

Se entiende que algunos compuestos pueden mostrar tautomerismo. En dichos casos, las fórmulas proporcionadas en el presente documento representan solamente una de las posibles formas tautoméricas. Debe entenderse por lo tanto que se pretende que las fórmulas proporcionadas en el presente documento representen cualquier forma tautomérica de los compuestos representados y no deben limitarse únicamente a la forma tautomérica específica representada por los dibujos de las fórmulas.

De forma similar, algunos de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación pueden existir como estereoisómeros, es decir que tienen la misma conectividad atómica de átomos con enlaces covalentes pero que difieren en la orientación espacial de los átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser estereoisómeros ópticos, que contienen uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en dos o más formas estereoisoméricas (por ejemplo enantiómeros o diastereómeros). Por lo tanto, dichos compuestos pueden estar presentes como estereoisómeros sencillos (es decir, esencialmente sin otros estereoisómeros), racematos y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Como otro ejemplo, los estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, tales como orientación *cis*- o *trans*- de sustituyentes en carbonos adyacentes de un doble enlace. Se pretende que todos estos estereoisómeros sencillos, racematos y mezclas de los mismos estén dentro del alcance de la presente divulgación. A no ser que se especifique lo contrario, todas estas formas estereoisoméricas se incluyen dentro de las fórmulas proporcionadas en el presente documento.

En algunas realizaciones, un compuesto quiral de la presente divulgación está en una forma que contiene al menos 80 % de un único isómero (60 % de exceso enantiomérico ("e.e.") o exceso diastereomérico ("e.d.")), o al menos 85 % (70 % e.e. o e.d.), 90 % (80 % e.e. o e.d.), 95 % (90 % e.e. o e.d.), 97,5 % (95 % e.e. o e.d.), o 99 % (98 % e.e. o e.d.). Como entienden en general los expertos en la materia, un compuesto ópticamente puro que tiene un centro quiral es uno que consiste esencialmente en uno de los dos posibles enantiómeros (es decir, es enantioméricamente puro), y un compuesto ópticamente puro que tiene más de un centro quiral es uno que es tanto diastereoméricamente puro como enantioméricamente puro. En algunas realizaciones, el compuesto está presente en una forma ópticamente pura, preparándose y/o aislándose dicha forma ópticamente pura por métodos conocidos en la técnica (por ejemplo por técnicas de recristalización (incluyendo síntesis de materiales de partida ópticamente puros), y separación cromatográfica usando una columna quiral.

(c) *Sales farmacéuticamente aceptables*

A no ser que se especifique lo contrario, la especificación de un compuesto en el presente documento incluye sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto. Por lo tanto, los compuestos descritos en el presente documento e indicados en cualquiera de las reivindicaciones pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables o pueden formularse como sales farmacéuticamente aceptables. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables contempladas incluyen, sin limitación, mono, bis, tris, tetrakis, y así sucesivamente. Las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas en las cantidades y concentraciones a las que se administran. La preparación de dichas sales puede facilitar el uso farmacológico alterando las características físicas de un compuesto sin evitar que ejerza su efecto fisiológico. Alteraciones útiles en las propiedades físicas incluyen reducir el punto de fusión para facilitar la administración transmucosa y aumentar la solubilidad para facilitar la administración de mayores concentraciones del fármaco. Un compuesto de la divulgación puede poseer un grupo funcional suficientemente ácido, uno suficientemente básico o ambos grupos funcionales y en consecuencia puede reaccionar con cualquiera de varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos tales como las que contienen cloruro,

5 bromuro, yoduro, clorhidrato, acetato, fenilacetato, acrilato, ascorbato, aspartato, benzoato, 2-fenoxibenzoato, 2-acetoxibenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, bicarbonato, butina-1,4 dioato, hexina-1,6-dioato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cinnamato, citrato, decanoato, formiato, fumarato, glicolato, gluconato, glucarato, glucuronato, glucosa-6-fosfato, glutamato, heptanoato, hexanoato, isetionato, isobutirato, gamma-hidroxibutirato, fenilbutirato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, metilmaleato, malonato, mandelato, nicotinato, nitrato, isonicotinato, octanoato, oleato, oxalato, pamoato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, ortofosfato, metafosfato, pirofosfato, 2-fosfoglicerato, 3-fosfoglicerato, ftalato, propionato, fenilpropionato, propiolato, piruvato, quinato, salicilato, 4-aminosalicilato, sebacato, estearato, suberato, succinato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, sulfamato, sulfonato, bencenosulfonato (es decir besilato), etanosulfonato (es decir esilato), etano-1,2-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato (es decir isetionato), metanosulfonato (es decir mesilato), naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato (es decir napsilato), propanosulfonato, *p*-toluenosulfonate (es decir tosilato), xilenosulfonatos, ciclohexilsulfamato, tartrato y trifluoroacetato. Estas sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando el ácido correspondiente apropiado.

15 Cuando están presentes grupos ácidos funcionales, tales como ácido carboxílico o fenol, las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básicas tales como las que contienen benzatina, cloroprocaína, colina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, t-butilamina, diciclohexilamina, etilendiamina, N,N'-dibenciletildiamina, meglumina, hidroxietilpirrolidina, piperidina, morfina, piperazina, procaína, aluminio, calcio, cobre, hierro, litio, magnesio, manganeso, potasio, sodio, cinc, amonio, y mono-, di-, o tri-alquilaminas (por ejemplo dietilamina), o sales derivadas de aminoácidos tales como L-histidina, L-glicina, L-lisina y L-arginina. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995. Estas sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando la base correspondiente apropiada.

25 Pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables por técnicas convencionales. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto puede disolverse en un disolvente adecuado, tal como una solución acuosa o de alcohol-acuosa que contiene el ácido apropiado y después aislarse evaporando la solución. En otro ejemplo, puede prepararse una sal haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un disolvente orgánico. Si el compuesto particular es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica apropiada.

30 (d) *Otras formas de compuestos*

35 En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en la materia entienden que los compuestos y sales pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, o pueden formularse como cocrystalos, o pueden estar en una forma amorfa, o pueden ser cualquier combinación de los mismos (por ejemplo parcialmente cristalina, parcialmente amorfa, o mezclas de polimorfos) todas las cuales se pretende que estén dentro del alcance de la presente divulgación y fórmulas especificadas. Mientras que las sales se forman por adición de ácido/base, es decir una base libre o un ácido libre del compuesto de interés forma una reacción ácida/básica con una base de adición o un ácido de adición correspondiente, respectivamente, dando como resultado interacción de carga iónica, los cocrystalos son una nueva especie química que se forma entre compuestos neutros, dando como resultado el compuesto y una especie molecular adicional en la misma estructura cristalina.

40 En algunos casos, los compuestos de la divulgación forman complejo con un ácido o una base, incluyendo sales de adición de bases tales como amonio, dietilamina, etanolamina, etilendiamina, dietanolamina, t-butilamina, piperazina, meglumina; sales de adición de ácidos, tales como acetato, acetilsalicilato, besilato, camsilato, citrato, formiato, fumarato, glutarato, clorhidrato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato y tosilato; y aminoácidos tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Al combinar el compuesto de la divulgación con el ácido o la base, se forma preferentemente un complejo amorfo más que un material cristalino tal como una sal o un cocrystal típico. En algunos casos, la forma amorfa del complejo se facilita por procesamiento adicional, tal como por secado por pulverización, métodos mecanoquímicos tales como compactación por rodillo o irradiación de microondas del compuesto parental mezclado con el ácido o la base. Dichos métodos también pueden incluir la adición de sistemas poliméricos iónicos y/o no iónicos, incluyendo, pero sin limitación, acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (por ejemplo Eudragit® L100-55), que estabilizan adicionalmente la naturaleza amorfa del complejo. Dichos complejos amorfos proporcionan varias ventajas. Por ejemplo, la reducción de la temperatura de fusión en relación con la base libre facilita el procesamiento adicional, tal como extrusión de fusión en caliente, para mejorar adicionalmente las propiedades biofarmacéuticas del compuesto. Además, el complejo amorfo es fácilmente friable, lo que proporciona compresión mejorada para carga del sólido en forma de cápsula o comprimido.

60 Adicionalmente, se pretende que las fórmulas abarquen formas hidratadas o solvatadas así como formas no hidratadas o no solvatadas de las estructuras identificadas. Por ejemplo, los compuestos indicados incluyen formas tanto hidratadas como no hidratadas. Otros ejemplos de solvatos las estructuras en combinación con un disolvente adecuado, tal como isopropanol, etanol, metanol, dimetil sulfóxido, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina.

IV. Formulaciones y administración

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden/incluyen un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la divulgación descrito en el presente documento o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización ejemplar, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende/incluye un compuesto como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende/incluye un compuesto de fórmula (IVa-2), y un vehículo, excipiente y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos para uso en métodos y compuestos se usarán típicamente en terapia para sujetos humanos. Sin embargo, también pueden usarse para tratar indicaciones similares o idénticas en otros sujetos animales. Pueden administrarse compuestos descritos en el presente documento por diferentes vías, incluyendo inyección (es decir parenteral, incluyendo intravenosa, intraperitoneal, subcutánea e intramuscular), oral, transdérmica, transmucosa, rectal o inhalante. Dichas formas de dosificación deberían permitir que el compuesto alcance células diana. Otros factores se conocen bien en la técnica e incluyen consideraciones tales como toxicidad y formas de dosificación que retardan la aplicación por el compuesto o la composición de sus efectos. Pueden encontrarse técnicas y formulaciones en general en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición, Lippincott, Williams y Wilkins, Filadelfia, PA, 2005.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenderán vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas, aglutinantes, disgregantes, emolientes, lubricantes, agentes formadores de complejos, solubilizantes y tensioactivos, que pueden elegirse para facilitar la administración del compuesto por una vía particular. Los ejemplos de vehículos incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares tales como lactosa, glucosa o sacarosa, tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, lípidos, liposomas, nanopartículas, y similares. Los vehículos también incluyen líquidos fisiológicamente compatibles como disolventes o para suspensiones, incluyendo, por ejemplo, soluciones estériles de agua para inyección (WFI), solución salina, solución de dextrosa, solución de Hank, solución de Ringer, aceites vegetales, aceites minerales, aceites animales, polietilenglicoles, parafina líquida, y similares. Los excipientes también pueden incluir, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, gel de sílice, talco, silicato de magnesio, silicato de calcio, aluminosilicato de sodio, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, celulosa macrocristalina, carboximetil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, benzoato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, ácido esteárico, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, siloide, stearrowet C, óxido de magnesio, almidón, glicolato de almidón de sodio, gliceril monoestearato, gliceril dibehenato, gliceril palmitoestearato, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de semilla de ricino, aceite mineral, polietilenglicol (por ejemplo PEG 4000-8000), polioxietilenglicol, poloxámeros, povidona, crosopovidona, corscarmelosa de sodio, ácido algínico, caseína, copolímero de ácido metacrílico y divinilbenceno, docusato de sodio, ciclodextrinas (por ejemplo 2-hidroxiopropil-.delta.-ciclodextrina), polisorbatos (por ejemplo polisorbato 80), cetrimida, TPGS (succinato de d-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000), lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio, éteres de polietilenglicol, diéster de ácidos grasos de polietilenglicoles, o un éster de ácidos grasos de sorbitano polioxilquilenado (por ejemplo, éster de sorbitano polioxietilenado Tween®), ésteres de ácidos grasos de sorbitano polioxietilenado, éster de ácidos grasos de sorbitano, por ejemplo un éster de ácidos grasos de sorbitano de un ácido graso tal como ácido oleico, esteárico o palmítico, manitol, xilitol, sorbitol, maltosa, lactosa, lactosa monohidrato o lactosa secada por pulverización, sacarosa, fructosa, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, acetato de celulosa, maltodextrina, simeticona, polidextrosem, quitosano, gelatina, HPMC (hidroxipropil metil celulosas), HPC (hidroxipropil celulosa), hidroxietil celulosa, y similares.

Pueden presentarse formulaciones farmacéuticas en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, más preferentemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la divulgación (como una base libre, solvato (incluyendo hidrato) o sal, en cualquier forma), dependiendo de la afección que se trate, la vía de administración, y la edad, el peso y la condición del paciente. Son formulaciones de dosificación unitaria preferidas las que contienen una dosis diaria, dosis semanal, dosis mensual, una subdosis o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo por la vía oral (incluyendo cápsulas, comprimidos, cápsulas rellenas de líquido, comprimidos disgregantes, comprimidos de liberación inmediata, retardada y controlada, tiras orales, soluciones, jarabes, bucales y sublinguales), rectal, nasal, inhalación, tópica (incluyendo transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo poniendo en asociación el principio activo con el vehículo o los vehículos, excipiente o excipientes o diluyente. En general, el vehículo, excipiente o diluyente empleado en la formulación farmacéutica es «no tóxico», lo que significa que se considera(n) seguro(s) para su consumo en la cantidad suministrada en la composición farmacéutica, e «inerte», lo que significa que no reacciona(n) de forma apreciable con ni dan como resultado un efecto no deseado en la actividad terapéutica del principio activo.

En algunas realizaciones, puede usarse administración oral. Pueden formularse preparaciones farmacéuticas para uso oral en formas farmacéuticas orales convencionales tales como cápsulas individuales, comprimidos y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y gotas concentradas. Los compuestos descritos en el presente documento pueden combinarse con excipientes sólidos, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, cápsulas blandas, soluciones (por ejemplo soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas) y similares. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, glucosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio (CMC), y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona); excipientes oleosos, incluyendo aceites vegetales y animales, tales como aceite de girasol, aceite de oliva o aceite de hígado de bacalao. Las formulaciones de dosificación orales también pueden contener agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico, o una sal de los mismos tal como alginato de sodio; un lubricante, tal como talco o estearato de magnesio; a plastificante, tal como glicerol o sorbitol; un edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo; un agente saporífero natural o artificial, tal como menta piperita, aceite de gaulteria o saporífero de cereza; o colorantes o pigmentos, que pueden usarse para identificación o caracterización de diferentes dosis o combinaciones, tales como dosificaciones unitarias. También se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente, por ejemplo, goma arábiga, talco, poli-vinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden prepararse fluidos orales tales como soluciones, jarabes y elixires en forma farmacéutica unitaria de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina («gelcaps»), así como cápsulas selladas, blandas, hechas de gelatina, y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos en mezcla con carga tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos.

En algunas realizaciones, puede usarse inyección (administración parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y/o subcutánea. Pueden formularse compuestos descritos en el presente documento para inyección en soluciones líquidas estériles, preferentemente en tampones o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hank o solución de Ringer. También pueden prepararse dispersiones en soluciones no acuosas, tales como glicerol, propilenglicol, etanol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y aceites vegetales. Las soluciones también pueden contener un conservante tal como metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida, incluyendo, por ejemplo, formas liofilizadas, y redisolverse o suspenderse antes de su uso. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición criodesecada (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso.

En algunas realizaciones, puede usarse administración transmucosa, tópica o transdérmica. En dichas formulaciones de compuestos descritos en el presente documento, se usan penetrantes apropiados para permear la barrera. Dichos penetrantes se conocen en general en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, sales biliarias y derivados de ácido fusídico. Además, pueden usarse detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosa, por ejemplo, puede ser mediante pulverizaciones nasales o supositorios (rectales o vaginales). Pueden formularse composiciones de compuestos descritos en el presente documento para administración tópica como aceites, cremas, lociones, jarabes, y similares mediante la elección de vehículos apropiados conocidos en la técnica. Los vehículos adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, parafina blanca (parafina blanca blanda), grasas o aceites de cadenas ramificadas, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayor de C_{12}). En algunas realizaciones, los vehículos se seleccionan de modo que el principio activo sea soluble. También pueden incluirse emulsionantes, estabilizantes, humectantes y antioxidantes así como agentes que transmiten color o fragancia, si se desea. Las cremas para aplicación tópica se formulan preferentemente a partir de una mezcla de aceite mineral, cera de abejas autoemulsionante y agua en cuya mezcla se mezcla el principio activo, disuelto en una cantidad pequeña de disolvente (por ejemplo, un aceite). Adicionalmente, la administración por medio transdérmico puede comprender un parche transdérmico o apósito tal como una venda impregnada con un principio activo y opcionalmente uno o más vehículos o diluyentes conocidos en la técnica. Para administrar en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosificación será continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

En algunas realizaciones, los compuestos se administran como inhalaciones. Los compuestos descritos en el presente documento pueden formularse como polvo seco o como una solución, suspensión o aerosol adecuado. Pueden formularse polvos y soluciones con aditivos adecuados conocidos en la técnica. Por ejemplo, los polvos pueden incluir una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y las soluciones pueden comprender propilenglicol, agua estéril, etanol, cloruro de sodio y otros aditivos tales como sales ácidas, alcalinas y tamponantes. Dichas soluciones o suspensiones pueden administrarse inhalando mediante pulverización, bomba, atomizador o

nebulizador, y similares. Los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en combinación con otras terapias inhaladas, por ejemplo corticosteroides tales como propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, acetona de triamcinolona, budesonida y furoato de mometasona; agonistas beta tales como albuterol, salmeterol y formoterol; agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio o tiotropio; vasodilatadores tales como treprostinal e iloprost; enzimas tales como DNasa; proteínas terapéuticas; anticuerpos de inmunoglobulina; un oligonucleótido, tal como ADN o ARN, ARNip mono o dicatenario; antibióticos tales como tobramicina; antagonistas de receptores muscarínicos; antagonistas de leucotrienos; antagonistas de citocinas; inhibidores de proteasa; cromolina sódica; nedocrolo sódico; y cromoglicato sódico.

Las cantidades de diversos compuestos para administrar pueden determinarse por procedimientos convencionales teniendo en cuenta factores tales como la actividad del compuesto (*in vitro*, por ejemplo la CI_{50} del compuesto frente a diana, o actividad *in vivo* en modelos de eficacia animales), resultados farmacocinéticos en modelos animales (por ejemplo semivida biológica o biodisponibilidad), la edad, el tamaño y el peso del sujeto, y el trastorno asociado con el sujeto. Los expertos habituales en la materia conocen bien la importancia de estos y otros factores. En general, una dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg, también de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg del sujeto que se trate. Pueden usarse múltiples dosis.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en combinación con otras terapias para tratar la misma enfermedad. Dicho uso en combinación incluye la administración de los compuestos y uno o más productos terapéuticos adicionales en diferentes momentos, o la coadministración del compuesto y una o más terapias adicionales. En algunas realizaciones, la dosificación puede modificarse para uno o más de los compuestos de la divulgación u otros productos terapéuticos usados en combinación, por ejemplo, reducción de la cantidad dosificada en relación con un compuesto o una terapia usados solos, por métodos bien conocidos por los expertos habituales en la materia.

Se entiende que el uso en combinación incluye uso con otras terapias, fármacos, procedimientos médicos, etc., en los que la otra terapia o procedimiento puede administrarse en diferentes momentos (por ejemplo en un intervalo de tiempo corto, tal como en un intervalo de horas (por ejemplo 1, 2, 3, 4-24 horas), o en un intervalo de tiempo mayor (por ejemplo 1-2 días, 2-4 días, 4-7 días, 1-4 semanas)) que un compuesto descrito en el presente documento o al mismo tiempo que un compuesto descrito en el presente documento. El uso en combinación también incluye uso con una terapia o un procedimiento médico que se administra una vez o infrecuentemente, tal como cirugía, junto con un compuesto descrito en el presente documento administrado en un intervalo de tiempo corto o más tiempo antes o después de la otra terapia o procedimiento. En algunas realizaciones, la presente divulgación posibilita el suministro de un compuesto descrito en el presente documento y uno o más productos terapéuticos farmacológicos suministrados por una vía de administración diferente o por la misma vía de administración. El uso en combinación para cualquier vía de administración incluye suministro de un compuesto descrito en el presente documento y uno o más productos terapéuticos farmacológicos adicionales suministrados por la misma vía de administración juntos en cualquier formulación, incluyendo formulaciones en las que los dos compuestos están unidos químicamente de tal modo que mantengan su actividad terapéutica cuando se administran. En un aspecto, la otra terapia farmacológica puede coadministrarse con un compuesto descrito en el presente documento. El uso en combinación por coadministración incluye la administración de coformulaciones o formulaciones de compuestos unidos químicamente o administración de dos o más compuestos en formulaciones separadas en un intervalo de tiempo corto entre sí (por ejemplo en un intervalo de una hora, 2 horas, 3 horas hasta 24 horas), administrados por la misma vía o por vías diferentes. La coadministración de formulaciones separadas incluye la coadministración por suministro mediante un dispositivo, por ejemplo el mismo dispositivo inhalador, la misma jeringa, etc., o administración de dispositivos separados en un intervalo de tiempo corto entre sí. Las coformulaciones de un compuesto descrito en el presente documento y una o más terapias farmacológicas adicionales suministradas por la misma vía incluyen preparación de los materiales juntos de modo que puedan administrarse por un dispositivo, incluyendo los compuestos separados combinados en una formulación, o compuestos que se modifican de modo que estén unidos químicamente, pero aún mantengan su actividad biológica. Dichos compuestos unidos químicamente pueden tener un enlace que se mantiene sustancialmente *in vivo*, o el enlace puede romperse *in vivo*, separando los dos componentes activos.

V. Indicaciones de enfermedad y modulaciones de c-kit quinasa

Enfermedades ejemplares asociadas con c-Kit o forma mutante de c-Kit

Los compuestos de fórmula (IVa-2) como se describen en el presente documento son útiles para tratar trastornos relacionados con c-kit por ejemplo, enfermedades relacionadas con transducción de señal de quinasa desregulada, incluyendo trastornos proliferativos celulares, trastornos fibróticos y trastornos metabólicos, entre otros. Como se describe en más detalle posteriormente y en Lipson et al., EE.UU. 20040002534 (solicitud de EE.UU. 10/600.868, presentada el 23 de junio de 2003), los trastornos proliferativos celulares que pueden tratarse por la presente divulgación incluyen cánceres y trastornos proliferativos de mastocitos.

La presencia de c-kit o c-kit mutante también se ha asociado con varios tipos diferentes de cánceres, enfermedades y afecciones, como se describe posteriormente. Además, la asociación entre anomalías en c-kit y enfermedad no se restringe a cáncer. Como tal, c-kit se ha asociado con tumores malignos, incluyendo tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), GIST metastásicos,

glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, neoplasia de células de Schwann asociado con neurofibromatosis, leucemia mielocítica aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mastocitosis, melanoma y tumores de mastocitos caninos, y enfermedades inflamatorias, incluyendo asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante, hipereosinofilia, urticaria pigmentosa (UP), telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP), mastocitosis sistémica, leucemia de mastocitos sistémica indolente, sistémica pauciblastica, sistémica agresiva y sarcoma de mastocitos. La presencia de formas mutantes de c-kit se ha asociado con enfermedades o afecciones, por ejemplo, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), leucemia de mastocitos, tumor de células germinales, linfoma de linfocitos t, mastocitosis, leucemia linfocítica aguda y seminoma.

Enfermedades malignas ejemplares asociadas con c-kit

La expresión aberrante y/o activación de c-kit y/o forma mutante de c-kit se ha implicado en una diversidad de cánceres (Roskoski, 2005, Biochemical and biophysical Research Comm. 338: 1307-1315). Las pruebas de una contribución de c-kit a la patología neoplásica incluyen su asociación con leucemias y tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer testicular y algunos cánceres del tracto gastrointestinal y sistema nervioso central. Además, c-kit se ha implicado en el desempeño de un papel en la carcinogénesis del tracto genital femenino (Inoue, et al., 1994, Cancer Res. 54(11):3049-3053), sarcomas de origen neuroectodérmico (Ricotti, et al., 1998, Blood 91:2397-2405), y neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis (Ryan, et al., 1994, J. Neuro. Res. 37:415-432). Se descubrió que los mastocitos están implicados en la modificación del microambiente tumoral y la potenciación del crecimiento tumoral (Yang et al., 2003, J Clin Invest. 112:1851-1861; Viskochil, 2003, J Clin Invest. 112:1791-1793). Por lo tanto, c-kit es una diana útil en el tratamiento de la neurofibromatosis así como tumores malignos.

Carcinoma de pulmón microcítico: Se ha descubierto que la quinasa receptora c-kit se expresa de forma aberrante en muchos casos de células de carcinoma de pulmón microcítico (SCLC) (Hibi, et al., 1991, Oncogene 6:2291-2296). Por lo tanto, como un ejemplo, la inhibición de quinasa c-kit puede ser beneficiosa en el tratamiento de SCLC, por ejemplo, para mejorar la supervivencia a largo plazo de pacientes con SCLC.

Leucemias: La unión de SCF con el c-kit protege las células madre hematopoyéticas y progenitoras de la apoptosis (Lee, et al., 1997, J. Immunol. 159:3211-3219), contribuyendo de este modo a la formación de colonias y la hematopoyesis. Se observa con frecuencia expresión de c-kit en leucemia mielocítica aguda (LMA) y en algunos casos de leucemia linfocítica aguda (LLA) (para revisiones, véase Sperling, et al., 1997, Haemat 82:617-621; Escribano, et al., 1998, Leuk. Lymph. 30:459-466). Aunque c-kit se expresa en la mayoría de células de LMA, su expresión no parece ser pronóstico de progresión de enfermedad (Sperling, et al., 1997, Haemat 82:617-621). Sin embargo, SCF protegió las células de LMA de la apoptosis inducida por agentes quimioterapéuticos (Hassan, et al., 1996, Acta. Hem. 95:257-262). La inhibición de c-kit por la presente divulgación potenciará la eficacia de estos agentes y puede inducir la apoptosis de células de LMA.

Se descubrió que el crecimiento clonal de células de pacientes con síndrome mielodisplásico (Sawada, et al., 1996, Blood 88:319-327) o leucemia mielógena crónica (LMC) (Sawai, et al., 1996, Exp. Hem. 2:116-122) era potenciado significativamente por SCF en combinación con otras citocinas. LMC se caracteriza por la expansión de células positivas para el cromosoma Filadelfia de la médula ósea (Verfaillie, et al., Leuk. 1998, 12:136-138), que parece resultar principalmente de la inhibición de la muerte apoptótica (Jones, Curr. Opin. Onc. 1997, 9:3-7). Se ha indicado que el producto del cromosoma Filadelfia, p210^{BCR-ABL}, media en la inhibición de la apoptosis (Bedi, et al., Blood 1995, 86:1148-1158). Ya que tanto p^{210BCR-ABL} como c-kit inhiben la apoptosis y p62^{dox} se ha sugerido como un sustrato (Carpino, et al., Cell 1997, 88:197-204), puede producirse expansión clonal mediada por estas quinasas mediante una ruta de señalización común. Sin embargo, también se ha indicado que c-kit interacciona directamente con p^{210BCR-ABL} (Hallek, et al., Brit. J Haem. 1996, 94:5-16), lo que sugiere que c-kit tiene un papel más causativo en la patología de LMC. Por lo tanto, la inhibición de c-kit será útil en el tratamiento de los trastornos anteriores.

Cánceres gastrointestinales: La mucosa colorrectal normal no expresa c-kit (Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol. 172:1-11). Sin embargo, c-kit se expresa con frecuencia en carcinoma colorrectal (Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol. 172: 1-11), y se han observado bucles autocrinos de SCF y c-kit en varias líneas celulares de carcinoma de colon (Toyota, et al., 1993, Turn Biol 14:295-302; Lahm, et al., 1995, Cell Growth & Differ 6:1111-1118; Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol. 172:1-11). Además, la alteración del bucle autocrino mediante el uso de anticuerpos neutralizantes (Lahm, et al., 1995, Cell Growth & Differ. 6:1111-1118) y la regulación negativa de c-kit y/o SCF inhibe significativamente la proliferación celular (Lahm, et al., 1995, Cell Growth & Differ 6:1111-1118; Bellone, et al., 1997, J. Cell Physiol. 172:1-11).

Se han observado bucles autocrinos de SCF/c-kit en líneas celulares de carcinoma gástrico (Turner, et al., 1992, Blood 80:374-381; Hassan, et al., 1998, Digest. Dis. Science 43:8-14), y la activación de c-kit constitutiva también parece ser importante para tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Los GIST son el tumor mesenquimatoso más común del sistema digestivo. Más del 90 % de GIST expresan c-kit, lo que es coherente con el origen potencial de estas células tumorales de células intersticiales de Cajal (CIC) (Hirota, et al., 1998, Science 279:577-580). Se cree que la CIC regulan la contracción del tracto gastrointestinal, y los pacientes que carecían de c-kit en sus CIC

mostraron una forma miopática de pseudoobstrucción intestinal idiopática crónica (Isozaki, et al., 1997, Amer. J. of Gast. 9 332-334). Se observó que el c-kit expresado en GIST de varios pacientes diferentes tenía mutaciones en el dominio de yuxtamembrana intracelular que conduce a la activación constitutiva de c-kit (Hirota, et al., 1998, Science 279:577-580). Por lo tanto, la inhibición de quinasa c-kit será un medio eficaz para el tratamiento de estos cánceres.

5 La sobreexpresión o activación constitutiva de mutaciones de Kit se ha implicado y asociado en tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y la mayoría de GIST contienen mutaciones de tirosina quinasa receptora KIT o receptora PDGFRA (Miettinen, et al., 2006, Arch Pathol Lab Med, 130: 14661478; Fletcher, et al., 2007, Current Opinion in Genetics & Development, 17:3-7; y Frost, et al. 2002, Molecular Cancer Therapeutics, 1:1115-1124). Frost, et al, 2002 han mostrado que la mutación de KIT D816V es resistente a imatinib, de modo que son útiles tipos adicionales de inhibidores de c-kit. Muchos GIST tienen mutaciones activadoras en las regiones yuxtamembrana de KIT (Lux, et al., 2000, American Journal Pathology, 156:795). La activación constitutiva de la tirosina quinasa receptora Kit es un acontecimiento patógeno central en la mayoría de GIST y generalmente resulta de mutaciones puntuales oncogénicas (Heinrich, et al. 2002, Human Pathology, 33:484-495). La inhibición de KIT de tipo silvestre y/o ciertas isoformas mutantes de KIT con una molécula pequeña inhibidora de tirosina quinasa se ha convertido en el tratamiento de referencia para tratar a pacientes con GIST metastásicos (Schittenhelm, et al. 2006, Cancer Res., 66: 473-481). Por lo tanto, la inhibición de quinasa c-kit y/o quinasa c-kit mutante será un medio eficaz para el tratamiento de GIST.

Cánceres testiculares: Los tumores de células germinales masculinas se han clasificado histológicamente en seminomas, que conservan características de células germinales, y no seminomas que pueden presentar características de diferenciación embrionaria. Se cree que tanto los seminomas como los no seminomas se inician a partir de un estadio preinvasivo designado carcinoma in situ (CIS) (Murty, et al., 1998, Sem. Oncol. 25:133-144). Se ha indicado que tanto c-kit como SCF son esenciales para el desarrollo gonadal normal durante la embriogénesis (Loveland, et al., 1997, J. Endocrinol 153:337-344). La pérdida del receptor o del ligando dio como resultado animales desprovistos de células germinales. En testículos postnatales, se ha descubierto que c-kit se expresa en células de Leydig y espermatogonia, mientras que SCF se expresaba en células de Sertoli (Loveland, et al., 1997, J. Endocrinol 153:337-344). Se desarrollan tumores testiculares a partir de células de Leydig con alta frecuencia en ratones transgénicos que expresan los oncogenes E6 y E7 del virus del papiloma humano 16 (VPH16) (Kondoh, et al., 1991, J. Virol. 65:3335-3339; Kondoh, et al., 1994, J. Urol. 152:2151-2154). Estos tumores expresan tanto c-kit como SCF, y un bucle autocrino puede contribuir a la tumorigénesis (Kondoh, et al., 1995, Oncogene 10:341-347) asociada con la pérdida de p53 funcional y el producto génico de retinoblastoma por asociación con E6 y E7 (Dyson, et al., 1989, Science 243:934-937; Werness, et al., 1990, Science 248:76-79; Scheffner, et al., 1990, Cell 63:1129-1136). Mutantes de señalización defectuosos de SCF (Kondoh, et al., 1995, Oncogene 10:341-347) o c-kit (Li, et al., 1996, Canc. Res. 56:4343-4346) inhibieron la formación de tumores testiculares en ratones que expresaban E6 y E7 de VPH16. La activación de quinasa c-kit es clave para la tumorigénesis en estos animales y por lo tanto la modulación de la ruta de quinasa c-kit por la presente divulgación evitará o tratará dichos trastornos.

La expresión de c-kit en tumores de células germinales muestra que el receptor es expresado por la mayoría de carcinomas in situ y seminomas, pero c-kit se expresa solamente en una minoría de no seminomas (Strohmeyer, et al., 1991, Canc. Res. 51:1811-1816; Rajpert-de Meyts, et al., 1994, Int. J. Androl. 17:85-92; Izquierdo, et al., 1995, J. Pathol. 177:253-258; Strohmeyer, et al., 1995, J. Urol. 153:511-515; Bokenmeyer, et al., 1996, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 122:301-306; Sandlow, et al., 1996, J. Androl. 17:403-408). Por lo tanto, la inhibición de quinasa c-kit proporciona un medio para tratar estos trastornos.

Cánceres del SNC: SCF y c-kit se expresan por todo el SNC de roedores en desarrollo y el patrón de expresión indica un papel en el crecimiento, la migración y la diferenciación de células neuroectodérmicas. También se ha indicado la expresión tanto de receptor como de ligando en el cerebro adulto (Hamel, et al., 1997, J. Neuro-Onc. 35:327-333). También se ha observado expresión de c-kit en tejido cerebral humano normal (Tada, et al. 1994, J. Neuro 80:1063-1073). Glioblastoma y astrocitoma, que definen la mayoría de tumores intracraneanos, surgen de la transformación neoplásica de astrocitos (Levin, et al., 1997, Principles & Practice of Oncology: 2022-2082). Se ha observado expresión de c-kit en líneas celulares y tejidos de glioblastoma (Berdel, et al., 1992, Canc. Res. 52:3498-3502; Tada, et al. 1994, J. Neuro 80:1063-1073; Stanulla, et al., 1995, Act Neuropath 89:158-165).

50 Cohen, et al., 1994, Blood 84:3465-3472 indicaron que las 14 líneas celulares de neuroblastoma examinadas contenían bucles autocrinos de c-kit/SCF, y se observó expresión tanto del receptor como del ligando en 45 % de las muestras tumorales examinadas. En dos líneas celulares, los anticuerpos anti-c-kit inhibieron la proliferación celular, lo que sugiere que el bucle autocrino de SCF/c-kit contribuyó al crecimiento (will Cohen, et al., 1994, Blood 84:3465-3472). Por lo tanto, pueden usarse inhibidores de quinasa c-kit para tratar estos cánceres.

55 *Enfermedades de mastocitos ejemplares que implican c-kit*

La activación excesiva de c-kit también está asociada con enfermedades que resultan de una sobreabundancia de mastocitos. Mastocitosis es el término usado para describir un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la proliferación excesiva de mastocitos (Metcalf, 1991, J. Invest. Derm 93:2S-4S; Golkar, et al., 1997, Lancet 349:1379-1385). Se ha indicado expresión de c-kit elevada en mastocitos de pacientes con mastocitosis agresiva (Nagata, et al., 1998, Leukemia 12:175-181).

Adicionalmente, los mastocitos y eosinófilos representan células clave implicadas en la alergia, inflamación y asma (Thomas, et al., 1996, *Gen. Pharmacol* 27:593-597; Metcalfe, et al., 1997, *Physiol Rev* 77:1033-1079; Naclerio, et al., 1997, *JAMA* 278:1842-1848; Costa, et al., 1997, *JAMA* 278:1815-1822). SCF, y por lo tanto c-kit, regula directa e indirectamente la activación tanto de mastocitos como de eosinófilos, influyendo de este modo en las células primarias implicadas en la alergia y el asma mediante múltiples mecanismos. Debido a esta regulación mutua de la función de mastocitos y eosinófilos, y el papel que SCF puede desempeñar en esta regulación, la inhibición de c-kit puede usarse para tratar la rinitis crónica asociada con alergia, inflamación y asma.

Mastocitosis: Se ha indicado que la estimulación por SCF (también conocido como factor de crecimiento de mastocitos) de c-kit es esencial para el crecimiento y desarrollo de mastocitos (Hamel, et al., 1997, *J. Neuro-Onc.* 35:327-333; Kitamura, et al., 1995, *Int. Arch. Aller. Immunol.* 107:54-56). Los ratones con mutaciones de c-kit que atenúan su actividad de señalización han mostrado significativamente menos mastocitos en su piel (Tsujiura, 1996, *Pathol Int* 46:933-938). La activación excesiva de c-kit también puede estar asociada con enfermedades que resultan de una sobreabundancia de mastocitos.

Mastocitosis está limitada a la piel en la mayoría de pacientes, pero puede implicar otros órganos en 15-20 % de los pacientes (Valent, 1996, *Wein/Klin Wochenschr* 108:385-397; Golkar, et al., 1997, *Lancet* 349:1379-1385). Incluso entre pacientes con mastocitosis sistémica, la enfermedad puede variar de tener un pronóstico relativamente benigno a mastocitosis agresiva y leucemia de mastocitos. (Valent, 1996, *Wein/Klin Wochenschr* 108:385-397; Golkar, et al., 1997, *Lancet* 349:1379-1385). Se ha observado c-kit en mastocitos malignos de tumores de mastocitos caninos (London, et al., 1996, *J. Compar. Pathol.* 115:399-414), así como mastocitos de pacientes con mastocitosis sistémica agresiva (Baghestanian, et al., 1996, *Leuk.*:116-122; Castells, et al., 1996, *J. Aller. Clin. Immunol.* 98:831-840).

Se ha mostrado que SCF se expresa en células del estroma como una proteína unida a membrana y su expresión puede inducirse por factores de crecimiento fibrogénicos tales como PDGF. También se ha mostrado que se expresa en queratinocitos como una proteína unida a membrana en piel normal. Sin embargo, se ha observado una cantidad aumentada de SCF soluble en la piel de pacientes con mastocitosis (Longley, et al., 1993, *New Engl. J. Med.* 328:1302-1307).

Se ha indicado que la quimasa de mastocitos escinde SCF asociado a membrana a una forma soluble y biológicamente activa. Este proceso mediado por mastocitos puede generar un bucle de retroalimentación para potenciar la proliferación y la función de mastocitos (Longley, et al., 1997, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:9017-9021), y puede ser importante para la etiología de la mastocitosis. Los ratones transgénicos que sobreexpresan una forma de SCF que no podría liberarse proteolíticamente de queratinocitos no desarrollaron mastocitosis, mientras que animales similares que expresaban SCF normal en queratinocitos mostraron un fenotipo semejante a la mastocitosis cutánea humana (Kunisada, et al., 1998, *J. Exp. Med.* 187:1565-1573). La formación de grandes cantidades de SCF soluble puede contribuir a la patología asociada con la mastocitosis en algunos pacientes y la presente divulgación puede tratar o prevenir dichos trastornos modulando la interacción entre SCF y quinasa c-kit. Se han descubierto varias mutaciones diferentes de c-kit que dieron como resultado actividad de quinasa constitutiva en líneas celulares tumorales de mastocitos humanos y de roedor (Furitsu, et al., 1993, *J. Clin. Invest.* 92:1736-1744; Tsujimura, et al., 1994, *Blood* 9:2619-2626; Tsujimura, et al., 1995, *Int. Arch. Aller. Immunol* 106:377-385; Tsujimura, 1996, *Pathol Int* 46:933-938). Además, se han observado mutaciones activadoras del gen de c-kit en células mononucleares periféricas aisladas de pacientes con mastocitosis y trastornos hematológicos asociados (Nagata, et al., 1998, *mastocitosis Leuk* 12:175-181), y en mastocitos de un paciente con urticaria pigmentosa y mastocitosis agresiva (Longley, et al., 1996, *Nat. Gen.* 12:312-314). Se demostrará por lo tanto que la inhibición de quinasa c-kit tiene un papel terapéutico excelente en el tratamiento de estos trastornos.

En algunos pacientes, las mutaciones de activación de c-kit pueden ser responsables de la patogenia de la enfermedad y estos pacientes pueden tratarse, o pueden prevenirse sus enfermedades, por modulación de la interacción de SCF con la quinasa c-kit. Se ha mostrado que la activación de SCF de c-kit previene la apoptosis de mastocitos lo que puede ser crítico para mantener la homeostasis (Iemura, et al., 1994, *Amer. J. Pathol* 144:321-328; Yee, et al., 1994, *J. Exp. Med.* 179:1777-1787; Mekori, et al., 1994, *J. Immunol* 153:2194-2203; Mekori, et al., 1995, *Int. Arch. Allergy Immunol.* 107:137-138). La inhibición de la apoptosis de mastocitos puede conducir a la acumulación de mastocitos asociada con mastocitosis. Por lo tanto, la observación de activación de c-kit resultante de la sobreexpresión del receptor, formación excesiva de SCF soluble o mutaciones del gen de c-kit que activan de forma constitutiva su quinasa, proporciona una justificación para que la inhibición de la actividad quinasa de c-kit reduzca el número de mastocitos y proporcione beneficios a los pacientes con mastocitosis.

Para células con mutaciones de activación de c-kit, se ha descubierto que los inhibidores de c-kit inhiben o incluso destruyen las células (Ma et al., 2000, *J Invest Dermatol.* 114:392-394), particularmente para mutaciones en la región reguladora (Ma et al., 2002, *Blood* 99:1741-1744). Ma et al., 2002, también mostraron que para mutaciones en la región catalítica, los inhibidores STI571 (Gleevec) y SU9529 no inhibían las células, de modo que son útiles tipos adicionales de inhibidores de c-kit. Por lo tanto, puede usarse inhibidores de c-kit contra c-kit de tipo silvestre así como c-kit que tenga mutaciones, por ejemplo, mutaciones activadoras en la región reguladora y/o región catalítica.

Se ha mostrado que la mastocitosis se caracteriza por un aumento patológico de mastocitos en tejidos asociados con mutaciones en KIT (Metcalf, 2008, *Blood*, 112:946-956; y Ma, et al., 2002). Se ha detectado mutación D816 de c-kit en pacientes con mastocitosis (Taylor, et al., 2001, *Blood*, 98:1195-1199; y Longley, et al. 1999, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96:1609-14). La inhibición de proteína oncogénica de KIT KIT^{D816V} con molécula pequeña inhibidora de tirosina quinasa es capaz de tratar pacientes con mastocitosis sistémica (Shah, et al., 2006, *Blood*, 108:286-291). Por lo tanto, pueden usarse inhibidores de c-kit en el tratamiento de pacientes con mastocitosis.

Asma y alergia: Los mastocitos y eosinófilos representan células clave en la infección parasitaria, alergia, inflamación y asma (Thomas, et al., 1996, *Gen. Pharmacol* 27:593-597; Metcalf, et al., 1997, *Physiol Rev* 77:1033-1079; Holgate, 1997, *CIBA Found. Symp.*; Naclerio, et al, 1997, *JAMA* 278:1842-1848; Costa, et al., 1997, *JAMA* 778:1815-1822). Se ha mostrado que SCF es esencial para el desarrollo, la supervivencia y el crecimiento de mastocitos (Kitamura, et al., 1995, *Int. Arch. Aller. Immunol.* 107:54-56; Metcalf, et al., 1997, *Physiol Rev* 77:1033-1079). Además SCF coopera con el regulador específico de eosinófilos, IL-5, para aumentar el desarrollo de progenitores eosinófilos (Metcalf, et al., 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 95:6408-6412). Se ha indicado que SCF induce que los mastocitos secreten factores (Okayama, et al., 1997, *Int. Arch. Aller. Immunol.* 114:75-77; Okayama, et al., 1998, *Eur. J. Immunol.* 28:708-715) que promueven la supervivencia de los eosinófilos (Kay, et al., 1997, *Int. Arch. Aller. Immunol.* 113:196-199), lo que puede contribuir a inflamación crónica, mediada por eosinófilos (Okayama, et al., 1997, *Int. Arch. Aller. Immunol.* 114:75-77; Okayama, et al., 1998, *Eur. J. Immunol.* 28:708-715). A este respecto, SCF regula directa e indirectamente la activación tanto de mastocitos como de eosinófilos.

SCF induce liberación de mediador de mastocitos, además de preparar estas células para desgranulación inducida por IgE (Columbo, et al., 1992, *J. Immunol* 149:599-602) y sensibilizar su sensibilidad a proteína básica granular mayor derivada de eosinófilos (Furuta, et al., 1998, *Blood* 92:1055-1061). Entre los factores liberados por mastocitos activados están IL-5, GM-CSF y TNF- α , que influyen en la secreción de proteínas por eosinófilos (Okayama, et al., 1997, *Int. Arch. Aller. Immunol.* 114:75-77; Okayama, et al., 1998, *Eur. J. Immunol.* 28:708-715). Además de inducir la liberación de histamina de mastocitos (Luckacs, et al., 1996, *J. Immunol.* 156:3945-3951; Hogaboam, et al., 1998, *J. Immunol.* 160:6166-6171), SCF promueve la producción por mastocitos del factor quimiotáctico de eosinófilos, eotaxina (Hogaboam, et al., 1998, *J. Immunol.* 160:6166-6171), e infiltración de eosinófilos (Luckacs, et al., 1996, *J. Immunol.* 156:3945-3951).

SCF también influye directamente en la adhesión tanto de mastocitos (Dastyh, et al., 1994, *J. Immunol.* 152:213-219; Kinashi, et al., 1994, *Blood* 83:1033-1038) como de eosinófilos (Yuan, et al., 1997, *J. Exp. Med.* 186:313-323), lo que, a su vez, regula la infiltración tisular. Por lo tanto, SCF puede influir en las células primarias implicadas en la alergia y el asma mediante múltiples mecanismos. En la actualidad, los corticosteroides son el tratamiento más eficaz para la rinitis crónica y la inflamación asociada con la alergia (Naclerio, et al., 1997, *JAMA* 278:1842-1848; Meltzer, 1997, *Aller.* 52:33-40). Estos agentes actúan mediante múltiples mecanismos incluyendo reducción de mastocitos y eosinófilos en circulación y de infiltración, y supervivencia disminuida de eosinófilos asociada con inhibición de la producción de citocinas (Meltzer, 1997, *Aller.* 52:33-40). También se ha indicado que los esteroides inhiben la expresión de SCF por fibroblastos y células del tejido conectivo residentes, lo que conduce a supervivencia de mastocitos disminuida (Finotto, et al., 1997, *J. Clin. Invest.* 99 1721-1728). Debido a la regulación mutua de la función de mastocitos y eosinófilos, y el papel que SCG puede desempeñar en esta regulación, la inhibición de quinasa c-kit proporcionará un medio para tratar la rinitis crónica asociada con alergia, inflamación y asma.

Artritis inflamatoria (por ejemplo artritis reumatoide): Debido a la asociación de mastocitos con el proceso artrítico (Lee et al., 2002, *Science* 297:1689-1692), c-kit proporciona una diana útil para la prevención, el retardo y/o el tratamiento de artritis inflamatoria, tal como artritis reumatoide.

Esclerosis múltiple: Se ha mostrado que los mastocitos desempeñan un papel extenso en enfermedades autoinmunitarias, como se demuestra en el modelo de ratón de esclerosis múltiple (EM), encefalomielitis alérgica experimental (EAE). Se ha indicado que los mastocitos son necesarios para manifestación completa de la enfermedad. Secor et al., 2000, *J Exp Med* 191:813-821. Por lo tanto, c-kit también proporciona una diana útil para la prevención, el retardo y/o el tratamiento de esclerosis múltiple.

Ensayos de actividad quinasa

Pueden utilizarse varios ensayos diferentes para actividad quinasa para ensayar con respecto a moduladores activos y/o determinar la especificidad de un modulador para una quinasa o un grupo de quinasas particular. Además del ensayo mencionado en los ejemplos posteriores, un experto habitual en la materia conocerá otros ensayos que pueden utilizarse y pueden modificar un ensayo para una aplicación particular. Por ejemplo, numerosos artículos con respecto a quinasas describen ensayos que pueden usarse.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (IVa-2) como se desvelan en el presente documento son activos en un ensayo que mide la actividad proteína quinasa de c-kit y/o c-kit mutante. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (IVa-2) tiene una CI_{50} de menos de 10.000 nM, 1.000 nM, menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa de c-kit y/o c-kit mutante aceptado en general. En algunas realizaciones, un

compuesto como se describe en el presente documento tiene una CI_{50} de menos de 10.000 nM, 1.000 nM, menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad de quinasa c-kit (tal como D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, K642E, Y823D, Del 550-558, Del 557-561, N822K, V654A, N822H, Del 550-558+V654A, Del 557-561+V654A, Ins503AY, V560G, 558NP, Del 557-558, Del W559-560, F522C, Del 579, R634W, K642E, T801I, C809G, D820Y, N822K, N822H, Y823D, Y823C y T670I). En algunas realizaciones, el ensayo para medir la actividad quinasa de c-kit y/o actividad quinasa de c-kit mutante (tal como D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, K642E, Y823D, Del 550-558, Del 557-561, N822K, V654A, N822H, Del 550-558+V654A, Del 557-561+V654A, Ins503AY, V560G, 558NP, Del 557-558, Del W559-560, F522C, Del 579, R634W, K642E, T801I, C809G, D820Y, N822K, N822H, Y823D, Y823C y T670I) incluye un ensayo (por ejemplo, ensayos bioquímicos o basados en células) tal como se describe en el Ejemplo 17 o un ensayo bien conocido en la técnica similar a los descritos en el Ejemplo 17.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (IVa-2) como se describen en el presente documento o un compuesto como se describe en el presente documento están activos en un ensayo que mide la actividad proteína quinasa de c-kit y/o un ensayo para medir c-kit mutante (tal como D816V y/o V560G). En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento tiene una CI_{50} de menos de 10.000 nM, 1.000 nM, menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa de c-kit aceptado en general (incluyendo un ensayo de actividad quinasa de c-kit mutante). En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento tiene una CI_{50} de menos de 100 nM, menos de 10 nM o menos de 1 nM en un ensayo de actividad de c-kit mutante D816V y/o V560G.

Modulación de quinasa c-kit

En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para modular o inhibir una quinasa c-kit y/o c-kit mutante. El compuesto para uso en un método incluye administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IVa-2), o un compuesto expuesto en la Tabla 1, Tabla 2 o Tabla 3, o un compuesto de P-2001 a P-2273 y P-2274 a P-2307, o un compuesto como se describe en el presente documento, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas como se describen en el presente documento, modulando o inhibiendo, de este modo, la quinasa c-kit y/o c-kit mutante. En algunas realizaciones, la c-kit es una quinasa c-kit de tipo silvestre. En otras realizaciones, la quinasa c-kit es una quinasa kit mutante que tiene una mutación seleccionada de D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, K642E, Y823D, Del 550-558, Del 557-561, N822K, V654A, N822H, Del 550-558+V654A, Del 557-561+V654A, Ins503AY, V560G, 558NP, Del 557-558, Del W559-560, F522C, Del 579, R634W, K642E, T801I, C809G, D820Y, N822K, N822H, Y823D, Y823C y T670I. En una realización, la c-kit mutante tiene una mutación D816V y/o V560G activadora. En algunas realizaciones, el compuesto para uso en un método incluye poner en contacto una célula in vivo o in vitro con un compuesto de fórmula (IVa-2) como se describe en el presente documento, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende un compuesto de fórmula (IVa-2) como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, el compuesto para uso en un método incluye poner en contacto una quinasa c-kit mutante in vivo o in vitro con un compuesto de fórmula (IVa-2) como se describe en el presente documento, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende un compuesto de fórmula (IVa-2) como se describe en el presente documento.

VI. Compuestos para uso en métodos para tratar afecciones mediadas por quinasa c-kit

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar a un sujeto que padece o está en riesgo de enfermedades o afecciones mediadas por una proteína quinasa c-kit o c-kit mutante. Los compuestos para uso en un método incluyen administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IVa-2), o un compuesto desvelado en los ejemplos, un compuesto expuesto en la Tabla 1, Tabla 2 o Tabla 3, o un compuesto de P-2001 a P-2273 y P-2274 a P-2307, o un compuesto como se describe en el presente documento, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende un compuesto de fórmula (IVa-2) como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la quinasa c-kit mutante tiene una mutación seleccionada de D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, K642E, Y823D, Del 550-558, Del 557-561, N822K, V654A, N822H, Del 550-558+V654A, Del 557-561+V654A, Ins503AY, V560G, 558NP, Del 557-558, Del W559-560, F522C, Del 579, R634W, K642E, T801I, C809G, D820Y, N822K, N822H, Y823D, Y823C o T670I o combinaciones de las mismas. En una realización, la c-kit mutante tiene una mutación D816 activadora. En una realización, la c-kit mutante tiene una mutación D816V activadora. En una realización, la c-kit mutante tiene una mutación V560G. En otra realización más, la c-kit mutante tiene mutaciones D816V y/o V560G activadoras. En ciertas realizaciones, el compuesto para uso en un método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento en combinación con una o más terapias adicionales para la enfermedad o afección.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto para uso en un método para suprimir la proliferación indeseada de células tumorales que expresan una proteína quinasa c-kit mutante D816 (tal como D816F, D816H, D816N, D816Y o D816V) y/o V560G. El compuesto para uso en un método incluye poner en

contacto células tumorales que expresan proteína quinasa c-kit mutante D816 (tales como D816F, D816H, D816N, D816Y o D816V) y/o V560G con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IVa-2) o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento. En algunos casos, las células tumorales expresan quinasa c-kit mutante D816V y/o V560G.

En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto para uso en un método para tratar a un paciente positivo para mutación de proteína quinasa c-kit D816 (tal como D816F, D816H, D816N, D816Y o D816V) y/o V560G. El compuesto para uso en un método incluye administrar al paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (IVa-2) o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el paciente es positivo para mutación D816V. En otras realizaciones, el paciente es positivo para mutación V560G. En algunas realizaciones, el paciente es positivo para mutación D816V y V560G. En ciertos casos el paciente padece tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y/o mastocitosis.

En algunas realizaciones, las enfermedades o afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, demencia multiinfarto, lesión de cabeza, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson, ataques y epilepsia; enfermedades neoplásicas, incluyendo, pero sin limitación, melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, sarcoma, carcinoma (por ejemplo gastrointestinal, del hígado, del tracto biliar, del conducto biliar (colangiocarcinoma), colorrectal, de pulmón, de vesícula biliar, de mama, pancreático, de tiroides, renal, ovárico, adrenocortical, de próstata), linfoma (por ejemplo linfoma histiocítico) neurofibromatosis, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, tumores neuroendocrinos tales como cáncer de tiroides medular, carcinoide, cáncer de pulmón microcítico, sarcoma de Kaposi y feocromocitoma; dolor de origen neuropático o inflamatorio, incluyendo, pero sin limitación, dolor agudo, dolor crónico, dolor relacionado con cáncer y migraña; enfermedades cardiovasculares incluyendo, pero sin limitación, insuficiencia cardíaca, ictus isquémico, hipertrofia cardíaca, trombosis (por ejemplo síndrome de microangiopatía trombótica), aterosclerosis y lesión de reperfusión; inflamación y/o proliferación incluyendo, pero sin limitación, psoriasis, eccema, artritis y enfermedades y afecciones autoinmunitarias, osteoartritis, endometriosis, cicatrización, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino (EII); enfermedades de inmunodeficiencia, incluyendo, pero sin limitación, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad de injerto contra hospedador y sarcoma de Kaposi asociado con el VIH; enfermedades renales, císticas o prostáticas, incluyendo, pero sin limitación, nefropatía diabética, enfermedad de riñón poliquístico, nefrosclerosis, glomerulonefritis, hiperplasia prostática, enfermedad de hígado poliquístico, esclerosis tuberosa, enfermedad de Von Hippel Lindau, enfermedad de riñón quístico medular, nefronofitosis y fibrosis quística; trastornos metabólicos, incluyendo, pero sin limitación, obesidad; infección, incluyendo, pero sin limitación *Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis y la gripe, fiebre, VIH y septicemia; enfermedades pulmonares incluyendo, pero sin limitación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA); enfermedades del desarrollo genético, incluyendo, pero sin limitación, síndrome de Noonan, síndrome de Costello, (síndrome faciocutáneo esquelético), síndrome LEOPARD, síndrome cardiofaciocutáneo (CFC) y anomalías del síndrome de la cresta neural que provocan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, del pelo y endocrinas; y enfermedades asociadas con la regeneración o degeneración muscular, incluyendo, sarcopenia, distrofias musculares (incluyendo, pero sin limitación, distrofias musculares de Duchenne, Becker, Emery-Dreifuss, Extremidades-Cintura, Facioescapulohumeral, Miotónica, Oculofaríngea, Distal y Congénita), enfermedades de las neuronas motoras (incluyendo, pero sin limitación, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal progresiva infantil, atrofia muscular espinal intermedia, atrofia muscular espinal juvenil, atrofia muscular espinal bulbar y atrofia muscular espinal adulta), miopatías inflamatorias incluyendo, pero sin limitación, dermatomiositis, polimiositis y miositis de cuerpos de inclusión), enfermedades de la unión neuromuscular (incluyendo, pero sin limitación, miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome miasténico congénito), miopatías debidas a anomalías endocrinas (incluyendo, pero sin limitación, miopatía hipertiroidea y miopatía hipotiroidea) enfermedades de los nervios periféricos (incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine-Sottas y ataxia de Friedreich), otras miopatías (incluyendo, pero sin limitación, miotonia congénita, paramiotonia congénita, enfermedad de cuerpos centrales, miopatía nemalínica, miopatía miotubular y parálisis periódica) y enfermedades metabólicas del músculo (incluyendo, pero sin limitación, deficiencia en fosforilasa, deficiencia en maltasa ácida, deficiencia en fosfofructoquinasa, deficiencia en enzima desramificadora, miopatía mitocondrial, deficiencia en carnitina, deficiencia en carnitina palmitilo transferasa, deficiencia en fosfoglicerato quinasa, deficiencia en fosfoglicerato mutasa, deficiencia en lactato deshidrogenasa y deficiencia en mioadenilato desaminasa). En una realización, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, sarcoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer adrenocortical, cáncer de próstata, linfoma histiocítico, neurofibromatosis, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, cáncer de tiroides medular, carcinoide, cáncer de pulmón microcítico, sarcoma de Kaposi, feocromocitoma, dolor agudo, dolor crónico y enfermedad de riñón poliquístico. En una realización preferida, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer

ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, dolor agudo, dolor crónico, y enfermedad de riñón poliquístico.

En otras realizaciones, las enfermedades o afecciones que pueden tratarse con los compuestos de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, ictus isquémico, isquemia cerebrovascular, demencia multiinfarto, lesión de cabeza, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, demencia, corea senil, enfermedad de Huntington, enfermedad neoplásica, complicaciones con enfermedad neoplásica, hipoxia inducida por quimioterapia, tumores del estroma gastrointestinal, tumores de próstata, tumores de mastocitos, tumores de mastocitos caninos, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, melanoma, mastocitosis, glioma, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, sarcomas, sarcomas de origen neuroectodérmico, leiomiomas, carcinoma de pulmón, carcinoma de mama, carcinoma pancreático, carcinoma de colon, carcinoma hepatocelular, carcinoma renal, carcinoma del tracto genital femenino, carcinoma de células escamosas, carcinoma in situ, linfoma, linfoma histiocítico, linfoma no de Hodgkin, síndromes de MEN2, neurofibromatosis, neoplasia de células de Schwann, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, cáncer de tiroides, cáncer de hígado, cáncer hueso, cáncer de piel, cáncer de cerebro, cáncer del sistema nervioso central, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer del endometrio, cáncer de trompa de Falopio, cáncer testicular, cáncer ovárico, dolor de origen neuropático, dolor de origen inflamatorio, dolor agudo, dolor crónico, migraña, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, hipertrofia cardíaca, trombosis, síndromes de microangiopatía trombótica, aterosclerosis, lesión de reperusión, isquemia, isquemia cerebrovascular, isquemia del hígado, inflamación, enfermedad de riñón poliquístico, degeneración macular relacionada con la edad, artritis reumatoide, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, granulomatosis de Wegener, psoriasis, esclerodermia, tiroiditis crónica, enfermedad de Grave, miastenia grave, esclerosis múltiple, osteoartritis, endometriosis, cicatrización dérmica, cicatrización tisular, reestenosis vascular, trastornos fibróticos, hipereosinofilia, inflamación del SNC, pancreatitis, nefritis, dermatitis atópica, hepatitis, enfermedades de inmunodeficiencia, inmunodeficiencia combinada grave, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad de injerto contra hospedador, enfermedad renal, enfermedad prostática, nefropatía diabética, nefrosclerosis, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, hiperplasia prostática, insuficiencia renal crónica, necrosis tubular, complicación renal asociada a diabetes, hipertrofia renal asociada, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, esteatosis hepática, resistencia a insulina, hiperglucemia, obesidad por lipólisis, infección, infección por *Helicobacter pylori*, infección por virus de la gripe, fiebre, septicemia, enfermedades pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, asma, alergia, bronquitis, enfisema, fibrosis pulmonar, enfermedades genéticas del desarrollo, síndrome de Noonan, síndrome de Crouzon, acrocefalo-sindactilia de tipo I, síndrome de Pfeiffer, síndrome de Jackson-Weiss, síndrome de Costello, síndrome faciocutaneo-esquelético, síndrome leopard, síndrome cardio-faciocutáneo, anomalías del síndrome de la cresta neural que provocan enfermedades cardiovasculares, esqueléticas, intestinales, de la piel, del pelo o endocrinas, trastornos de la estructura o mineralización del hueso, osteoporosis, riesgo aumentado de fractura, hipercalcemia, metástasis del hueso, enfermedad de Grave, enfermedad de Hirschsprung, linfoedema, defecto de linfocitos T selectivo, agammaglobulinemia ligada a X, retinopatía diabética, alopecia, disfunción eréctil y esclerosis tuberosa.

En algunas realizaciones, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), GIST metastásicos, glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, neoplasia de células de Schwann asociada con neurofibromatosis, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mastocitosis, urticaria pigmentosa (UP), telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP), mastocitosis sistémica, leucemia de mastocitos sistémica indolente, sistémica pauciblastica, sistémica agresiva, melanoma de sarcoma de mastocitos y tumores de mastocitos caninos, y enfermedades inflamatorias, incluyendo asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante e hipereosinofilia. En ciertos casos, la enfermedad es una enfermedad mediada por c-kit y/o mutante de c-kit, tal como mutante D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, K642E, Y823D, Del 550-558, Del 557-561, N822K, V654A, N822H, Del 550-558+V654A, Del 557-561+V654A, Ins503AY, V560G, 558NP, Del 557-558, Del W559-560, F522C, Del 579, R634W, K642E, T801I, C809G, D820Y, N822K, N822H, Y823D, Y823C o T670I. En una realización, la enfermedad es una enfermedad mediada por mutante D816 (tal como D816F, D816H, D816N, D816Y o D816V). En otra realización, la enfermedad es una enfermedad mediada por mutante D816V. En otra realización más, la enfermedad es una enfermedad mediada por mutante V560G. En otra realización, la enfermedad es una enfermedad mediada por mutante D816V y V560G. En una realización, la enfermedad es un cáncer, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de la vesícula biliar, tumores del estroma gastrointestinal, cáncer del tracto biliar y colangiocarcinoma. En una realización, el cáncer es melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides o cáncer de pulmón.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada de urticaria pigmentosa (UP), telangiectasia macularis eruptiva perstans

(TMEP), mastocitosis sistémica, leucemia de mastocitos sistémica indolente, sistémica pauciblastica, sistémica agresiva, sarcoma de mastocitos, GIST y GIST metastásicos. El compuesto para uso en un método implica administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una composición como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos de uso en métodos para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por proteína quinasa c-kit, cualquier enfermedad o afección mediada por quinasa c-kit mutante en un sujeto animal que lo necesite, en los que el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto para uso en un método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento en combinación con una o más terapias adicionales para la enfermedad o afección.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar cualquier enfermedad o afección mediada por proteína quinasa c-kit mutante D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, K642E, Y823D, Del 550-558, Del 557-561, N822K, V654A, N822H, Del 550-558+V654A, Del 557-561+V654A, Ins503AY, V560G, 558NP, Del 557-558, Del W559-560, F522C, Del 579, R634W, K642E, T801I, C809G, D820Y, N822K, N822H, Y823D, Y823C o T670I en un sujeto animal que lo necesite, en los que el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto para uso en un método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento en combinación con una o más terapias adicionales para la enfermedad o afección. En algunas realizaciones, la proteína quinasa c-kit mutante es quinasa c-kit mutante D816 (tal como D816F, D816H, D816N, D816Y o D816V). En una realización, la proteína quinasa c-kit mutante es c-kit mutante D816V. En otra realización, la proteína quinasa c-kit mutante es c-kit mutante V560G. En otra realización, la proteína quinasa c-kit mutante es c-kit mutante D816V/V560G.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (IVa-2) o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento es un inhibidor de c-kit y/o c-kit mutante y tiene una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM como se determina en un ensayo de actividad quinasa de c-kit aceptado en general. En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento tendrá una CI_{50} de menos de 500 nM, menos de 100 nM, menos de 50 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, o menos de 1 nM con respecto a c-kit, c-kit mutante D816V, c-kit mutante V560G o mutante D816V/V560G. En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento inhibirá selectivamente una o más quinasas c-kit mutantes en relación con una o más quinasas c-kit mutantes adicionales.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto para uso en un método para inhibir una proteína quinasa c-kit mutante, tal como proteína quinasa mutante D816V, V560G o D816V/V560G. El compuesto para uso en un método incluye poner en contacto un compuesto de fórmula (IVa-2) o una composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables con una célula o una proteína quinasa c-kit mutante in vitro o in vivo.

En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona uso de un compuesto de fórmula (IVa-2) o una composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (IVa-2) o una composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección como se describe en el presente documento.

Terapia de combinación

Los moduladores de proteína quinasa pueden combinarse de forma útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más compuestos farmacológicamente activos adicionales, particularmente en el tratamiento del cáncer. En una realización, la composición incluye uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente eficaces para la misma indicación de enfermedad, en la que los compuestos tienen un efecto sinérgico en la indicación de enfermedad. En una realización, la composición incluye uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento eficaces para tratar un cáncer y uno o más compuestos adicionales que son eficaces para tratar el mismo cáncer, en el que además los compuestos son sinérgicamente eficaces para tratar el cáncer.

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa c-kit y/o c-kit mutante en un sujeto animal que lo necesite, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento, o uno o más compuestos de fórmula (IVa-2) o sales, solvatos, tautómeros o isómeros de

- los mismos farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describen en el presente documento. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa c-kit y/o c-kit mutante en un sujeto animal que lo necesite, en el que el método implica administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento, o uno o más compuestos de fórmula (IVa-2) o sales, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, o una composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento en combinación con una o más terapias adicionales para la enfermedad o afección.
- En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IVa-2), o un compuesto desvelado en los ejemplos, un compuesto expuesto en la Tabla 1, Tabla 2 o Tabla 3, o un compuesto de P-2001 y P-2004 a P-2307, o un compuesto como se describe en el presente documento, o sales, hidratos, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables y uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el o los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de un agente alquilante, incluyendo, pero sin limitación, adozelesina, altretamina, bendamustina, bizelesina, busulfano, carboplatino, carbocina, carmofur, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, etoglúcido, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfano, irofulveno, lomustina, manosulfano, mecloretamina, melfalano, mitobronitol, nedaplatino, nimustina, oxaliplatino, pipsulfano, prednimustina, procarbina, ranimustina, satraplatino, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, triazicuona, trietilenmelamina, tetranitrato de triplatino, trofosfamida y uramustina; un antibiótico, incluyendo, pero sin limitación, aclarrubicina, amrubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, idarrubicina, menogarilo, mitomicina, neocarcinostatina, pentostatina, pirarrubicina, plicamicina, valrubicina y zorrubicina; un antimetabolito, incluyendo, pero sin limitación, aminopterina, azacitidina, azatioprina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tegafur-uracilo, tioguanina, trimetoprim, trimetrexato y vidarabina; una inmunoterapia, una terapia de anticuerpo, incluyendo, pero sin limitación, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, brentuximab, tositumomab, trastuzumab, tiuxetano de ibritumomab 90 Y, ipilimumab, tremelimumab y anticuerpos anti-CTLA-4; una hormona o antagonista de hormona, incluyendo, pero sin limitación, anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, magestrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; un taxano, incluyendo, pero sin limitación, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel y tesetaxel; un retinoide, incluyendo, pero sin limitación, alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; un alcaloide, incluyendo, pero sin limitación, demecolcina, homoharringtonina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina y vinorelbina; un agente antiangiogénico, incluyendo, pero sin limitación, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; un inhibidor de topoisomerasa, incluyendo, pero sin limitación, amsacrina, belotecano, edotecarina, etopósido, fosfato de etopósido, exatecano, irinotecano (también el metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), lucantona, mitoxantrona, pixantrona, rubitecano, tenipósido, topotecano y 9-aminocamptotecina; un inhibidor de quinasa, incluyendo, pero sin limitación, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib mesilato, lapatinib, difosfato de motesanib (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, sorafenib, malato de sunitinib, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina), vemurafenib, dabrafenib, PLX3397, selumetinib y vatalanib; un inhibidor de transducción de señal dirigido incluyendo, pero sin limitación, bortezomib, geldanamycin y rapamicina; un modificador de la respuesta biológica, incluyendo, pero sin limitación, imiquimod, interferón- α e interleucina-2; y otros productos quimioterapéuticos, incluyendo, pero sin limitación, 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentano, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengitida, elesclomol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, lonidamina, masoprocol, mitoguanazona, oblimerseno, sulindaco, testolactona, tiazofurina, inhibidores de mTOR (por ejemplo sirolimus, temsirolimus, everolimus, deforolimus), inhibidores de PI3K (por ejemplo BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), inhibidores de Cdk4 (por ejemplo PD-332991), inhibidores de Akt, inhibidores de Hsp90 (por ejemplo geldanamycin, radicicol, tanespimicina), inhibidores de farnesiltransferasa (por ejemplo tipifarnib) e inhibidores de aromatasas (anastrozol, letrozol, exemestano). En una realización, los compuestos para uso en un método para tratar un cáncer implican administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos cualesquiera de Fórmula (IVa-2) o un compuesto como se describe en el presente documento en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado de capecitabina, 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbazina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida, vinblastina, bevacizumab, cetuximab, interferón- α , interleucina-2 o erlotinib. En otra realización, el agente quimioterapéutico es un inhibidor de Mek. Los inhibidores de Mek ejemplares incluyen, pero sin limitación, AS703026, AZD6244 (Selumetinib), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, PD98059, RDEA119 (BAY 869766), TAK-733 y U0126-EtOH. En otra realización, el agente quimioterapéutico es un inhibidor de tirosina quinasa. Los inhibidores de tirosina quinasa ejemplares incluyen, pero sin limitación, AEE788, AG-1478 (Tirfostina AG-1478), AG-490, Apatinib (YN968D1), AV-412, AV-951 (Tivozanib), Axitinib, AZD8931, BIBF1120 (Vargatef), BIBW2992 (Afatinib), BMS794833, BMS-599626, Brivanib (BMS-540215), alanimato de Brivanib (BMS-582664), Cediranib (AZD2171), ácido crisofánico (Crisofanol), Crenolanib (CP-868569), CUDC-101, CYC116, Dovitinib ácido diláctico (TKI258 ácido diláctico), E7080, clorhidrato de Erlotinib (Tarceva, CP-358774, OSI-774, NSC-718781), Foretinib (GSK1363089, XL880), Gefitinib (ZD-1839 o Iressa), Imatinib (Gleevec), mesilato de Imatinib, Ki8751, KRN 633, Lapatinib (Tykerb),

- Linifanib (ABT-869), Masitinib (Masivet, AB1010), MGCD-265, Motesanib (AMG-706), MP-470, Mubritinib(TAK 165), Neratinib (HKI-272), NVP-BHG712, OSI-420 (Desmetil Erlotinib,CP-473420), OSI-930, Pazopanib HCl, PD-153035 HCl, PD173074, Pelitinib (EKB-569), PF299804, Ponatinib (AP24534), PP121, RAF265 (CHIR-265), derivado de Raf265, Regorafenib (BAY 73-4506), tosilato de Sorafenib (Nexavar), Malato de Sunitinib (Sutent), Telatinib (BAY 57-9352), TSU-68 (SU6668), Vandetanib (Zactima), diclorhidrato de Vatalanib (PTK787), WZ3146, WZ4002, WZ8040, base libre de XL-184 (Cabozantinib), XL647, ARNip de EGFR, ARNip de FLT4, ARNip de KDR, agentes antidiabéticos tales como metformina, agonistas de PPAR (rosiglitazona, pioglitazona, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, indeglistazar) e inhibidores de DPP4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, dutogliptina, gemigliptina, alogliptina). En otra realización, el agente es un inhibidor de EGFR. Los inhibidores de EGFR ejemplares incluyen, pero sin limitación, AEE-788, AP-26113, BIBW-2992 (Tovok), CI-1033, GW-572016, Iressa, LY2874455, RO-5323441, Tarceva (Erlotinib, OSI-774), CUDC-101 y WZ4002. En una realización, el compuesto para uso en un método para tratar un cáncer implican administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento en combinación con un agente quimioterapéutico seleccionado de capecitabina, 5-fluorouracilo, carboplatino, dacarbacina, gefitinib, oxaliplatino, paclitaxel, SN-38, temozolomida, vinblastina, bevacizumab, cetuximab, interferón- α , interleucina-2 o erlotinib. En algunas realizaciones, un modulador de proteína quinasa kit, particularmente un compuesto de fórmula (IVa-2), o sales, solvatos, tautómeros o isómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, puede administrarse de forma simultánea, secuencial o por separado en combinación con uno o más agentes como se ha descrito anteriormente.
- En algunas realizaciones, la divulgación proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por quinasa c-kit y/o c-kit mutante, incluyendo cualquier mutación de la misma, administrando a un sujeto una cantidad eficaz de una composición como se describe en el presente documento, que incluye uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales como se describen en el presente documento. En otras realizaciones, la divulgación proporciona compuestos para uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por quinasa c-kit y/o c-kit mutante, incluyendo cualquier mutación de la misma, administrando a un sujeto una cantidad eficaz de una composición como se describe en el presente documento, que incluye uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento en combinación con una o más terapias adicionales para tratar la enfermedad o afección.
- En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento y al menos un vehículo, excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, incluyendo combinaciones de dos o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento. La composición puede incluir además una pluralidad de diferentes compuestos farmacológicamente activos, que pueden incluir una pluralidad de compuestos como se describen en el presente documento. En ciertas realizaciones, la composición puede incluir uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente eficaces para la misma indicación de enfermedad. En un aspecto, la composición incluye uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento junto con uno o más compuestos que son terapéuticamente eficaces para la misma indicación de enfermedad, en la que los compuestos tienen un efecto sinérgico en la indicación de enfermedad. En una realización, la composición incluye uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento eficaces para tratar un cáncer y uno o más compuestos adicionales que son eficaces para tratar el mismo cáncer, en el que además los compuestos son sinérgicamente eficaces para tratar el cáncer. Los compuestos pueden administrarse de forma simultánea o secuencial.
- En una realización, la divulgación proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por quinasas c-kit mutantes, tales como quinasa mutante D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, K642E, Y823D, Del 550-558, Del 557-561, N822K, V654A, N822H, Del 550-558+V654A, Del 557-561+V654A, Ins503AY, V560G, 558NP, Del 557-558, Del W559-560, F522C, Del 579, R634W, K642E, T801I, C809G, D820Y, N822K, N822H, Y823D, Y823C o T670I, administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento en combinación con una o más terapias adecuadas como se describen en el presente documento para tratar la enfermedad. En una realización, la divulgación proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar un cáncer mediado por quinasas c-kit mutantes, tales como mutante D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, K642E, Y823D, Del 550-558, Del 557-561, N822K, V654A, N822H, Del 550-558+V654A, Del 557-561+V654A, Ins503AY, V560G, 558NP, Del 557-558, Del W559-560, F522C, Del 579, R634W, K642E, T801I, C809G, D820Y, N822K, N822H, Y823D, Y823C o T670I administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento. En una realización, la divulgación proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar un cáncer mediado por quinasas c-kit mutantes, tales como mutante D816F, D816H, D816N, D816Y, D816V, K642E, Y823D, Del 550-558, Del 557-561, N822K, V654A, N822H, Del 550-558+V654A, Del 557-561+V654A, Ins503AY, V560G, 558NP, Del 557-558, Del W559-560, F522C, Del 579, R634W, K642E, T801I, C809G, D820Y, N822K, N822H, Y823D, Y823C o T670I, administrando al sujeto una cantidad eficaz de una composición que incluye uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento en combinación con una o más terapias antineoplásicas adecuadas, tales como uno o más fármacos o agentes quimioterapéuticos como se describen en el presente documento. En un caso, la quinasa c-kit mutante es quinasa

mutante D816V. En otro caso, la quinasa c-kit mutante es quinasa mutante V560G. En otro caso más, la quinasa c-kit mutante tiene mutaciones tanto D816V como V560G.

5 En algunas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar un cáncer como se describe en el presente documento en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o una composición que incluye uno o más compuestos cualesquiera como se describen en el presente documento, en combinación con una o más terapias adicionales o procedimientos médicos eficaces para tratar el cáncer. Otras terapias o procedimientos médicos incluyen terapia antineoplásica adecuada (por ejemplo terapia farmacológica, terapia de vacuna, terapia génica, terapia fotodinámica) o procedimiento médico (por ejemplo cirugía, tratamiento por radiación, calentamiento hipertérmico, trasplante de médula ósea o de células madre).
 10 En una realización, la o las terapias antineoplásicas o procedimientos médicos adecuados se seleccionan de tratamiento con un agente quimioterapéutico (por ejemplo fármaco quimioterapéutico), tratamiento por radiación (por ejemplo rayos x, rayos γ , o haz de electrones, protones, neutrones o partículas α), tratamiento hipertérmico (por ejemplo ablación por microondas, ultrasonidos, radiofrecuencia), terapia de vacuna (por ejemplo vacuna de carcinoma hepatocelular de gen de AFP, vacuna de vector adenovirico de AFP, AG-858, vacuna de cáncer de mama de secreción de GM-CSF alogénica, vacunas de péptidos de células dendríticas), terapia génica (por ejemplo vector Ad5CMV-p53, adenovector que codifica MDA7, factor de necrosis tumoral alfa de adenovirus 5), terapia fotodinámica (por ejemplo ácido aminolevulínico, motexafina de lutecio), terapia oncolítica vírica o bacteriana, cirugía o trasplante de médula ósea y células madre. En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento y aplicando un tratamiento por radiación como se describe en el presente documento por separado o simultáneamente. En una realización, la divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite administrando una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento al sujeto seguido de un tratamiento por radiación (por ejemplo rayos x, rayos γ o haz de electrones, protones, neutrones o partículas α).
 20 En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite aplicando un tratamiento por radiación (por ejemplo rayos x, rayos γ , o haz de electrones, protones, neutrones o partículas α) al sujeto seguido de administración de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en el presente documento al sujeto. En otra realización más, la divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar un cáncer en un sujeto que lo necesite administrando un compuesto como se describe en el presente documento y una terapia por radiación (por ejemplo rayos x, rayos γ o haz de electrones, protones, neutrones o partículas α) al sujeto simultáneamente.

En otro aspecto, la divulgación proporciona kits o recipientes que incluyen un compuesto de fórmula (IVa-2), o una sal farmacéuticamente aceptable, un compuesto como se describe en el presente documento o una composición de los mismos como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto o la composición se envasa, por ejemplo, en un vial, frasco, matraz, que pueden envasarse adicionalmente, por ejemplo, dentro de una caja, envoltura o bolsa; el compuesto o la composición es aprobado por la administración de fármacos y alimentos de EE.UU. o una agencia reguladora similar para administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano; el compuesto o la composición es aprobado para su administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa; el kit o recipiente de la divulgación puede incluir instrucciones escritas para su uso y/u otra indicación de que el compuesto o la composición es adecuado o aprobado para su administración a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para una enfermedad o afección mediada por proteína quinasa c-kit; y el compuesto o la composición puede envasarse en forma de dosis unitaria o dosis individual, por ejemplo, píldoras de dosis individuales, cápsulas o similares.

VII. Ejemplos

45 Los siguientes ejemplo se ofrecen para ilustrar, pero sin limitación, la divulgación reivindicada.

Los compuestos dentro del alcance de la presente divulgación pueden sintetizarse como se describe posteriormente, usando una diversidad de reacciones conocidas por los expertos en la materia. Un experto en la materia también reconocerá que pueden emplearse métodos alternativos para sintetizar los compuestos diana de la presente divulgación, y que los enfoques descritos dentro del cuerpo de este documento no son exhaustivos, pero sí proporcionan vías ampliamente aplicables y prácticas para los compuestos de interés. En algunos ejemplos, el resultado de espectrometría de masas para un compuesto puede tener más de un valor debido a la distribución isotópica de un átomo en la molécula, tal como un compuesto que tenga un sustituyente de bromo o cloro.

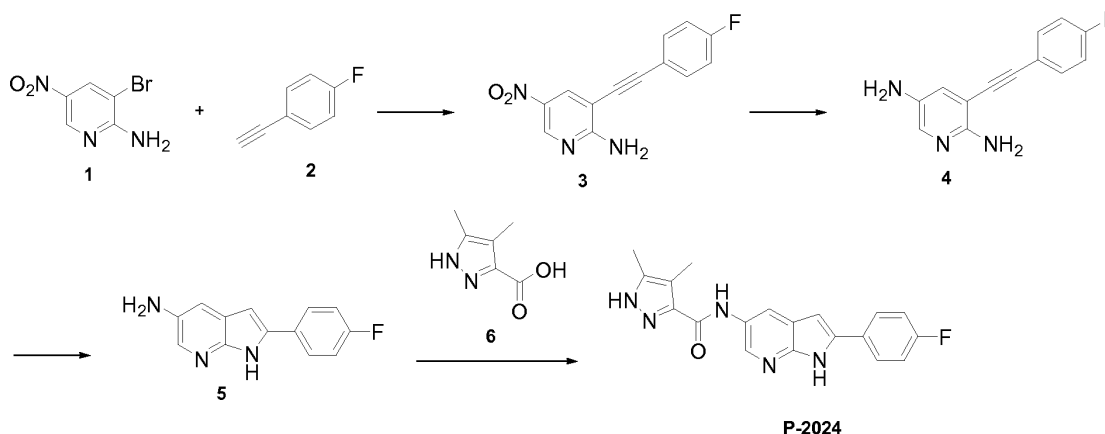
Ciertas moléculas reivindicadas en esta patente pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas o uno más átomos de hidrógeno de las moléculas pueden reemplazarse por uno o más átomos de deuterio incluyendo análogos perdeuterados, todas estas variantes de estos compuestos se reivindican. Además, debería observarse que la expresión «análogo deuterado» se refiere a compuestos en los que al menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de deuterio.

Los expertos en la materia también reconocerán que durante procedimientos de preparación convencionales en química orgánica, se usan con frecuencia ácidos y bases. En ocasiones se producen sales de los compuestos parentales, si poseen la acidez o alcalinidad intrínseca necesaria, durante los procedimientos experimentales

descritos dentro de esta patente.

Ejemplo 1: Preparación de N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2024)

Esquema 1



5

Etapa 1 - Síntesis de 3-((4-fluorofenil)etynil)-5-nitropiridin-2-amina (3): A una suspensión de 3-bromo-5-nitropiridin-2-amina (1) (62,63 g, 287 mmol) en tetrahidrofurano (400 ml) y trietilamina (120 ml, 861 mmol) se añadió 1-etynil-4-fluorobenceno 2 (38,0 g, 316 mmol), yoduro de cobre(I) (378 mg, 1,98 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,39 g, 1,98 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos a temperatura ambiente y se calentó durante una noche en un vaso sellado a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El sólido resultante se lavó con heptanos:acetato de etilo 3:1 (1,6 L), agua (500 ml), heptanos (1 l) y se secó a 50 °C en un horno al vacío para proporcionar 3-((4-fluorofenil)etynil)-5-nitropiridin-2-amina 3 (59,27 g) en bruto como un sólido dorado. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto y el sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2 - Síntesis de 3-((4-fluorofenil)etynil)piridin-2,5-diamina (4): A 3-((4-fluorofenil)etynil)-5-nitropiridin-2-amina 3 (59,27 g) en tetrahidrofurano (800 ml) y acetato de etilo (800 ml) se añadió cloruro de estaño(II) (208 g, 0,952 mol) durante 90 minutos calentando al mismo tiempo la reacción hasta 60 °C. Después de completarse la adición, la reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre Celite (550 g). El Celite se lavó con acetato de etilo (3 l) y después tetrahidrofurano (5 l) para proporcionar el compuesto 4 (55,22 g). Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto y el compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3 - Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (5): A N-metil-2-pirrolidona (360 ml) a 80 °C se añadió *terc*-butóxido de potasio (55 g) y después 3-((4-fluorofenil)etynil)piridina-2,5-diamina 4 (55,22 g) en bruto en N-metil-2-pirrolidona (750 ml) durante 7 minutos. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente (~ 22 °C) y se añadió agua (5,5 l). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (~8 l). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1,5 kg) que se eluye con metanol/diclorometano 0-5 % para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina 5 (4,5 g). Los datos de espectroscopia de RMN¹ y EM fueron coherentes con el producto deseado.

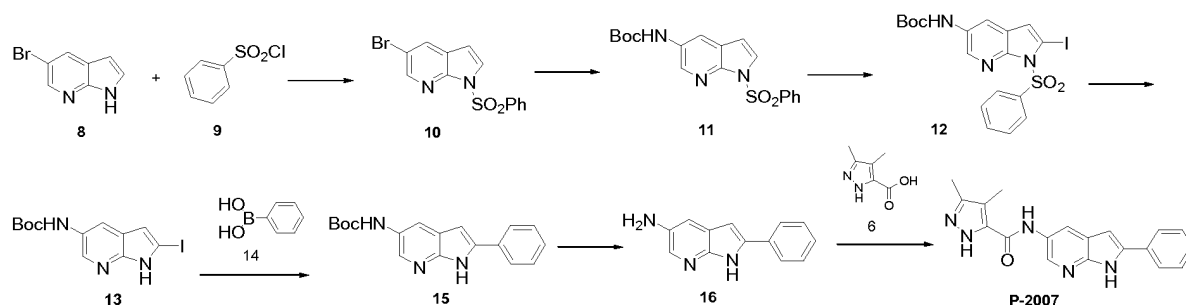
Etapa 4 - síntesis de N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2024): Una mezcla de ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico 6 (0,11 g, 0,78 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (0,5 g, 0,96 mmol) en dimetilacetamida (4 ml) se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió 2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina 5 (0,12 g, 0,53 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió acetonitrilo y agua y el precipitado se recogió y se lavó con acetato de etilo y metanol. Se secó al vacío para proporcionar el compuesto (P-2024) (85 mg, 46 %). EM IEN [M+H]⁺ = 350,1. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Los compuestos ejemplares N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2019); N3-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benceno-1,3-dicarboxamida (P-2020); 3-(cianometil)-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzamida (P-2021); 2-cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-6-metil-benzamida (P-2022); 4-cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2023); 3-ciano-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzamida (P-2025); 3-acetamido-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzamida (P-2026); N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2H-indazol-4-carboxamida (P-2027); 3-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4-metil-1H-pirazol-5-

carboxamida (P-2028); N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2029); N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (P-2035); N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5-metil-2H-triazol-4-carboxamida (P-2037); N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-indazol-3-carboxamida (P-2046); N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida (P-2047); N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida (P-2056); N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida (P-2119); N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida (P-2131); N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2132); 3-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2159); 3-(difluorometil)-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2172); y 4-cloro-3-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2173) se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 1 y el Ejemplo 1. Los datos del espectro de RMN de ^1H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con las estructuras de los compuestos.

Ejemplo 2: Preparación de 3,4-dimetil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2007).

Esquema 2



Etapa 1 - Síntesis de 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (10): Una solución de 5-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina **8** (196 g, 994 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 l) se enfrió hasta 0 °C y se trató con hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 49,3 g 1233 mmol) durante 30 minutos. Después de dos horas, se añadió cloruro de bencenosulfonilo **9** (153 ml, 1193 mmol) en gotas y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con salmuera (1 l). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se separaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se trituró con metil *tert*-butil éter para proporcionar el compuesto **10** como un sólido castaño (319 g, 95 %). Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapa 2 - Síntesis de *tert*-butil (1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)carbamato (11): Una suspensión de 5-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**10**) (200 g, 594 mmol), *tert*-butilcarbamato (118 g, 1009 mmol), carbonato de cesio (368 g, 1128 mmol), Xantphos (32 g, 65 mmol), y acetato de paladio(II) (10,7 g, 47,5 mmol) en 1,4-dioxano (3 l) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y después se calentó a reflujo durante una noche. CL/EM y CCF indicaron que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con acetato de etilo/tetrahidrofurano (1:1, 1 l) y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con agua (1 l). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se separaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se trituró con metil *tert*-butil éter para proporcionar el compuesto **11** como un sólido castaño (125 g, 57 %). Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapa 3 - Síntesis de *tert*-butil (2-yodo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)carbamato (12): A *tert*-butilN-[1-(bencenosulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato (0,5 g, 1,34 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a -78 °C se añadió *tert*-butil litio (1,7 ml, 1,7 M). Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta -20 °C y después se enfrió hasta -78 °C. Se añadió yodo (0,4 g, 1,58 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) y se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con tiosulfato de sodio (10 %), salmuera y se secó en sulfato de sodio. Después de retirar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto (**12**) como un sólido blanquecino (0,38 g, 56 %). EM (IEN) $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 500,15. Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapa 4 - Síntesis de *tert*-butil (2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)carbamato (13): A una solución de *tert*-butil (2-yodo-1-(fenilo)sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)carbamato (**12**) (45 g, 73 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (126 g, 400 mmol). La disolución se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se trituró con diclorometano para proporcionar el compuesto (**13**) como un sólido blanquecino (15 g, 59 %). Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

5 **Etap 5 - Síntesis de *tert*-butil (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)carbamato (**15**):** Una suspensión de *tert*-butil (2-yodo-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)carbamato **13** (8,3 g, 23 mmol), ácido fenilborónico **14** (3,0 g, 25 mmol), carbonato potásico (9,6 g, 69 mmol) en 1,4-dioxano/agua (10:1, 165 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,6 g, 1,4 mmol, 0,06 equiv). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. CL/EM indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (50 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con salmuera (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se trituró con diclorometano para proporcionar el compuesto (**15**) como un sólido blanquecino (5,3 g, 74 %). Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

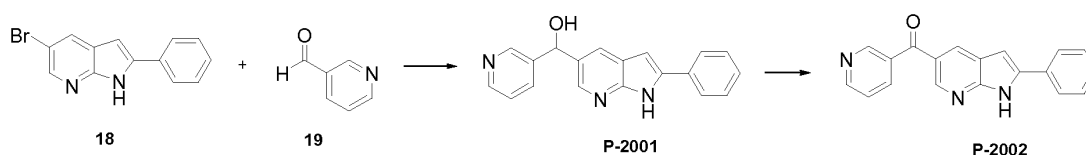
15 **Etap 6 - Síntesis de 2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina (**16**):** A una suspensión de *tert*-butil (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)carbamato **15** (5,3 g, 17 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió ácido trifluoroacético (12 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, momento en el cual CL/EM indicó que la reacción se había completado. La reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se suspendió en carbonato de sodio acuoso 10 % (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con agua (50 ml), metil *tert*-butil éter (50 ml) y diclorometano (50 ml) y se secó al vacío a 50 °C. El compuesto **16** se obtuvo como un sólido castaño (3,2 g, 89 %). Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

25 **Etap 7 - Síntesis de 3,4-dimetil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2007):** Una solución del compuesto **6** (0,09 g, 0,67 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (0,35 g, 0,67 mmol) en dimetilacetamida (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió 2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina (**16**) (0,08 g, 0,38 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió en gotas a agua y la suspensión se agitó durante 1 hora. El sólido se filtró y se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar el compuesto (P-2007) como un sólido blanco (46 mg, 36 %). EM IEN [M+H]⁺ = 332,2. El espectro de RMN de ^1H fue coherente con la estructura del compuesto.

Los compuestos ejemplares 4-bromo-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2005); 4-metil-3-fenil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2008); 3-ciclopropil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2009); 5-fluoro-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida (P-2010); N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)pirimidina-4-carboxamida (P-2011); 3-fluoro-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)piridina-2-carboxamida (P-2012); 3,5-dimetil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)isoxazole-4-carboxamida (P-2013); N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)piridazina-3-carboxamida (P-2014); N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-2H-triazol-4-carboxamida (P-2015); 3-metil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)piridina-2-carboxamida (P-2016); y 4,5-dimetil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)isoxazole-3-carboxamida (P-2017) se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 2 y el Ejemplo 2. Los datos del espectro de RMN de ^1H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con las estructuras de los compuestos.

Ejemplo de referencia 3: Preparación de (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-(3-piridil)metanol (P-2001) y (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-(3-piridil)metanona (P-2002)

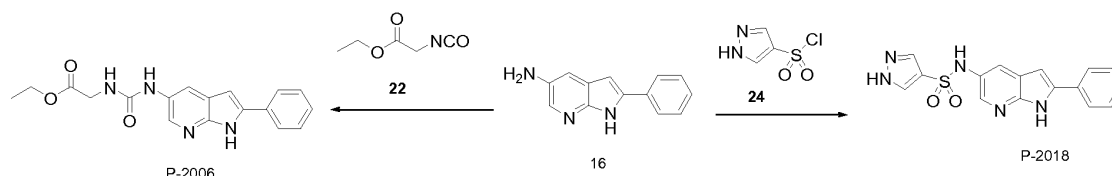
Esquema 3



50 **Etap 1 - Preparación de (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-(3-piridil)metanol (P-2001):** A 5-bromo-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (**18**) (56 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) a -78 °C en nitrógeno, se añadió *n*-butillitio en tetrahidrofurano (0,21 ml, 2,5 M) lentamente. Después de una hora se añadió 3-piridincarboxaldehído (**19**) (0,02 ml, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a la mezcla de reacción. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente (~ 22 °C) y se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice que se eluye con acetato de etilo 20 % a 100 % en hexano para proporcionar el compuesto (P-2001) (40 mg, 64,7 %). EM (IE) [M+H]⁺ = 301,85. Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapa 2 - Preparación de (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-(3-piridil)metanona (P-2002): El compuesto (**P-2001**) se oxidó con ácido 2-yodobenzoico (IBX) en una mezcla de tetrahidrofurano y diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se inactivó con agua. Después de la preparación acuosa, el producto se purificó con cromatografía en gel de sílice que se eluye con un gradiente de diclorometano y metanol (2-20 %) para proporcionar el compuesto (**P-2002**) (17 mg, 68 %). EM IEN [M+H]⁺ = 299,85. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Ejemplo de referencia 4: Preparación de (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-(3-piridil)metanona (P-2006) y (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-(3-piridil)metanona (P-2018)



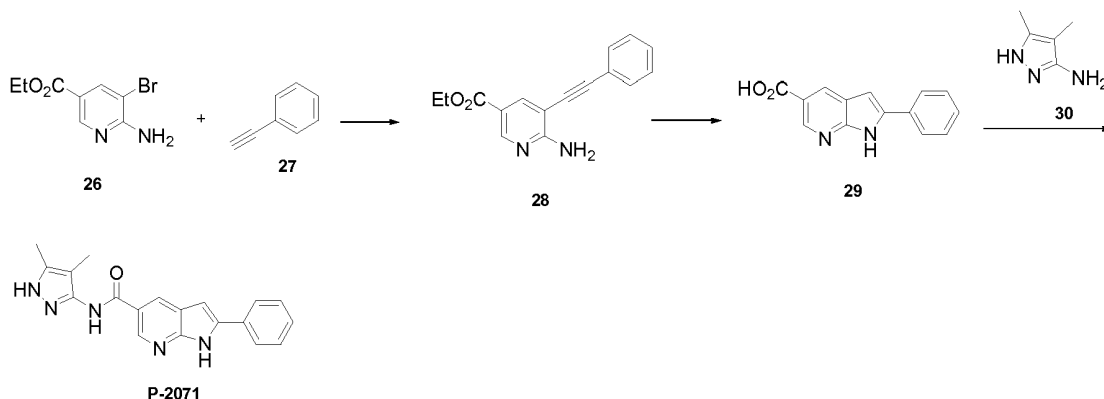
Etapa 1 - Preparación de (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-(3-piridil)metanona P-2006: A una mezcla de 2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina **16** (50 mg, 0,24 mmol) y etil 3-isocianatopropanoato **22** (50 mg, 0,35 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado formado se filtró y se lavó con una mezcla de acetato de etilo y hexanos para proporcionar el compuesto (**P-2006**) (22 mg, 26 %). EM IEN [M+H]⁺ = 352,85. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapa 2 - Preparación de (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-(3-piridil)metanona (P-2018): A 2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina **16** (15 mg, 0,07 mmol) en piridina (3 ml) se añadió cloruro de 1H-pirazol-4-sulfonylo **24** (30 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna que se eluye con un gradiente de diclorometano y metanol (0-15 %) para proporcionar el compuesto (**P-2018**) (9 mg, 37 %). EM IEN [M+H]⁺ = 340,1. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

El compuesto ejemplar 2-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]pirazol-3-sulfonamida (**P-2030**) se preparó de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 4 y el Ejemplo 4. Los datos del espectro de RMN de ¹H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Ejemplo de referencia 5: Preparación de (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-(3-piridil)metanona (P-2071)

Esquema 5



Etapa 1 - Síntesis de etil 6-amino-5-(feniloetil)nicotinato (28): A una solución de etil 6-amino-5-bromo-nicotinato **26** (5,04 g, 20,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió trietilamina (8,6 ml, 61,7 mmol, 3,0 eq.), yoduro de cobre (I) (23,4 mg, 0,28 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (190 mg, 0,28 mmol) y fenilacetileno **27** (4,1 ml, 37,6 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y después se calentó a reflujo en un tubo sellado. Cuando CLEM indicó una reacción completa, la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con heptanos:acetato de etilo 3:1 para proporcionar el compuesto (**28**) (3,05 g). Se permitió que el filtrado reposara durante una noche a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto adicional (**28**) (1,67 g) como un sólido beis después de lavar con heptanos. Rendimiento total: 4,72 g (86 % de rendimiento). Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

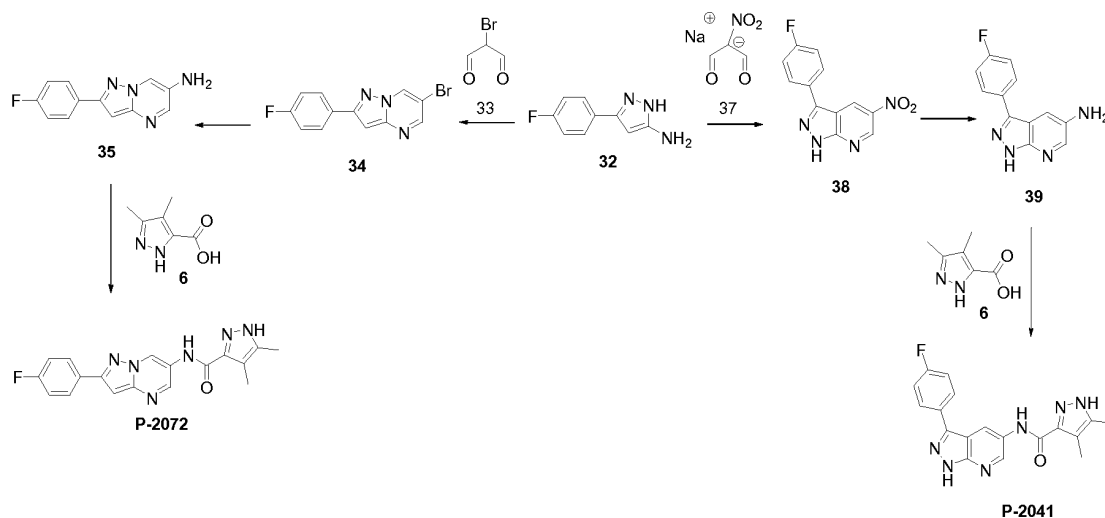
Etapas 2 - Síntesis de ácido 2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (29): Al compuesto (28) (40 mg, 0,15 mmol) en N-metilpirrolidina (1,6 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (35 mg, 0,32 mmol, 3,2 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico (1 N, 3 ml) y se vertió en agua (250 ml). El pH de la solución resultante se ajustó usando ácido clorhídrico acuoso 1 N para producir un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y dietil éter para proporcionar el compuesto (29) como un sólido naranja-castaño (30 mg, 71 % de rendimiento). Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapas 3 - Síntesis de (2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-(3-piridil)metanona (P-2071): A ácido 2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxílico 29 (50 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (0,12 g, 0,23 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,16 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió 3, 4-dimetil-1H-pirazol-5-amina (30) (28 mg, 0,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y la reacción y se detuvo con agua. El precipitado se recogió, se lavó con acetato de etilo, y se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto (P-2071) como un sólido blanco (18 mg, 25 %). EM IEN [M+H]⁺ = 331,85. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Los compuestos ejemplares N-(3-carbamoilfenilo)-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida (P-2003); y 2-fenil-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida (P-2004) se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 5 y el Ejemplo 5. Los datos del espectro de RMN de ¹H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con las estructuras de los compuestos.

Ejemplo de referencia 6: Preparación de N-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2072) y N-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2041)

Esquema 6



Etapas 1 - Síntesis de 6-bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (34): A 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[1,5-a]pirimidina 32 (75 g, 423 mmol) y bromomalonaldehído 33 (63,9 g, 423 mmol) en etanol (652 ml) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (8,05 g, 42,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice que se eluye con acetato de etilo/heptano 0-100 % para proporcionar el compuesto 34 (3,6 g, 12,32 mmol, 2,9 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapas 2 - Síntesis de 2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-amina (35): A una mezcla de 6-bromo-2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (34) (4 g, 13,69 mmol), terc-butóxido de sodio (1,842 g, 19,17 mmol) y benzofenona imina (2,76 ml, 16,43 mmol) en tolueno desgasificado (45,6 ml) se añadió 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,294 g, 1,027 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,313 g, 0,342 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto, que se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2N (150 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa acuosa se separó, se basificó con carbonato potásico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo en bruto. El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice que se eluye con metanol/diclorometano 0-10 % y trituración con metil

terc-butil éter/heptano para proporcionar el compuesto (**35**)(0,05 g, 0,219 mmol, 1,6 % de rendimiento) como un sólido castaño. Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapas 3 - Síntesis de N-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2072): A ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico **6** (35 mg, 0,25 mmol) en dimetilacetamida (4 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (0,12 g, 0,23 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,16 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta suspensión se añadió 2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-amina (**35**) (22 mg, 0,1 mmol, sólido parduzco). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en agua. El precipitado se recogió y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto (**P-2072**) como un sólido amarillo pálido (5 mg, 15 %). EM IEN $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351,95$. Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapas 4 - Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (38**):** Una suspensión amarilla de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-amina **32** (10 g, 56,4 mmol) y nitromalonaldehído de sodio monohidrato preparado de forma interna **37** (9,31 g, 59,3 mmol) en ácido acético (202 ml) se calentaron a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 volúmenes) y el sólido resultante se filtró y se lavó con más agua para proporcionar el compuesto **38**, que se usó directamente en la siguiente etapa. Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

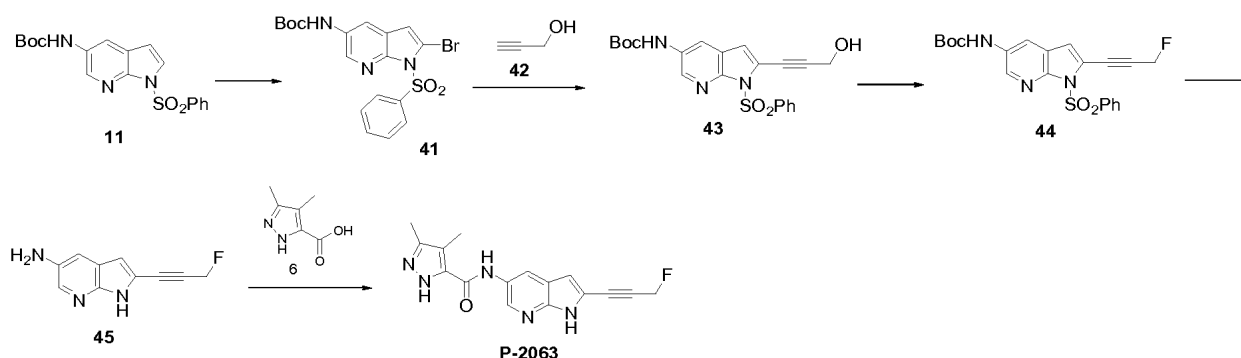
Etapas 5 - Síntesis de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina **39:** A un vaso de reacción que contenía una solución de 3-(4-fluorofenil)-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **38** (14,57 g, 56,4 mmol) en una mezcla de etanol (500 ml) y tetrahidrofurano (500 ml) se añadió hidrógeno a una presión de 275,79 kPa. La reacción se detuvo después de cesar el consumo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y el residuo se lavó con tetrahidrofurano adicional. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **39** (11,4 g, 50,0 mmol, 89 % de rendimiento sobre 2 etapas) como un sólido. Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapas 6 - Síntesis de N-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2041): A una solución de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-amina **39** (0,150 g, 0,657 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,87 ml) se añadió una mezcla de trietilamina (0,102 ml, 0,723 mmol), ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,101 g, 0,723 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,250 g, 0,657 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió después en agua y se extrajo con acetato. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se purificó mediante cromatografía que se eluye a metanol/diclorometano 0-10 % y trituración con metil *tert*-butil éter/heptano para proporcionar el compuesto (**P-2041**) (0,100 g, 0,285 mmol, 43,4 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. EM IEN $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351,3$. Los datos del espectro de RMN de ^1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Los compuestos ejemplares 3,4-dimetil-N-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2040) y 4,5-dimetil-N-(2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2114) se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 6 y el Ejemplo 6. Los datos del espectro de RMN de ^1H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con las estructuras de los compuestos.

Ejemplo 7: Preparación de N-[2-(3-fluoroprop-1-inil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2063)

Esquema 7



Etapas 1 - Síntesis de *tert*-butil N-[1-(bencenosulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **41:** A *tert*-butil N-[1-(bencenosulfonil)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **11** (0,5 g, 1,34 mmol) en tetrahidrofurano anhídrido (10 ml) a -78 °C se añadió *tert*-butil litio (1,6 ml, 1,7 M). Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta -20 °C y después se enfrió hasta -78 °C. A la mezcla se añadió 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetracloro-etano (0,22 g, 0,676 mmol) en

tetrahidrofurano anhidro (3 ml) lentamente y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio. Se retiraron el agente de secado y el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **41** como aceite viscoso, que se solidificó en un sólido amarillo pálido (0,24 g, 39 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 453,8. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapa 2 - Síntesis de terc-butil N-[1-(bencenosulfonil)-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **43:** A una mezcla de *tert*-butil N-[1-(bencenosulfonil)-2-bromo-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **41** (250 mg, 0,55 mmol), yoduro de cobre(I) (20 mg, 0,11 mmol) acetato de paladio(II) (20 mg, 0,09 mmol) y trifetilfosfina (40 mg, 0,15 mmol) en dietilamina (5 ml) se añadió alcohol propargílico **42** (0,25 ml, 4,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas y se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice que se eluye con un gradiente de acetato de etilo y hexanos (10-100 %) para proporcionar el compuesto **43** (100 mg, 34 %). EM IEN [M+H]⁺ = 427,9. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapa 3 - Síntesis de terc-butil N-[1-(bencenosulfonil)-2-(3-fluoroprop-1-inil)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **44:** A *tert*-butil N-[1-(bencenosulfonil)-2-(3-hidroxi-prop-1-inil)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **43** (100 mg, 0,23 mmol) en diclorometano (10 ml) a -10 °C se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (0,08 ml, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a entre -10 °C y 0 °C durante 10 minutos y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía que se eluye con acetato de etilo y hexanos (20-100 %) para proporcionar el compuesto **44**. EM IEN [M+H]⁺ = 430,1. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

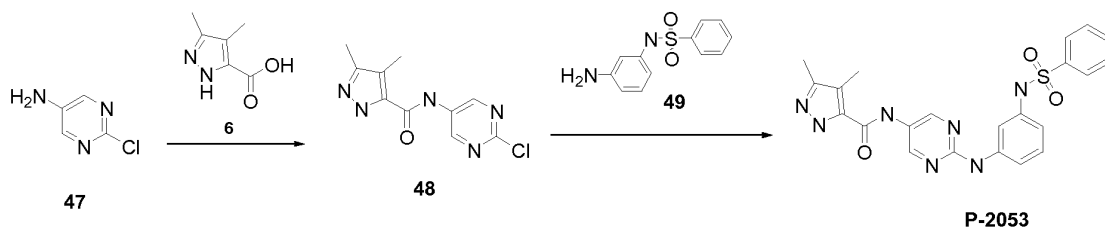
Etapa 4 - Síntesis de 2-(3-fluoroprop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (45**):** A *tert*-butil N-[1-(bencenosulfonil)-2-(3-fluoroprop-1-inil)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **44** (50 mg, 0,12 mmol) se añadió hidróxido de potasio en metanol (4 ml, 1 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico en dioxano (6 ml, 4 M) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró dos veces a partir de tolueno y se secó al vacío para proporcionar el compuesto (**45**) como una sal de ácido clorhídrico (30 mg). EM IEN [M+H]⁺ = 190,1. El compuesto se usó para la reacción posterior sin purificación adicional.

Etapa 5 - Síntesis de N-[2-(3-fluoroprop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2063**):** A ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico **6** (50 mg, 0,36 mmol) en dimetilacetamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (200 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió clorhidrato de 2-(3-fluoroprop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina **45** (12 mg, 0,05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1 ml) y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se purificó después por cromatografía que se eluye con acetato de etilo y hexanos para proporcionar el compuesto (**P-2063**) (2,2 mg, 13 %). EM IEN [M+H]⁺ = 312,1. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

El compuesto ejemplar N-[2-(3-fluoroprop-1-inil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (**P-2068**) se preparó de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 7 y el Ejemplo 7. Los datos del espectro de RMN de ¹H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Ejemplo de referencia 8: Preparación de N-[2-[3-(bencenosulfonamido)anilino]pirimidin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2053**)**

Esquema 8



Etapa 1 - Síntesis de N-(2-cloropirimidin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (48**):** A un vial de centelleo de 20 ml se añadieron ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico **6** (0,6 g, 4,28 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (2,4 g, 4,61 mmol) en dimetilacetamida (4 ml) para formar una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para proporcionar la solución

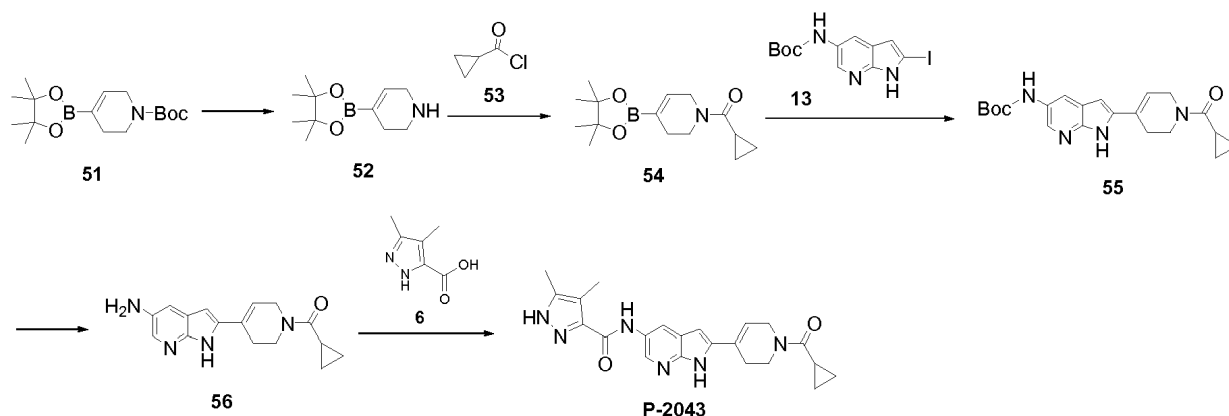
A. A otro vial de centelleo de 20 ml se añadieron 2-cloropirimidin-5-amina **47** (0,75 g, 5,79 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml) para formar una mezcla. La mezcla se calentó a 60 °C para formar la solución B. El ácido activado (solución A) se añadió después a la amina (solución B). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción para formar un precipitado, que se recogió para proporcionar el compuesto **48** (323 mg, 30 %). EM IEN [M+H]⁺ = 251,8.

Etapa 2 - Preparación de N-[2-[3-(bencenosulfonamido)anilino]pirimidin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2053): A un vaso de reacción de microondas se añadió N-(2-cloropirimidin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida **48** (50 mg, 0,2 mmol), isopropanol(3 ml), N-(3-aminofenilo)bencenosulfonamida **49** (113,64 mg, 0,46 mmol) y ácido clorhídrico acuoso (0,1 ml, 37 %). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 120 minutos. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice que se eluye con un gradiente de diclorometano y metanol (0-15 %). Las fracciones deseadas se combinaron para proporcionar el compuesto (**P-2053**): (41 mg, 45 %). EM IEN [M+H]⁺ = 464,3.

Los compuestos ejemplares N-(2-anilino)pirimidin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2044); N-(6-anilino-3-piridil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2045); N-[2-[3-(etilsulfamoil)anilino]pirimidin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2050); 3,4-dimetil-N-[2-(3-morfolinoanilino)pirimidin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2051); 3,4-dimetil-N-[2-[3-(propilsulfonilamino)anilino]pirimidin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2052); 3,4-dimetil-N-[2-[3-(metilcarbamoil)anilino]pirimidin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2054); y etil N-[3-[[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]pirimidin-2-il]amino]fenil]carbamatato (P-2055) se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 8 y el Ejemplo 8. Los datos del espectro de RMN de ¹H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con las estructuras de los compuestos.

Ejemplo 9: Preparación de N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2043)

Esquema 8



Etapa 1 - Síntesis de N-[2-cloropirimidin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida 52: A *tert*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato **51** (3 g, 9,7 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 N, 5 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró dos veces a partir de tolueno. El residuo se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para producir el compuesto **52** como una sal de HCl (2,3 g, 96 %). Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapa 2 - Síntesis de ciclopropil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-il]metanona 54: A clorhidrato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina **52** (0,7 g, 2,85 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo **53** (0,3 g, 2,87 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se pasó a través de una columna de gel de sílice (que se eluye con acetato de etilo y hexanos) para proporcionar producto en bruto en fracciones de colores claros. Las fracciones se combinaron y se concentraron. El residuo se trituró con una mezcla de acetato de etilo y hexanos. El líquido madre se recogió y se concentró para proporcionar el compuesto **54** como un gel naranja. El compuesto **54** se usó para las reacciones posteriores sin purificación adicional.

Etapa 3 - Síntesis de *tert*-butil N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]carbamatato 55: Se cargó un vaso de reacción de microondas con *tert*-butil N-(2-yodo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)carbamatato **13** (400 mg, 1,11 mmol), ciclopropil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metanona **54** (340 mg, 1,23 mmol), aducto de dicloro(1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(ii) acetona (68,41 mg, 0,09 mmol) en acetonitrilo (6 ml) y carbonato potásico (1 N, 3,3 ml). La mezcla se irradió con

microondas a 100 °C durante 30 minutos. La reacción se detuvo con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso (5 N), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de retirarse el disolvente y filtrarse la sal, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice que se eluye con acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto **55** (102 mg, 24 %). Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

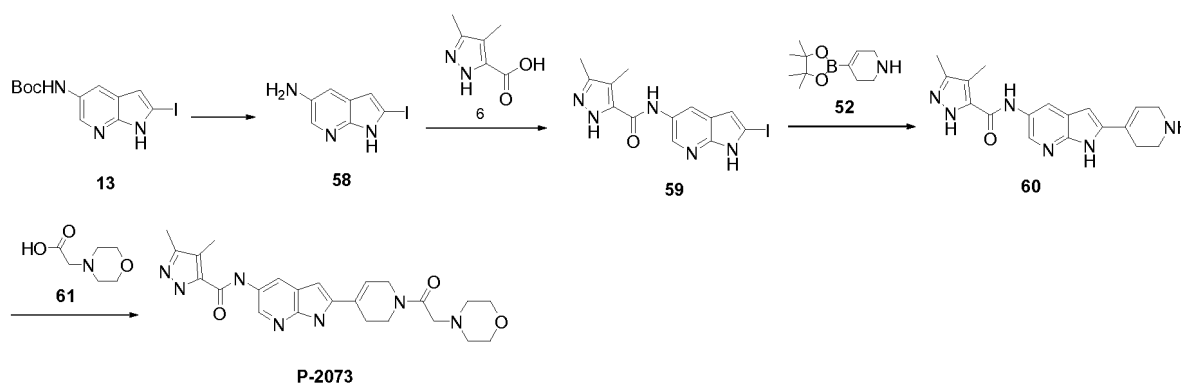
Etapa 4 - Síntesis de [4-(5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-ciclopropil-metanona **56:** A *tert*-butil N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **55** (102 mg, 0,27 mmol) en diclorometano se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 0,7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de retirarse el disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto **56** como un sólido amarillo (85 mg, 100 %). EM IEN [M+H]⁺ = 282. Se usó tal cual sin purificación.

Etapa 5 - Síntesis de N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2043): A ácido 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico **6** (0,02 g, 0,17 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (0,1 g, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y después se añadió clorhidrato de [4-(5-amino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-ciclopropil-metanona **56** (0,05 g, 0,16 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,19 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de retirarse el disolvente, el residuo se trituró con acetato de etilo. El sólido se recogió, se lavó con metanol y agua para proporcionar el compuesto **57** como un sólido blanco (5 mg, 7 %). EM IEN [M+H]⁺ = 404,9. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Los compuestos ejemplares 5-metil-N-[2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2031); N-[1-(bencenosulfonil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2033); 3,4-dimetil-N-[2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2034); 4-cloro-3-metil-N-[2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2036); 4-cloro-N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2039); y N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2042) se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 9 y el Ejemplo 9. Los datos del espectro de RMN de ¹H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con las estructuras de los compuestos.

Ejemplo 10: Preparación de 3,4-dimetil-N-[2-[1-(2-morfolinoacetil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2073)

Esquema 10



Etapa 1 - Síntesis de clorhidrato de 2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina **58:** A *tert*-butil 2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **13** (0,25 g, 0,7 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (3 ml, 4 M). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **58** como sal de ácido clorhídrico (0,26 g). EM IEN [M+H]⁺ = 260,0. El compuesto **58** se usó para las reacciones posteriores sin purificación.

Etapa 2 - Síntesis de N-(2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida **59:** Una solución de ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico **6** (0,81 g, 5,79 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (3,01 g, 5,79 mmol) en dimetilacetamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción se añadió 2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina **58** (0,5 g, 1,93 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,67 ml, 3,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadió en gotas a agua helada (200 ml). La suspensión resultante se agitó durante una noche.

El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se trituro con metanol para proporcionar el compuesto **59** (1,4 g, 96 %). EM IEN $[M+H]^+$ = 382,05. El compuesto se usó para reacción posterior sin purificación.

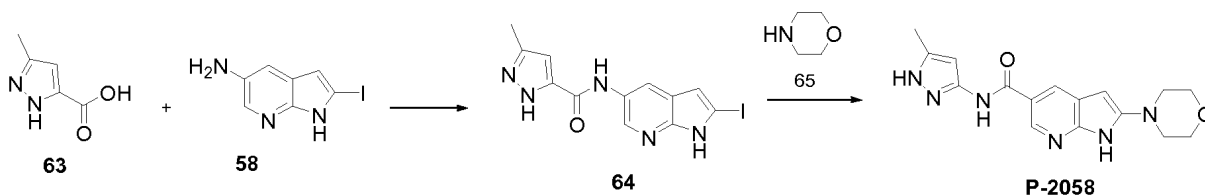
Etapa 3 - Preparación de 3,4-dimetil-N-[2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida **60:** A N-(2-yodo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida **59** (0,15 g, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió clorhidrato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina **52** (0,19 g, 0,79 mmol), aducto de dicloro(1,1-bis(difenilfosino)ferroceno)paladio(ii) acetona (0,02 g, 0,03 mmol) y carbonato potásico acuoso (1,2 ml, 1 M). La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado se recogió por filtración y después se trituro con acetato de etilo para proporcionar el compuesto **60** (73 mg, 55 %). El compuesto se usó para reacción posterior sin purificación adicional.

Etapa 4 - Preparación de 3,4-dimetil-N-[2-[1-(2-morfolinoacetil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2073): A una solución de clorhidrato de ácido 2-morfolinoacético **61** (0,02 g, 0,11 mmol) en dimetilacetamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (55,69 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, después se añadió 3,4-dimetil-N-[2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida **60** (0,02 g, 0,07 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,02 ml, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de completarse la reacción como se demuestra por CLEM, la mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparatoria para proporcionar compuestos (P-2073) (5 mg, 15 %). EM (IEN) $[M+H]^+$ = 464,6. Los datos del espectro de RMN de 1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

El compuesto ejemplar N-[2-[1-(2,3-dihidroxiopropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2074) se preparó de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 10 y el Ejemplo 10. Los datos del espectro de RMN de 1H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Ejemplo de referencia 11: Preparación de 3-metil-N-(2-morfolino-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2058)

Esquema 11



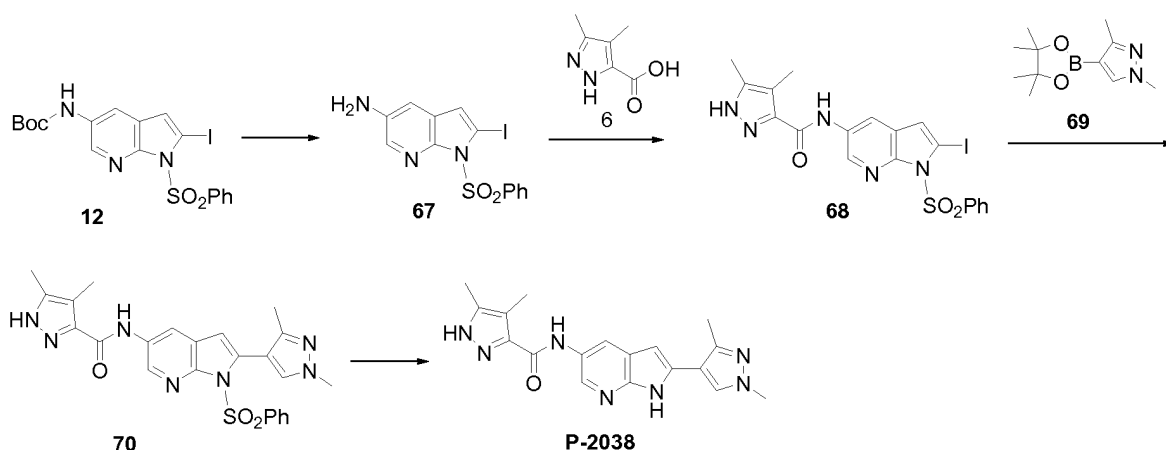
Etapa 1 - Síntesis de N-(2-yodo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **64:** Una mezcla de ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico **63** (0,15 g, 1,19 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (0,66 g, 1,27 mmol) en dimetilacetamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió clorhidrato de 2-yodo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-amina **58** (0,15 g, 0,51 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y después se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice que se eluye con un gradiente de diclorometano en metanol (5-20 %) para proporcionar el compuesto **64** (0,1 g, 64 %). EM IEN $[M+H]^+$ = 368,0. Los datos del espectro de RMN de 1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapa 2 - Síntesis de 3-metil-N-(2-morfolino-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2058): Una mezcla de N-(2-yodo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida **64** (0,05 g, 0,14 mmol) y morfolina **65** (4 ml) se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparatoria para proporcionar el compuesto (P-2058) (18 mg, 40 %). EM IEN $[M+H]^+$ = 327,3. Los datos del espectro de RMN de 1H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

El compuesto ejemplar 3,4-dimetil-N-(2-pirrolidin-1-il-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2115) se preparó de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 11 y el Ejemplo 11. Los datos del espectro de RMN de 1H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Ejemplo 12: Preparación de N-[2-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2080)

Esquema 12



Etapa 1 - Síntesis de 1-(bencenosulfonil)-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina 67: A una solución de terc-butil N-[1-(bencenosulfonil)-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **12** (0,5 g, 1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (10 ml, 4 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **67** como sal de ácido clorhídrico (0,6 g). El compuesto se usó para reacción posterior sin purificación.

Etapa 2 - Síntesis de N-[1-(bencenosulfonil)-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida 68: A ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico **6** (0,2 g, 1,43 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió o-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluorofosfato (0,55 g, 1,45 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,89 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para producir una solución transparente. A la solución transparente se añadió clorhidrato de 1-(bencenosulfonil)-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina **67** (0,4 g, 0,92 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar el producto **68** como un sólido amarillo pálido (0,1 g, 21 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 522,0. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

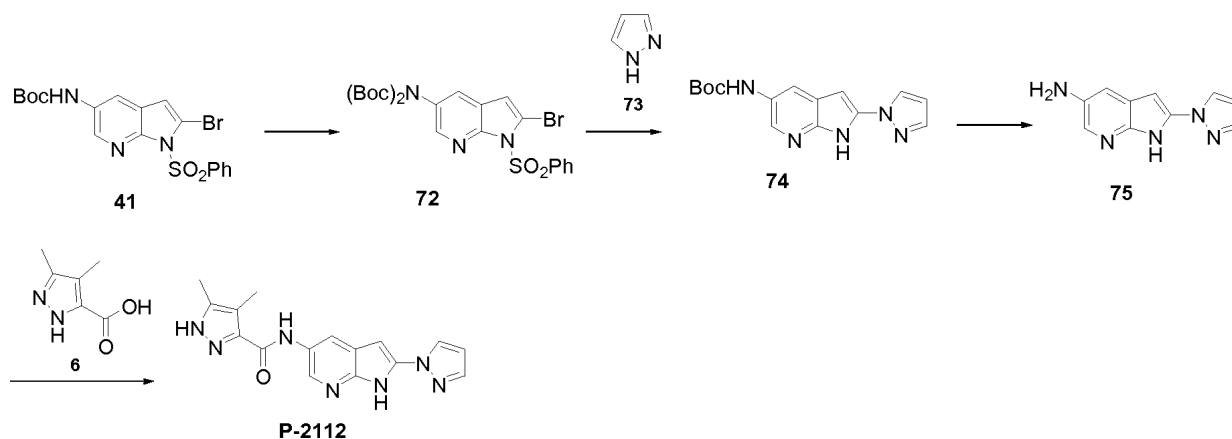
Etapa 3 - Síntesis de N-[1-(bencenosulfonil)-2-(1,3-dimetilpirazol-4-il)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida 70: A N-[1-(bencenosulfonil)-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida **68** (52 mg, 0,1 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol **69** (26 mg, 0,12 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(ii) (14 mg, 0,02 mmol) y carbonato potásico acuoso (1 ml, 1 M). La mezcla de reacción se irradió con microondas a 100 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dividió con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio. Se retiraron el agente de secado y el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto **70** como sólido blanquecino (0,02 g, 36 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 490,0. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Etapa 4 - Síntesis de N-[2-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2038): A N-[1-(bencenosulfonil)-2-(1,3-dimetilpirazol-4-il)pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida **70** (0,02 g, 0,04 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,23 ml, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante seis horas y después se dividió con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio. Se retiraron el agente de secado y el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice seguido de HPLC preparatoria para proporcionar el compuesto (**P-2038**) (5 mg, 35 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 349,9. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

El compuesto ejemplar N-[1-(bencenosulfonil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2033) se preparó de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 12 y el Ejemplo 12. Los datos del espectro de RMN de ¹H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Ejemplo 13: Preparación de 3,4-dimetil-N-(2-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2112)

Esquema 13



Etap 1 - Síntesis de *tert*-butil N-[1-(bencenosulfonyl)-2-bromo-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato 72: A un matraz de fondo redondo se añadió *tert*-butil N-[1-(bencenosulfonyl)-2-bromo-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]carbamato **41** (1,2 g, 2,65 mmol), tetrahidrofurano (10 ml), di-*tert*-butildicarbonato (1,32 g, 6,07 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,01 g, 0,08 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. Se retiró el disolvente y el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto **72**. EM IEN [M+H]⁺ = 554,2. El compuesto se usó para reacción posterior sin purificación adicional.

Etap 2 - Síntesis de *tert*-butil N-(2-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)carbamato 74: A un vaso de microondas se añadió *tert*-butil N-[1-(bencenosulfonyl)-2-bromo-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-N-*tert*-butoxicarbonil-carbamato **72** (0,4 g, 0,72 mmol), 1H-pirazol **73** (0,5 g, 7,34 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,05 g, 0,05 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0,050 g, 0,08 mmol) y tolueno (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se añadió *tert*-butóxido de potasio (0,7 g, 6,24 mmol) seguido de 2 ml adicionales de tolueno. La mezcla se irradió con microondas a 145 °C durante 15 minutos. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recogieron y se secaron en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice que se eluye con un gradiente de metanol y diclorometano (0-20 %) para proporcionar el compuesto **74** (0,12 g, 55 %). EM IEN [M+H]⁺ = 300,1. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

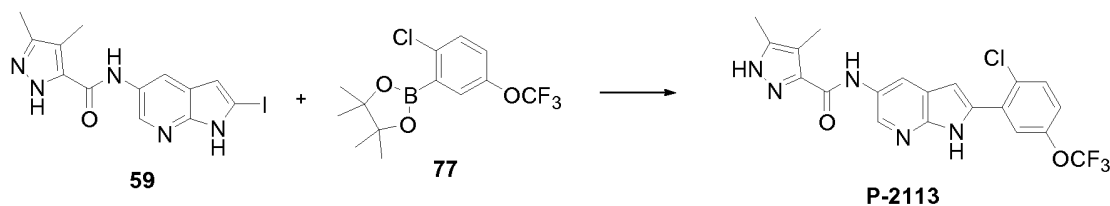
Etap 3 - Síntesis de clorhidrato de 2-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina 75: A *tert*-butil N-(2-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)carbamato **74** (0,12 g, 0 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (5 ml, 4 N). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto **75** (0,13 g, 96 %). EM IEN [M+H]⁺ = 199,85. El compuesto se usó para reacción posterior sin purificación.

Etap 4 - Síntesis de 3,4-dimetil-N-(2-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2112): A un vial de centelleo de 20 ml se añadieron ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico **6** (0,1 g, 0,71 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (0,36 g, 0,7 mmol) y dimetilacetamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla se añadió clorhidrato de 2-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-amina **75** (0,13 g, 0,39 mmol) en dimetilacetamida (1 ml) seguido de N, N-diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice que se eluye con un gradiente de metanol y diclorometano para proporcionar un producto, que se valoró adicionalmente con una mezcla de acetato de etilo y hexanos para proporcionar el compuesto **76** (5 mg, 4 %). EM IEN [M+H]⁺ = 322,3. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

El compuesto ejemplar 3-metil-N-(2-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2116) se preparó de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 13 y el Ejemplo 13. Los datos del espectro de RMN de ¹H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Ejemplo 14: Preparación de N-[2-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2113)

Esquema 14



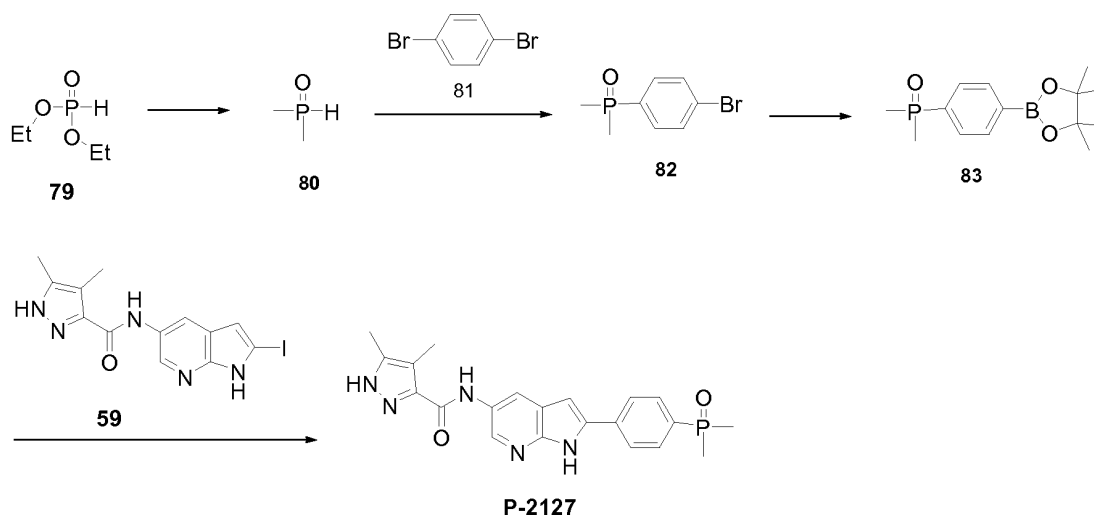
A una solución de N-(2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida **59** (0,05 g, 0,13 mmol), ácido [2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]borónico **77** (37,84 mg, 0,16 mmol) y aducto de dicloro(1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(ii) acetona (7,05 mg, 0,01 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió carbonato potásico acuoso (0,4 ml, 1 M). La mezcla de reacción se irradió con microondas a 120 °C durante 20 minutos. La reacción se detuvo con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta su sequedad. El residuo se absorbió en una almohadilla de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/diclorometano 0-10 %). Las fracciones deseadas se concentraron hasta su sequedad y después se trituraron con acetato de etilo para proporcionar el compuesto (**P-2113**) como un sólido blanquecino (30 mg, 51 %). EM IEN [M+H]⁺ = 450,2. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Los compuestos ejemplares 4,5-dimetil-N-[2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2059); N-[2-[3-(dimetilamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2064); N-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2065); 3,4-dimetil-N-[2-[3-(2-morfolinoetoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2066); 3,4-dimetil-N-[2-[4-(metilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2067); 4,5-dimetil-N-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2069); 4,5-dimetil-N-[2-(3-morfolinofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2070); N-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2075); N-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2076); N-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2077); N-[2-(3-fluoro-5-morfolino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2078); 3,4-dimetil-N-[2-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2079); N-[2-(4-aminociclohexen-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2080); N-[2-(4-ciano-3-morfolino-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2081); N-[2-(3-fluoro-2-morfolino-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2082); N-[2-(1-isobutilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2083); N-[2-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2084); N-[2-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2085); 3,4-dimetil-N-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2086); N-[2-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2087); 3,4-dimetil-N-[2-(3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2088); 3,4-dimetil-N-[2-(6-morfolino-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2089); N-[2-(6-metoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2090); 3,4-dimetil-N-[2-(2-metiliazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2091); N-[2-(4-cianofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2092); N-[2-(2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2093); N-[2-(3-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2094); N-[2-(3-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2095); N-[2-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2096); 3,4-dimetil-N-[2-(o-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2097); N-[2-(3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2098); N-[2-(4-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2099); N-[2-(3-acetamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2100); 3,4-dimetil-N-[2-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2101); N-[2-[4-(3-metoxipropoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2102); 3,4-dimetil-N-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2104); 3,4-dimetil-N-[2-[4-(tiomorfolina-4-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2105); 3,4-dimetil-N-[2-[3-(morfolina-4-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2106); 3,4-dimetil-N-[2-[3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2107); N-[2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2108); N-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2109); 3,4-dimetil-N-[2-(2-morfolino-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2110); N-[2-[4-(metanosulfonamido)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2111); N-[2-[3-[4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2118); N-[2-(4-ciano-3-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2120); 3,4-dimetil-N-[2-[3-(metilsulfamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2121); N-[2-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2122); 3,4-dimetil-N-[2-(6-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2123); 3,4-dimetil-N-[2-(4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2124); 3,4-

5 dimetil-N-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2125); 3,4-dimetil-N-[2-[3-(propilsulfonilamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2126); N-[2-(3-cianofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2128); N-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2129); 3,4-dimetil-N-[2-(m-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2130); N-[2-(6-acetamido-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2133); N-[2-[3-(butilcarbamoilamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2134); N-[2-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2135); 3,4-dimetil-N-[2-(2-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2136); N-[2-(4-acetamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2137); 3,4-dimetil-N-[2-[4-(morfolina-4-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2138); N-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2139); N-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2140); 3,4-dimetil-N-[2-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2176); N-[2-(2-etil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2177); N-[2-(6-etil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2178); N-[2-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2179); 3,4-dimetil-N-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2180); N-[2-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2181); 3,4-dimetil-N-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2182); N-[2-(5-metoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (p-2183); 3,4-dimetil-N-[2-(5-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2184); N-[2-(4-metoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2185); y los compuestos P-2144, P-2146, P-2147, P-2148, P-2149, P-2153, P-2154, p-2155, P-2156, P-2157, P-2158, P-2160, P-2161, P-2163, P-2164, P-2166, P-2167, P-2168, P-2169, P-2170, P-2171 y P-2174 se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 14 y el Ejemplo 14. Los datos del espectro de RMN de ^1H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con las estructuras de los compuestos. Además, los compuestos P-2238, P-2239, P-2240, P-2241, P-2242, P-2243, P-2244, P-2245, P-2246, P-2247, P-2248, P-2249, P-2250, P-2251, P-2252, P-2253, P-2254, P-2255, P-2256, P-2257, P-2258, P-2259, P-2260, P-2261, P-2262, P-2263, P-2264, P-2265, P-2266 y P-2267 pueden prepararse de acuerdo con las vías sintéticas expuestas en el Ejemplo 14 y el Esquema 14.

30 **Ejemplo 15: Preparación de N-[2-(4-dimetilfosforilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2127)**

Esquema 15



35 **Etap 1 - Síntesis de metilfosfonoilmetano (80):** En un matraz de fondo redondo, se enfrió cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (20 ml, 3 M) con un baño de agua helada. Se añadió 1-etoxifosfonoiloxietano **79** (2,58 ml, 20 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) en gotas. Se permitió que la mezcla de reacción se agitara de 0 °C a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió bicarbonato sódico (20 ml) a la mezcla de reacción lentamente, seguido de metanol (20 ml). Se formó precipitado y se permitió que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante una noche. La sal formada se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se secó al vacío para proporcionar un semisólido/aceite transparente (**80**). El espectro de RMN de ^1H [D $_2$ O] fue coherente con el producto deseado.

40

Etap 2 - Síntesis de 1-bromo-4-dimetilfosforil-benceno (82): En un vaso de presión, 1,4-dibromobenceno **81** (4 g, 16,96 mmol), metilfosfonoilmetano (**80**) (5,5 g, 70,67 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,98 g, 0,85 mmol) y trietilamina (9,45 ml, 67,82 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (40 ml). Se agitó la reacción a 90 °C durante la noche.

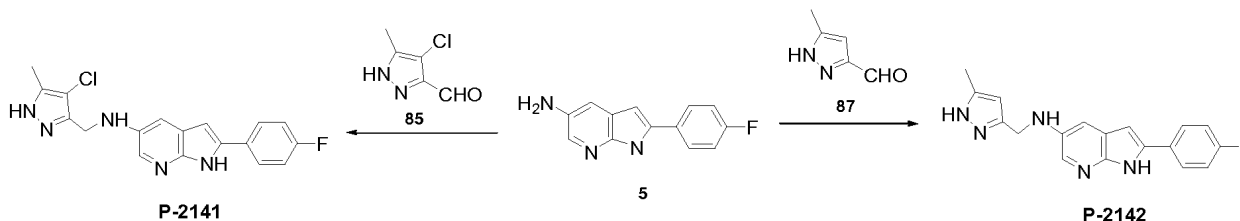
La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar compuesto **82** en bruto como un sólido amarillento (2,1 g). El sólido se usó para reacción posterior sin purificación adicional. EM (IEN) [M+H]⁺ = 232,7/234,7. El espectro de RMN de ¹H fue coherente con la estructura del compuesto.

5 **Etapla 3 - Síntesis de 2-(4-dimetilfosforilfenilo)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 83:** A una solución de 1-bromo-4-dimetilfosforil-benceno **82** (2,1 g, 9,01 mmol) en 1,4 dioxano (50 ml) en un vaso de presión se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,58 g, 18,02 mmol), acetato de potasio (2,99 ml, 47,76 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii)dicloruro diclorometano (0,99 ml, 1,17 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró hasta su sequedad. Un tercio del material se cargó en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto **83** (350 mg). EM (IEN) [M+H]⁺ = 280,80. El compuesto **83** se usó para la reacción posterior sin purificación.

15 **Etapla 4. Síntesis de N-[2-(4-dimetilfosforilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2127):** A una suspensión de 2-(4-dimetilfosforilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano **83** (60 mg, 0,21 mmol) en 1,4 dioxano (3 ml) se añadieron N-(2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida **59** (163,3 mg, 0,43 mmol), complejo de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(ii)dicloruro diclorometano (0,01 g, 0,01 mmol) y una solución de carbonato potásico acuoso (0,64 ml, 1 M). La mezcla de reacción se irradió con microondas a 110 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado se recogió y se trituró con una mezcla de metanol y acetonitrilo para proporcionar el producto (**P-2127**) como un sólido blanquecino (33 mg, 37,8 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 408,30. El espectro de RMN de ¹H y datos de espectroscopia de masas fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Ejemplo de referencia 16: Preparación de N-[(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (P-2141) y Preparación de 2-(4-fluorofenil)-N-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (P-2142)

25 **Esquema 16**

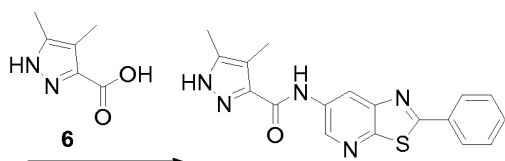
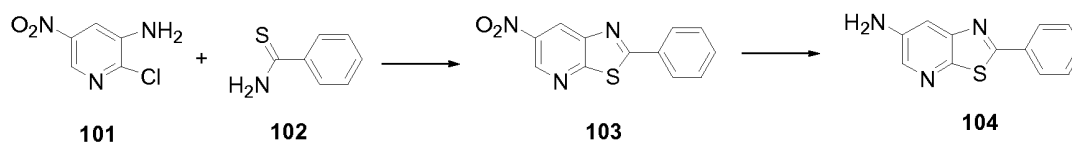


30 **Etapla 1 - Preparación de N-[(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (P-2141):** A 4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído **85** (0,16 g, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió 2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina **5** (0,4 g, en bruto) y borohidruro de sodio (84 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó por salmuera y se secó en sulfato de sodio. Se retiraron el agente de secado y el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice seguido de HPLC preparatoria para proporcionar el producto como un sólido amarillo (**P-2141**) (48 mg, 12 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 355,95. El espectro de RMN de ¹H y datos de espectroscopia de masas fueron coherentes con la estructura del compuesto.

35 **Etapla 2 - Preparación de 2-(4-fluorofenil)-N-[(5-metil-1H-pirazol-3-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (P-2142):** A una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina **5** (46 mg, 0,2 mmol) y 5-metil-1H-pirazol-3-carbaldehído **87** (58 mg, 0,53 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml, 1,3 mmol), seguido de trietilsilano (0,1 ml, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de agua y solución de bicarbonato sódico saturada y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio. Después de retirar el agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto (**P-2142**) como un sólido castaño (28 mg, 43 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 453,75. El espectro de RMN de ¹H y datos de espectroscopia de masas fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Ejemplo de referencia 17: Preparación de 3,4-dimetil-N-(2-feniltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2144)

Esquema 17



P-2144

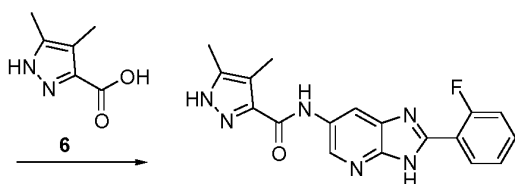
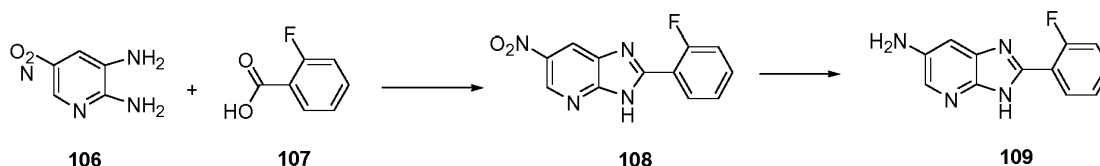
Etapa 1 - Síntesis de 6-nitro-2-fenil-tiazolo[5,4-b]piridina (103): En un vaso de presión, 2-cloro-3,5-dinitro-piridina **101** (2,5 g, 12,04 mmol) y bencenocarbotoiamida **102** (6,6 g, 48,18 mmol) se disolvieron en sulfolano (20 ml, 209,87 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente, se inactivó con salmuera, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio. Después de retirada del disolvente, el residuo se trituró con metanol, se filtró y la torta de filtro se lavó con hexano. El sólido se trituró de nuevo con metanol para proporcionar el producto como un sólido marrón **103** (0,46 g, 14,7 %).

Etapa 2 - Síntesis de 2-feniltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina 104: A un matraz de fondo redondo que contiene 6-nitro-2-fenil-tiazolo[5,4-b]piridina **103** (30 mg, 0,116 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (12 N, 1 ml) y metanol (1 ml) se añadió hierro (30 mg). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró sobre celite y se lavó con metanol y diclorometano. El filtrado se concentró hasta la mitad del volumen, se diluyó con agua, se neutralizó con bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar 2-feniltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina **104** como un sólido amarillento (93 mg, 98 %).

Etapa 3 - Síntesis de 3, 4-dimetil-N-(2-feniltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida 105: A un centelleo se añadieron ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico **6** (0,03 g, 0,21 mmol) y (O-(hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (0,1 g, 0,26 mmol) en dimetilacetamida (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A esta mezcla se añadieron después 2-feniltiazolo[5,4-b]piridin-6-amina **104** (30 mg, 0,13 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar el compuesto (**P-2144**) como un sólido blanco suave (6,3 mg, 13,7 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 349,85. Los datos de RMN de ¹H y espectroscopia de masas fueron coherentes con el producto deseado.

Ejemplo de referencia 18: Preparación de N-[2-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2152)

Esquema 18



P-2152

Etapa 1 - Síntesis de 2-(2-fluorofenil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina (108): A un vaso de presión que contenía 5-nitropiridina-2,3-diamina **106** (125 mg, 0,8 mmol) y ácido 2-fluorobenzoico **107** (112,17 mg, 0,8 mmol) se añadió

reactivo de Eaton (2 ml, 12,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua. El precipitado se recogió y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **108**. El compuesto se usó para reacción posterior sin purificación.

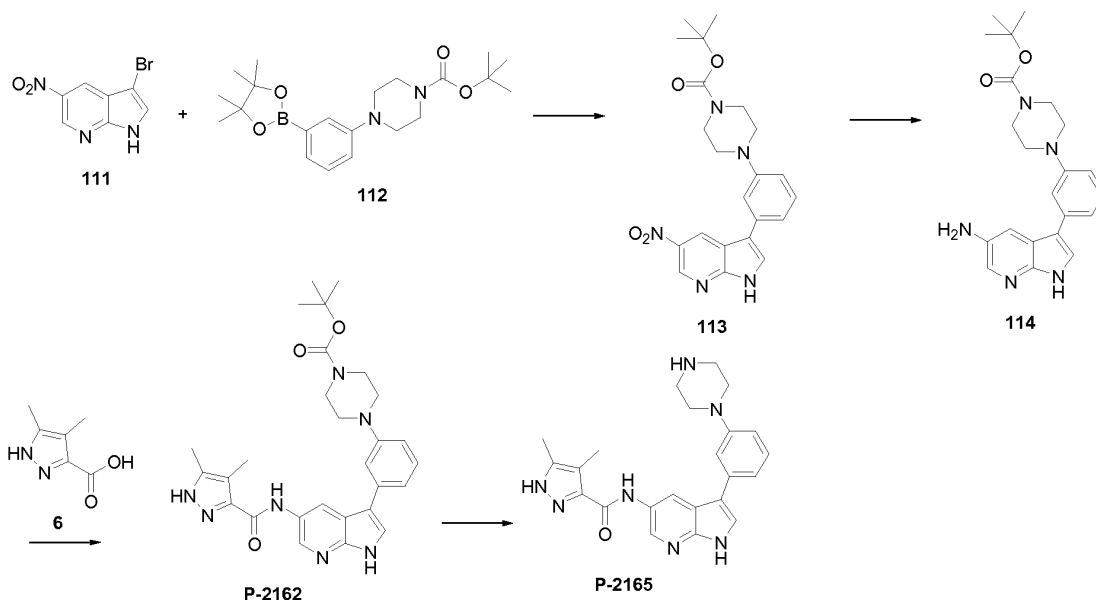
5 **Etap 2 - Síntesis de 2-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina (109):** A un vaso de presión cargado con 2-(2-fluorofenil)-6-nitro-3H-imidazo[4,5-b]piridina **108** (100 mg, 0,38 mmol), ácido clorhídrico acuoso (12 N, 3 ml) y metanol (3 ml) se añadió hierro (22 mg). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante dos horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró sobre celite y se lavó con metanol y diclorometano. El filtrado se concentró hasta la mitad del volumen, se diluyó con agua, se neutralizó con bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto **109** como un sólido amarillo (60 mg, 68,4 %). El compuesto se usó para reacción posterior sin purificación.

15 **Etap 3 - Síntesis de N-[2-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2152):** A un centelleo se añadieron ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico **6** (44 mg, 0,32 mmol) y (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (0,15 g, 0,39 mmol) en dimetilacetamida (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después se añadió 2-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-amina **109** (45 mg, 0,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,39 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se recogió y se secó con sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna y se trituró adicionalmente con metanol para proporcionar el compuesto (P-2152) como un sólido blanquecino (22 mg, 30 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 351,1. Los datos de RMN de ¹H y espectroscopia de masas fueron coherentes con el producto deseado.

Los compuestos ejemplares 3,4-dimetil-N-(2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2145), 4-cloro-3-metil-N-(2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2150) y 3-metil-N-(2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2151) se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 18 y el Ejemplo 18. Los datos del espectro de RMN de ¹H y pesos moleculares observados (Tabla 1) fueron coherentes con las estructuras de los compuestos.

25 **Ejemplo 19: Preparación de terc-butil 4-[3-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]fenil]piperazina-1-carboxilato (P-2162) y 3,4-dimetil-N-[3-(3-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2165)**

30 **Esquema 19**



35 **Etap 1 - Síntesis de terc-butil 4-[3-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)fenil]piperazina-1-carboxilato (113):** A 3-bromo-5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **111** (0,1 g, 0,41 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadieron terc-butil 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina-1-carboxilato **112** (0,2 g, 0,52 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii) (12 mg, 0,016 mmol) y carbonato potásico acuoso (1 ml, 1 M). La mezcla de reacción se irradió en microondas a 120 °C durante 20 minutos y a 150 °C durante 170 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó por salmuera y se secó en sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **113** como un sólido castaño (58 mg, 23

%). EM (IEN) [M+H]⁺ = 423,20.

Etap 2 - Síntesis de terc-butil 4-[3-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)fenil]piperazina-1-carboxilato (114):

A terc-butil 4-[3-(5-nitro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)fenil]piperazina-1-carboxilato **113** (58 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de metanol (2 ml) y cloruro de metileno (2 ml) se añadió paladio en carbono (5 mg, 10 %, húmedo). La mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Después de la retirada del catalizador y el disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto **114** como un sólido parduzco (46 mg, 85 %). EM (IEN) [M+H]⁻ = 395,25. El compuesto se usó para la reacción posterior sin purificación.

Etap 3 - Síntesis de terc-butil 4-[3-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]fenil]piperazina-1-carboxilato (P-2162):

A ácido 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico **6** (30 mg, 0,21 mmol) en N,N-dimetilamida (4 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino fosfonio (0,115 g, 0,22 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,58 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. A esta suspensión se añadió terc-butil 4-[3-(5-amino-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)fenil]piperazina-1-carboxilato **114** (46 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilamida (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días, después se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna y HPLC preparatoria para proporcionar el compuesto **115** como un sólido blanco (12 mg, 10 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 517,4. Los datos del espectro de RMN de ¹H fueron coherentes con la estructura del compuesto.

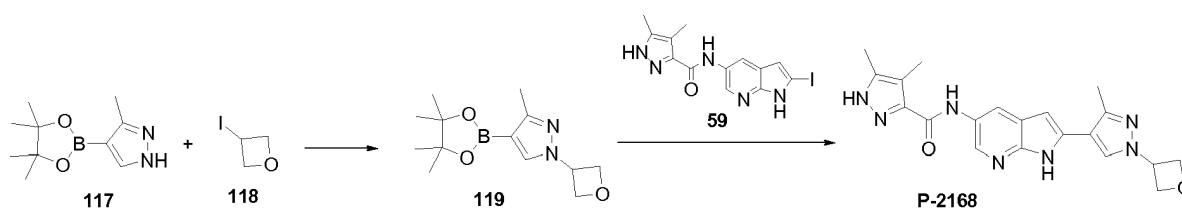
Etap 4 - Preparación de 3,4-dimetil-N-[3-(3-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2165):

A terc-butil 4-[3-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]fenil]piperazina-1-carboxilato **115** (8 mg, 0,02 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (0,4 ml, 4 M). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por HPLC preparatoria para proporcionar el compuesto **116** como sólido blanco (2 mg, 28 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 417,15. RMN de ¹H y EM fueron coherentes con el producto deseado.

Los compuestos ejemplares 4,5-dimetil-N-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2190); 4,5-dimetil-N-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2191); 4,5-dimetil-N-(3-(6-morfolinopiridin-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2192); y 4,5-dimetil-N-(3-(2-morfolinopiridin-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2193) pueden prepararse de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 19 y el Ejemplo 19.

Ejemplo 20: Preparación de 3,4-dimetil-N-[2-[3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2168)

Esquema 20



Etap 1 - Síntesis de 3-metil-1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (119):

En un matraz de fondo redondo se colocó 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol **117** (0,7 g, 3,36 mmol) en dimetilformamida (10 ml), y se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,34 g, 8,41 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 minutos. A esta mezcla se añadió 3-yodooxetano **118** (0,3 ml, 3,49 mmol) en nitrógeno en gotas. Se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se detuvo con metanol y se concentró hasta su sequedad. El producto en bruto líquido resultante se solidificó hasta una consistencia similar al tofe **119**. El material se usó para reacción posterior sin purificación. EM IEN [M+H]⁺ = 264,8.

Etap 2 - Síntesis de 3,4-dimetil-N-[2-[3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida (2168):

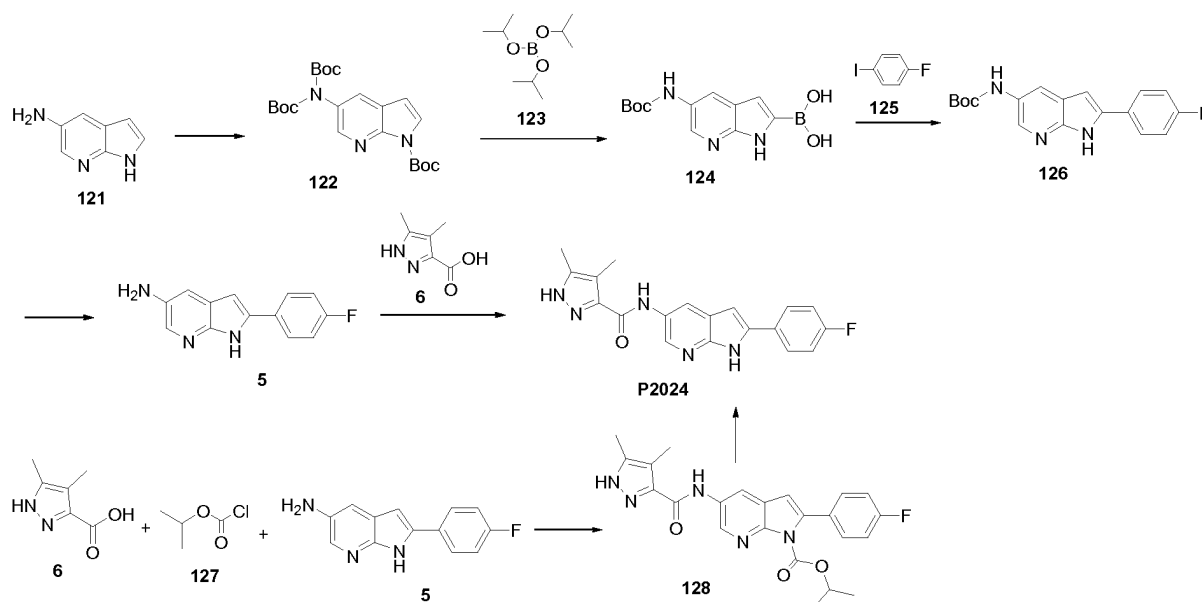
En un vaso de microondas se colocaron N-(2-yodo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida **59** (0,05 g, 0,13 mmol) y 3-metil-1-(oxetan-3-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol **119** (0,18 g, en bruto), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,01 g, 0,02 mmol) y 1,4 dioxano (3 ml). A esta mezcla se añadió carbonato potásico (solución acuosa 1 M, 0,8 ml) y la reacción se irradió a 110 °C durante 20 minutos. Después de la filtración, la mezcla se purificó con HPLC preparatoria que se eluye con un gradiente de acetonitrilo: agua y ácido fórmico 0,1 % para producir el compuesto (**P-2168**) como un

producto principal. EM (IEN) [M+H]⁺ = 392,2. La espectroscopia de RMN de ¹H y masas fueron coherentes con el producto deseado.

Los compuestos ejemplares N-(2-(1-(1-acetilazetidín-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2194); N-(2-(1-(azetidín-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2195); 4,5-dimetil-N-(2-(5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2196); N-(2-(1-(azetidín-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2197); 4,5-dimetil-N-(2-(5-metil-1-(piperidín-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (p-2198); N-(2-(1-(1-acetilpiperidín-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2199); N-(2-(1-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidín-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2200); 4,5-dimetil-N-(2-(3-metil-1-(piperidín-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2201); N-(2-(1-(1-acetilpiperidín-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2202); y N-(2-(1-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidín-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2203) pueden prepararse de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Esquema 20 y el Ejemplo 20.

Ejemplo 21: Preparación de N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2024)

Esquema 21



Etap 1 - Preparación de terc-butil 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]pirrol-2,3-b]piridina-1-carboxilato 122: En un matraz de fondo redondo se colocaron 1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-amina **121** (1 g, 7,51 mmol), di-terc-butildicarbonato (6,5 g, 29,78 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,03 g, 0,23 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5 ml, 28,71 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se mezcló con agua y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se evaporaron hasta su sequedad. El sólido resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto **122** (0,73 g, 22 %) EM IEN [M+H]⁺ = 434,3. Los datos de RMN de ¹H y espectroscopia de masas fueron coherentes con el producto deseado.

Etap 2 - Preparación de ácido [5-(terc-butoxicarbonilamino)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]borónico 124: A una solución helada de terc-butil 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]pirrol-2,3-b]piridina-1-carboxilato **122** (0,38 g, 0,88 mmol) y triisopropilborato **123** (2 ml, 8,67 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de diisopropilamida de litio 2 M (3,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora, después de lo cual se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante una hora adicional. La mezcla se inactivó con HCl 2 N y se colocó en sílice y se concentró hasta su sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice que se eluye con un gradiente de metanol: cloruro de metileno (0-30 %) para proporcionar el compuesto **124** (0,1 g, 41 %). Los datos analíticos fueron coherentes con el producto deseado.

Etap 3 - Preparación de terc-butil N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]carbamato (126): En un vaso de microondas se colocaron ácido [5-(terc-butoxicarbonilamino)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-il]borónico **124** (0,1 g, 0,36 mmol), 1-fluoro-4-yodo-benceno (0,09 g, 0,4 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (50 mg, 0,06 mmol) y 1,4 dioxano (4 ml). Se añadió carbonato potásico (solución acuosa 1 M, 1 ml) y la reacción se irradió a 80

°C durante 10 minutos. La mezcla se colocó en sílice y se purificó con cromatografía en gel de sílice que se eluye con un gradiente de acetato de etilo: hexanos (20-100 %) para proporcionar el compuesto **126** (0,02 g, 17 %). EM IEN [M+H]⁺ = 327,8. Los datos analíticos fueron coherentes con el producto deseado.

5 **Etapa 4 - Preparación de 2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina 5:** A terc-butil N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **125** (0,02 g, 0,06 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 ml, 4 N) y ácido clorhídrico acuoso (50 µl, 12 N). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y se concentró. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto 5 en bruto, que se usó sin purificación. EM IEN [M+H]⁺ = 227,7. Los datos analíticos fueron coherentes con el producto deseado.

10 **Etapa 5 - Preparación de N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P2034):** A una solución de ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico **6** (0,03 g, 0,21 mmol) en dimetilacetamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (0,11 g, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina **5** (16 mg, 0,06 mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se purificó por HPLC preparatoria para proporcionar el compuesto (**P-2034**) (5 mg, 21 %). EM IEN [M+H]⁺ = 350,15. Los datos de RMN de ¹H y espectroscopia de masas fueron coherentes con el producto deseado.

15 **Etapa 6 - Preparación de isopropil 5-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato (128):** A ácido 4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico **6** (69,3 mg, 0,49 mmol) en N-metilmorfolina (2 ml) a -20 °C se añadió isopropil carbonocloridato **127** (0,5 ml, 1,0 M en tolueno, 0,5 mmol) en gotas. La mezcla se agitó a -20 °C durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió después 2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amin **5** (105 mg, 0,46 mmol) N-metilmorfolina (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 20 minutos y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. Después se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente y el residuo se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **128** (32 mg, 15,9 %). EM IEN [M+H]⁺ = 435,90. RMN de ¹H y EM fueron coherentes con el producto deseado.

20 **Etapa 7 - Preparación de N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2034):** A isopropil 5-[(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]-2-(4-fluorofenil)pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato **128** (20 mg, 0,046 mmol) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido de potasio (8 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró, se colocó en agua y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron en sulfato de sodio anhidro. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto (**P-2034**) (12 mg, 74 %). EM IEN [M+H]⁺ = 350,1.

35 **Ejemplo 22: Preparación de N-[2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2108)**

Esquema 22

- 5 **Etapa 5 - Síntesis de terc-butil N-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato (131b):** A terc-butil 5-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato **129** (0,1 g, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió butil litio (1,6 M, 0,6 ml, 0,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta mezcla se añadió isopropoxi-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)borano **130** (0,1 g, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) lentamente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y después durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **131** sólido blanquecino (16 mg, 16 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 359,9.
- 10 **Etapa 6 - Síntesis de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina (132):** A terc-butil N-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamato **131** (14 mg, 0,04 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (0,5 ml, 4 M). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente y el residuo se dividió entre un disolvente apropiado (acetato de etilo o diclorometano), agua y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se recoge y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto **132** en bruto como un sólido castaño (8 mg, 67 %), que se usó para la reacción posterior sin purificación. EM (IEN) [M+H]⁺ = 259,8.
- 15 **Etapa 7 - Síntesis de 4,5-dimetil-N-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (133):** A ácido 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico **6** (1 eq.) en una cantidad apropiada de disolvente tal como dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida se añaden hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio (1 eq.) o o-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (1 eq.) y N-hidroxibenzotriazol (1 eq.), seguido de N,N-diisopropiletilamina (1 eq.) o trietilamina (1 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente de 30 minutos a varias horas. A esta mezcla se añade 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina **132** (1 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (1 eq.) o trietilamina (1 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente de una hora a 2-3 días. También puede usarse calentamiento si es necesario. La mezcla de reacción se divide entre un disolvente orgánico (incluyendo, pero sin limitación, hexanos, benceno, acetato de etilo y diclorometano) y agua. La capa orgánica se recoge y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía para producir el compuesto **133**.
- 20 **Etapa 8 - Síntesis de N-[2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2108):** A una mezcla de 4,5-dimetil-N-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida **133** (1 eq.), 4-bromo-2-ciclopropil-piridina **134** (1 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii) o *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 eq.) en una cantidad apropiada de disolvente (por ejemplo acetonitrilo o tetrahidrofurano, o dioxano) se añade una cantidad apropiada de solución de carbonato potásico acuoso (1 M). La mezcla de reacción se irradia en microondas a una temperatura que varía de 90 °C a 180 °C durante aproximadamente 10 minutos hasta 2-3 horas. La mezcla de reacción se divide entre agua y un disolvente orgánico (incluyendo, pero sin limitación, hexanos, acetato de etilo y diclorometano). La capa orgánica se recoge, se lava por salmuera y se seca en sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar el compuesto **135**.
- 30 **Etapa 9 - Síntesis de terc-butil 5-[terc-butoxicarbonil-(1-terc-butoxicarbonil-4,5-dimetil-pirazol-3-carbonil)amino]-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato (136):** En un matraz de fondo redondo se colocaron N-(2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida **59** (0,5 g, 1,31 mmol), di-terc-butildicarbonato (1,15 g, 5,25 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (0,02 g, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml). N,N-diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,59 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó por salmuera y se secó en sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano 0-10 %, 12G) para proporcionar el compuesto **136** como una espuma frágil blanca (700 mg, 78.3%). EM (IEN) [M+H]⁺ = 682,4. Los datos de RMN de ¹H y espectroscopia de masas fueron coherentes con la estructura del producto deseado.
- 35 **Etapa 10 - Síntesis de terc-butil 5-[terc-butoxicarbonil-(1-terc-butoxicarbonil-4,5-dimetil-pirazol-3-carbonil)amino]-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato (137):** A terc-butil 5-[terc-butoxicarbonil-(1-terc-butoxicarbonil-4,5-dimetil-pirazol-3-carbonil)amino]-2-yodo-pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato **136** (50 mg, 0,073 mmol) e isopropoxi-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)borano **130** (0,03 g, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) a -20 °C se añadió diisopropilamida de litio (2 M, 0,15 ml, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con ácido clorhídrico acuoso. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto **137**. EM (IEN) [M+H]⁺ = 682,5.
- 40 **Etapa 11 - Síntesis de terc-butil 3-[[2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamoil]-4,5-dimetil-pirazol-1-carboxilato (138):** A una mezcla de terc-butil 5-[terc-butoxicarbonil-(1-terc-butoxicarbonil-4,5-
- 45
- 50
- 55
- 60

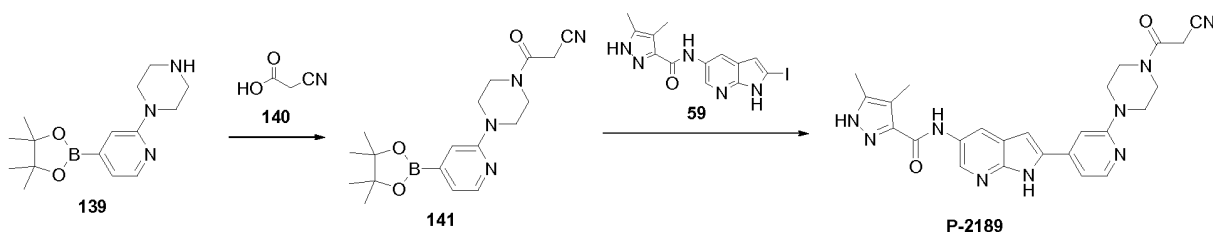
dimetil-pirazol-3-carbonil)amino]-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirrolo[2,3-b]piridina-1-carboxilato **137** (1 eq.), 4-bromo-2-ciclopropil-piridina **134** (1 eq.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii) o *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 eq.) en una cantidad apropiada de disolvente (por ejemplo acetonitrilo o tetrahydrofurano, o dioxano) se añade una cantidad apropiada de solución de carbonato potásico acuoso (1 M). La mezcla de reacción se irradia en microondas a una temperatura que varía de 90 a 180 °C durante 10 minutos hasta 2-3 horas. La mezcla de reacción se divide entre agua y un disolvente orgánico (acetato de etilo o diclorometano). La capa orgánica se recoge, se lava con salmuera y se seca en sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía para proporcionar el compuesto **138**.

Etapa 12 - Síntesis de N-[2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2108): A *tert*-butil 3-[[2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]carbamoil]-4,5-dimetil-pirazol-1-carboxilato **138** (1 eq.) en una cantidad apropiada de tetrahydrofurano se añade ácido clorhídrico (1 a 10 eq.). La mezcla de reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente y el residuo se divide entre un disolvente apropiado (acetato de etilo o diclorometano), agua y bicarbonato sódico saturado. La capa orgánica se recoge, se lava con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía para proporcionar el compuesto **135**.

Los compuestos ejemplares N-(2-(2-(ciclopropilamino)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2204); N-(2-(3-cloro-2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2205); N-(2-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2206); N-(2-(2-(1-(ciclopropanocarboxamido)piperidin-4-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2207); 4,5-dimetil-N-(2-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2208); 4,5-dimetil-N-(2-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2209); 4,5-dimetil-N-(2-(2-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2210); 4,5-dimetil-N-(2-(2-(piperidin-4-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2211); N-(2-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2212); y N-(2-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2213) pueden prepararse de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Ejemplo 22 y el Esquema 22.

Ejemplo 23: Preparación de 4,5-dimetil-N-[2-[2-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2189)

Esquema 23



Etapa 1 - Síntesis de 3-oxo-3-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]propanonitrilo (**141**): A ácido 2-cianoacético **140** (0,1 g, 1,18 mmol) en tetrahydrofurano (3 ml) se añadió O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (0,48 ml, 1,32 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,4 ml, 2,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazina **139** (0,2 g, 0,69 mmol) en tetrahydrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto **141** en bruto (0,35 g), que se usó para la reacción posterior sin purificación.

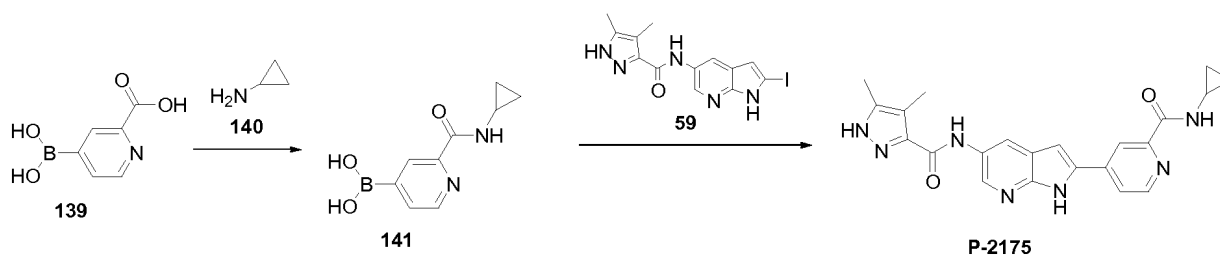
Etapa 2 - Síntesis de 4,5-dimetil-N-[2-[2-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2189): A N-(2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida **59** (0,1 g, 0,26 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió 3-oxo-3-[4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]propanonitrilo **141** (0,2 g, en bruto), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii) (15 mg, 0,019 mmol) y carbonato potásico acuoso (1 ml, 1 M). La mezcla de reacción se irradia en microondas a 130 °C durante 30 minutos. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por HPLC preparatoria para proporcionar el compuesto (P-2189) como un sólido amarillo (35 mg, 25 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 484,30. Los datos de RMN de ¹H y espectroscopia de masas fueron coherentes con el producto deseado.

Los compuestos ejemplares 3,4-dimetil-N-[2-[2-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-

pirazol-5-carboxamida (P-2186) y N-[2-[2-[4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]-4-piridil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida (P-2187) se prepararon de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Ejemplo 23 y el Esquema 23. Los datos de RMN de ^1H y espectroscopia de masas fueron coherentes con las estructuras de los compuestos. Los compuestos N-(2-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2214) y 4,5-dimetil-N-(2-(2-(4-(3-metilbut-2-enoil)piperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2215) también pueden prepararse mediante las vías sintéticas perfiladas en el Ejemplo 23 y el Esquema 23.

Ejemplo 24: Preparación de N-ciclopropil-4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]piridina-2-carboxamida (P-2175)

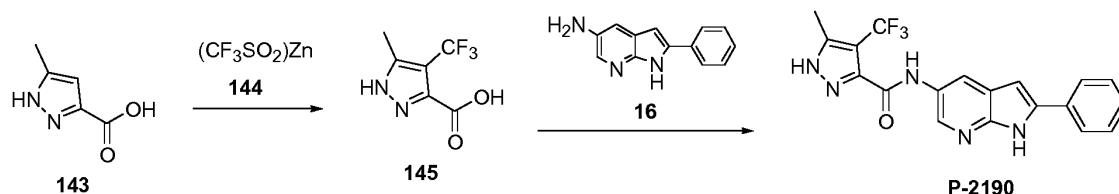
Esquema 24



Etap 1 - Preparación de ácido [2-(ciclopropilcarbamoil)-4-piridil]borónico (141): A un matraz de fondo redondo se añadieron ácido 4-boronopiridina-2-carboxílico **139** (120 mg, 0,72 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,28 g, 1,44 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,19 g, 1,44 mmol) en dimetilacetamida (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y después se añadió ciclopropanamina (0,06 ml, 1,44 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó por salmuera y se secó en sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto **141** (60 mg, 40,5%). El compuesto se usó para la reacción posterior sin purificación.

Etap 2 - Preparación de N-ciclopropil-4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]piridina-2-carboxamida (P-2175): En un vaso de microondas se colocaron N-(2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida **59** (60 mg, 0,16 mmol), ácido [2-(ciclopropilcarbamoil)-4-piridil]borónico **141** (0,06 g, 0,31 mmol) [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,01 g, 0,01 mmol) y 1,4 dioxano (3 ml). A la mezcla se añadió adicionalmente solución de carbonato potásico acuoso (0,47 ml, 1 M) y la reacción se irradió en microondas a 130 °C durante 30 minutos. Se añadieron equivalencias adicionales de ácido [2-(ciclopropilcarbamoil)-4-piridil]borónico, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), y solución de carbonato potásico acuoso (0,47 ml, 1 M) y la mezcla de reacción se irradió en microondas a 135 °C durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó por salmuera y se secó en sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se trituró con metanol para proporcionar el compuesto (**P-2175**) como un sólido blanco (5,5 mg, 8,4 %). EM (IEN) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415,85$. Los datos de RMN de ^1H y de espectroscopia de masas fueron coherentes con la estructura del compuesto.

Los compuestos ejemplares 4,5-dimetil-N-(2-(2-(morfolina-4-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2216); 4,5-dimetil-N-(2-(2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2217); 4,5-dimetil-N-(2-(2-(pirrolidina-1-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2218); 4,5-dimetil-N-(2-(2-(tiomorfolina-4-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2219); 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)picolinamida (P-2220); 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-metoxietil)picolinamida (P-2221); 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-metoxipicolinamida (P-2222); 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilpicolinamida (P-2223); 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilpicolinamida (P-2224); 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-morfolinoetil)picolinamida (P-2225); 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)picolinamida (P-2226); N-(2-cianoetil)-4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)picolinamida (P-2227); 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-isobutilpicolinamida (P-2228); 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-isopropilpicolinamida (P-2229); y 4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N,N-dietilpicolinamida (P-2230) pueden prepararse de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Ejemplo 24 y el Esquema 24.

Ejemplo 25: Preparación de 5-metil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2190)**Esquema 25**

5 **Etapa 1 - Preparación de ácido 5-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (145):** A una mezcla de bis(trifluorometilsulfonyl)zinc (0,15 g, 0,45 mmol) y ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico **143** (0,05 g, 0,4 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió agua (0,5 ml), seguido de terc-butil hidroperóxido (0,3 ml, solución al 70 % en agua, 2 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante dos horas y después durante una noche. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante tres días. La mezcla de
10 reacción se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purificó por HPLC preparatoria para proporcionar el compuesto **145** como un sólido blanco (5 mg, 6,5 %). EM (IEN) [M+H]⁺ = 194,70. Los datos de RMN de ¹H y de espectroscopia de masas fueron coherentes con la estructura del compuesto.

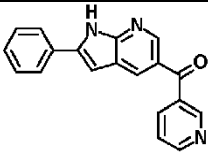
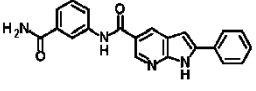
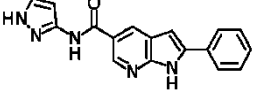
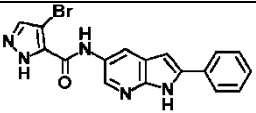
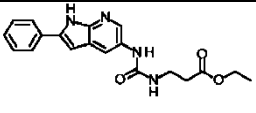
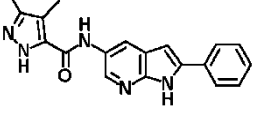
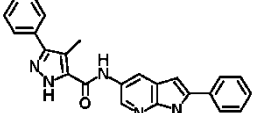
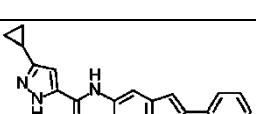
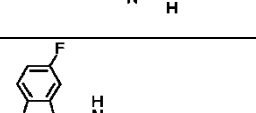
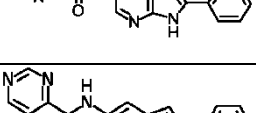
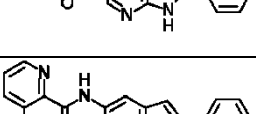
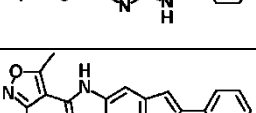
15 **Etapa 2 - Preparación de ácido 5-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (P-2190):** A ácido 5-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1 eq.) **145** en una cantidad apropiada de disolvente tal como dimetilacetamida, tetrahydrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida se añaden hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfonio (1 eq.) o o-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (1 eq.) y N-hidroxibenzotriazol (1 eq.), seguido de N,N-diisopropiletilamina (1 eq.) o trietilamina (1 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente de 30 minutos a varias horas. A esta mezcla se añade clorhidrato de 2-(4-fenil)-1H-pirrolo[2,3-
20 b]piridin-5-amina **16** (1 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (1 eq.) o trietilamina (1 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente de una hora a 2-3 días. Puede usarse calentamiento si es necesario. La mezcla de reacción se divide entre un disolvente orgánico (acetato de etilo, diclorometano, etc.) y agua. La capa orgánica se recoge y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la retirada del agente de secado y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía y/o HPLC preparatoria para proporcionar el compuesto **P-2190**.

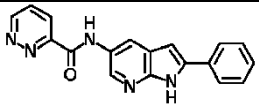
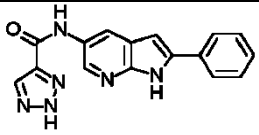
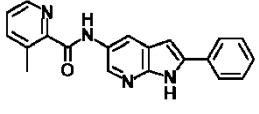
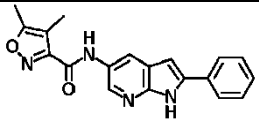
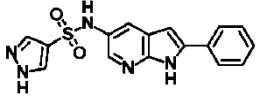
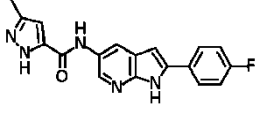
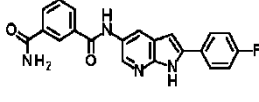
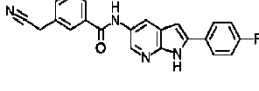
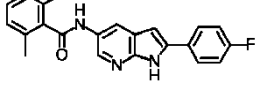
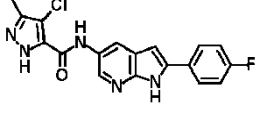
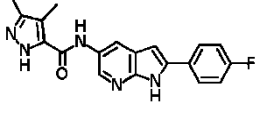
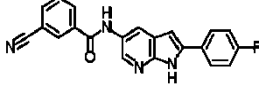
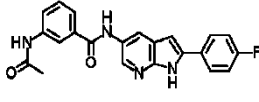
25 Los compuestos ejemplares 4-metil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2231); 4-cloro-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2232); 5-cloro-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2233); 5-(difluorometil)-4-metil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2234); 4-(difluorometil)-5-metil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2235); 5-cloro-4-(difluorometil)-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-
30 b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2236); y 4-cloro-5-(difluorometil)-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (P-2237) pueden prepararse de acuerdo con los protocolos sintéticos expuestos en el Ejemplo 25 y el Esquema 25.

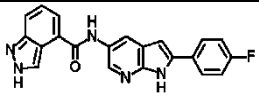
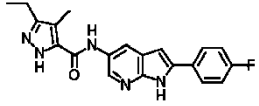
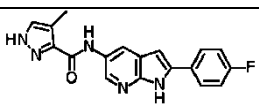
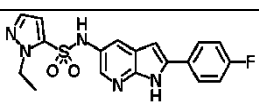
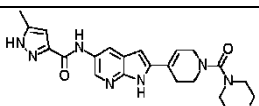
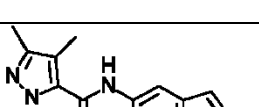
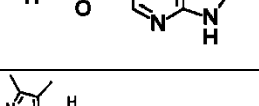
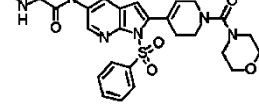
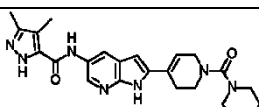
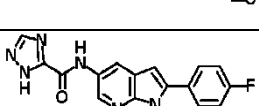
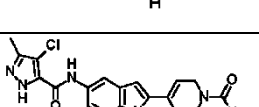
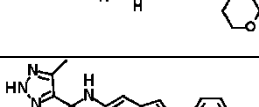
Los compuestos enumerados en la Tabla 1 a continuación, por ejemplo, compuestos P-2001 a P-2189 se prepararon de acuerdo con los protocolos expuestos en los Ejemplos 1 a 25 y los Esquemas 1 a 25. Los datos de
35 RMN de ¹H y de espectroscopia de masas fueron coherentes con las estructuras de los compuestos.

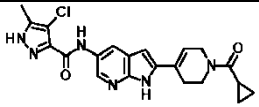
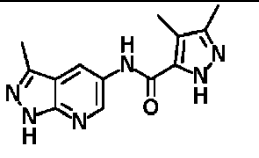
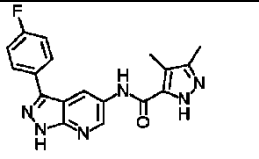
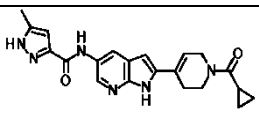
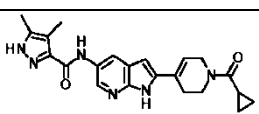
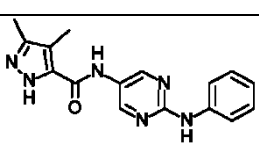
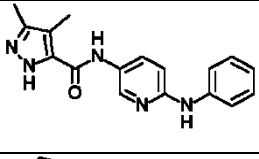
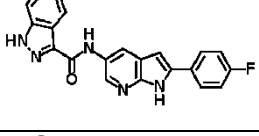
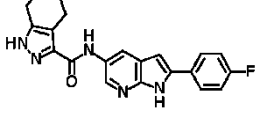
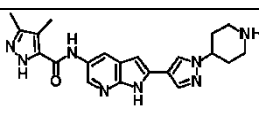
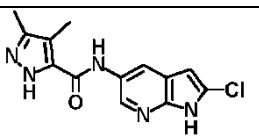
Tabla 1

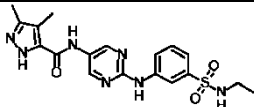
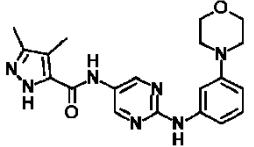
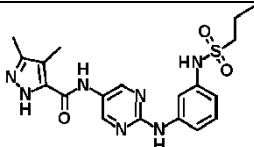
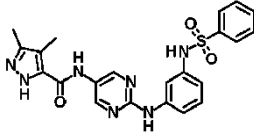
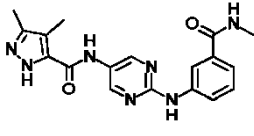
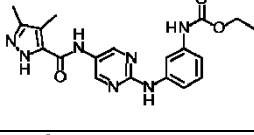
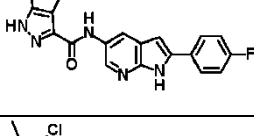
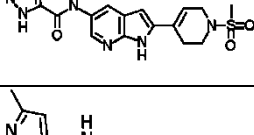
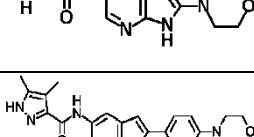
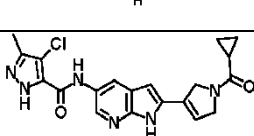

N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2001 (Referencia)		(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-(3-piridil)metanol	301,8

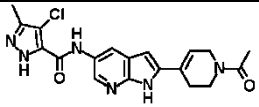
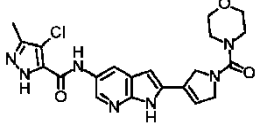
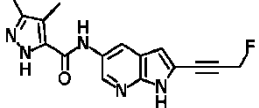
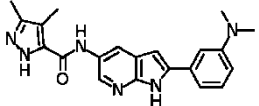
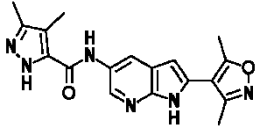
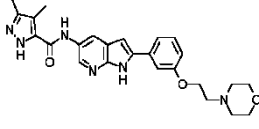
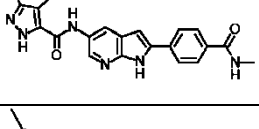
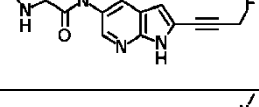
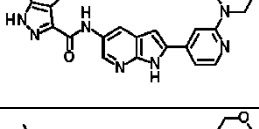
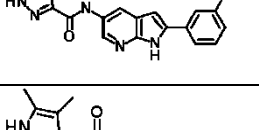
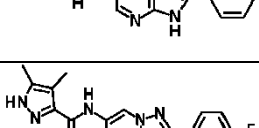
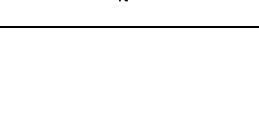
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2002 (Referencia)		(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-(3 -piridil)metanona	299,8
P-2003 (Referencia)		N-(3-carbamoilfenilo)-2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida	355,1
P-2004 (Referencia)		2-fenil-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida	304,1
P-2005		4-bromo-N-(2-fenil-1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	384,0
P-2006 (Referencia)		etil 3-[(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)carbamoilamino]propanoato	352,8
P-2007		3,4-dimetil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	332,2
P-2008		4-metil-3-fenil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	394,2
P-2009		3-ciclopropil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	344,1
P-2010		5-fluoro-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida	372,1
P-2011 (Referencia)		N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)pirimidina-4-carboxamida	316,1
P-2012 (Referencia)		3-fluoro-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridina-2-carboxamida	333,1
P-2013 (Referencia)		3,5-dimetil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)isoxazol-4-carboxamida	333,1

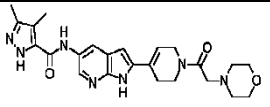
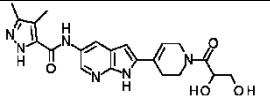
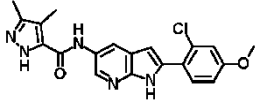
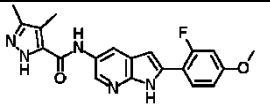
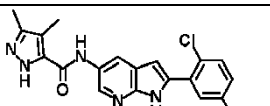
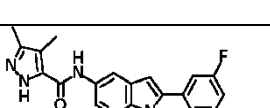
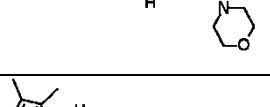
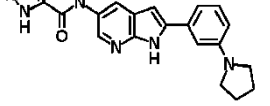
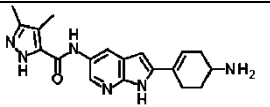
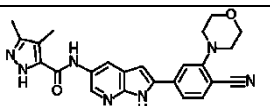
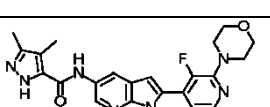
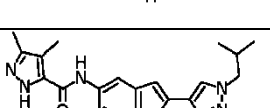
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2014 (Referencia)		N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridazina-3-carboxamida	316,1
P-2015 (Referencia)		N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2H-triazol-4-carboxamida	305,1
P-2016 (Referencia)		3-metil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)piridina-2-carboxamida	329,1
P-2017 (Referencia)		4,5-dimetil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)isoxazol-3-carboxamida	333,3
P-2018 (Referencia)		N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-4-sulfonamida	340,1
P-2019		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	335,8
P-2020 (Referencia)		N3-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benceno-1,3-dicarboxamida	375,2
P-2021 (Referencia)		3-(cianometil)-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzamida	371,1
P-2022 (Referencia)		2-cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-6-metil-benzamida	380,1
P-2023		4-cloro-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	369,75
P-2024		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	350,1
P-2025 (Referencia)		3-ciano-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzamida	357,1
P-2026 (Referencia)		3-acetamido-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]benzamida	389,0

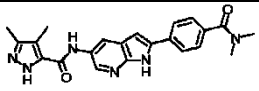
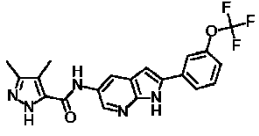
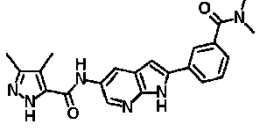
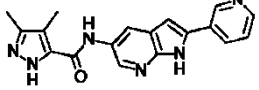
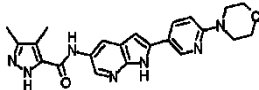
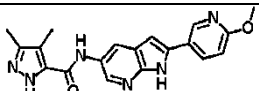
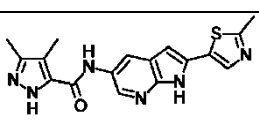
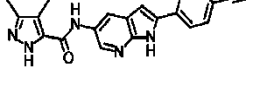
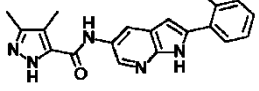
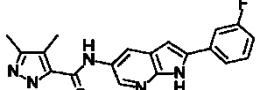
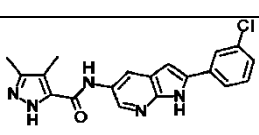
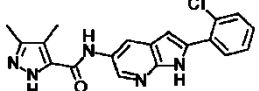
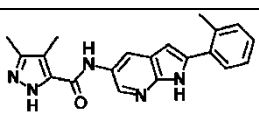
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2027 (Referencia)		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-2H-indazol-4-carboxamida	370,1
P-2028		3-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	364,25
P-2029		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	336,2
P-2030 (Referencia)		2-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]pirazol-3-sulfonamida	386,05
P-2031		5-metil-N-[2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	435,9
P-2032 (Referencia)		3,4-dimetil-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	256,1
P-2033 (Referencia)		N-[1-(bencenosulfonil)-2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	589,95
P-2034		3,4-dimetil-N-[2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	449,95
P-2035 (Referencia)		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida	322,95
P-2036		4-cloro-3-metil-N-[2-[1-(morfolina-4-carbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	470
P-2037 (Referencia)		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-5-metil-2H-triazol-4-carboxamida	337,2
P-2038		N-[2-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	349,9

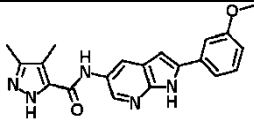
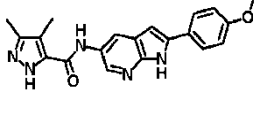
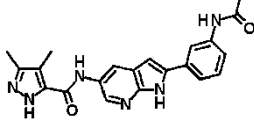
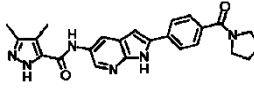
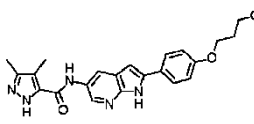
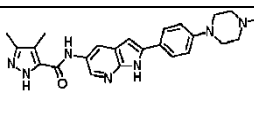
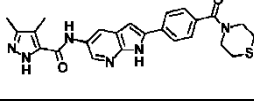
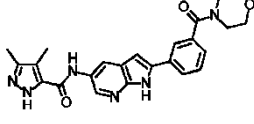
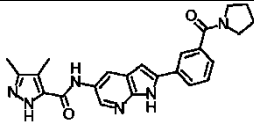
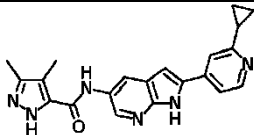
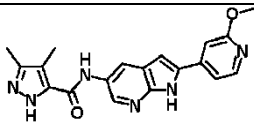
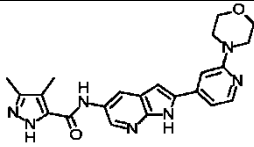
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2039		4-cloro-N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	424,9
P-2040 (Referencia)		3,4-dimetil-N-(3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	271,2
P-2041 (Referencia)		N-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	351,3
P-2042		N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxamida	390,9
P-2043		N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	404,9
P-2044 (Referencia)		N-(2-anilino-pirimidin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	309,1
P-2045 (Referencia)		N-(6-anilino-3-piridil)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	308,5
P-2046		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-indazol-3-carboxamida	372,35
P-2047		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-carboxamida	376,45
P-2048		3,4-dimetil-N-[2-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	405,2
P-2049		N-(2-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	289,95

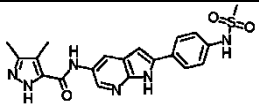
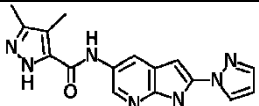
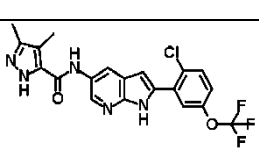
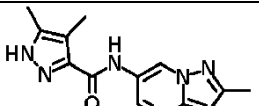
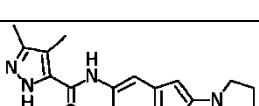
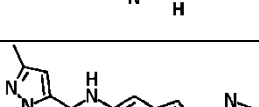
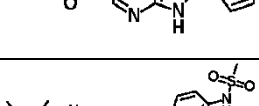
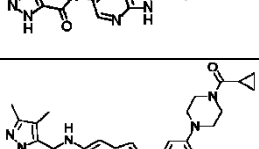
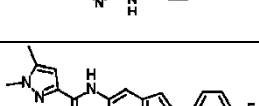
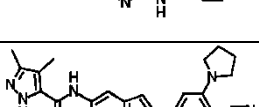
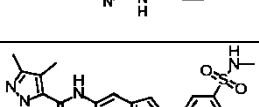
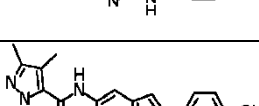
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2050 (Referencia)		N-[2-[3-(etilsulfamoil)anilino]pirimidin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	415,9
P-2051 (Referencia)		3,4-dimetil-N-[2-(3-morfolinoanilino)pirimidin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	394,5
P-2052 (Referencia)		3,4-dimetil-N-[2-[3-(propilsulfonilamino)anilino]pirimidin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	430,4
P-2053 (Referencia)		N-[2-[3-(bencenosulfonamido)anilino]pirimidin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	464,3
P-2054 (Referencia)		3,4-dimetil-N-[2-[3-(metilcarbamoil)anilino]pirimidin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	365,9
P-2055 (Referencia)		etilN-[3-[[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]pirimidin-2-il]amino]fenil]carbamato	396,4
P-2056		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxamida	361,9
P-2057		4-cloro-3-metil-N-[2-(1-metilsulfonil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	434,9
P-2058		3-metil-N-(2-morfolino-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	327,3
P-2059		4,5-dimetil-N-[2-(4-morfolinofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	417,2
P-2060		4-cloro-N-[2-[1-(ciclopropanocarbonil)-2,5-dihidropirrol-3-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	412,0

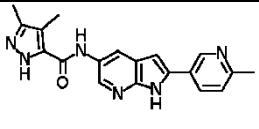
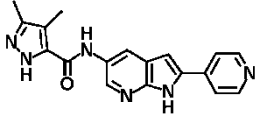
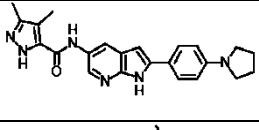
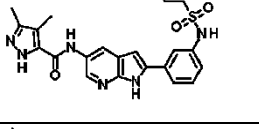
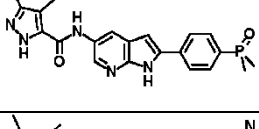
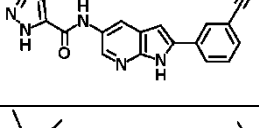
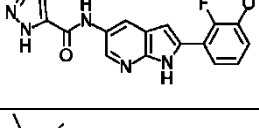
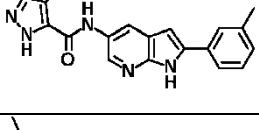
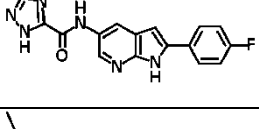
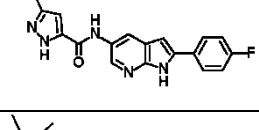
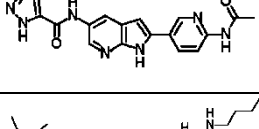
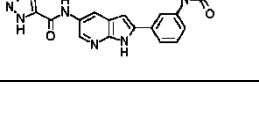
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2061		N-[2-(1-acetil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-4-cloro-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	398,9
P-2062		4-cloro-3-metil-N-[2-[1-(morfolina-4-carbonil)-2,5-dihidropirrol-3-il]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	456,0
P-2063		N-[2-(3-fluoroprop-1-inil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	312,25
P-2064		N-[2-[3-(dimetilamino)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	374,95
P-2065		N-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	351,5
P-2066		3,4-dimetil-N-[2-[3-(2-morfolinoetoxi)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	461,1
P-2067		3,4-dimetil-N-[2-[4-(metilcarbamoil)fenil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	388,9
P-2068		N-[2-(3-fluoroprop-1-inil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	298
P-2069		4,5-dimetil-N-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-piridil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	431,3
P-2070		4,5-dimetil-N-[2-(3-morfolinofenil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	417,25
P-2071 (Referencia)		N-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-2-fenil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-5-carboxamida	331,9
P-2072 (Referencia)		N-[2-(4-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il]-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	352,0

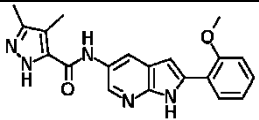
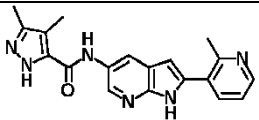
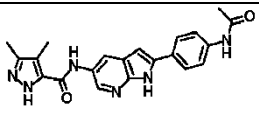
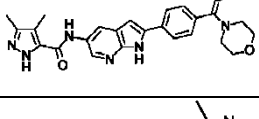
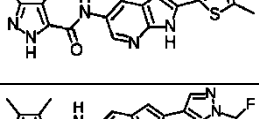
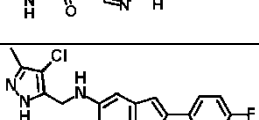
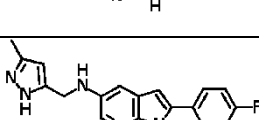
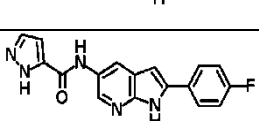
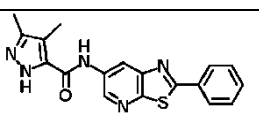
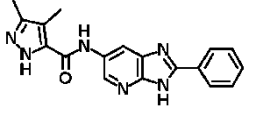
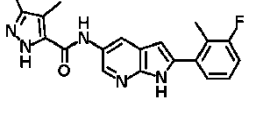
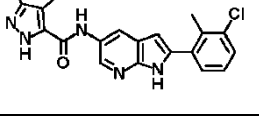

N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2073		3,4-dimetil-N-[2-[1-(2-morfolinoacetil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	464,6
P-2074		N-[2-[1-(2,3-dihidroxiopropanoil)-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	425,2
P-2075		N-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	396,2
P-2076		N-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	380,3
P-2077		N-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	395,9
P-2078		N-[2-(3-fluoro-5-morfolino-fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	435,3
P-2079		3,4-dimetil-N-[2-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	401,4
P-2080		N-[2-(4-aminociclohexen-1-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	351,3
P-2081		N-[2-(4-ciano-3-morfolino-fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	442,2
P-2082		N-[2-(3-fluoro-2-morfolino-4-piridil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	435,9
P-2083		N-[2-(1-isobutilpirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	378,4
P-2084		N-[2-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	350,3

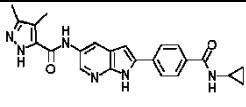
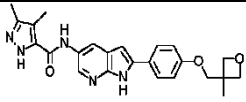
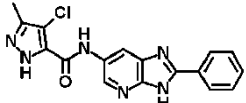
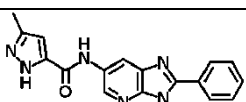
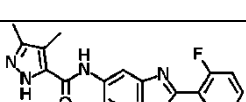
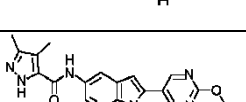
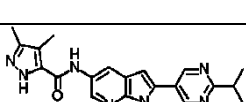
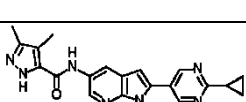
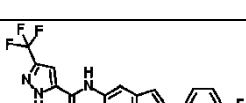
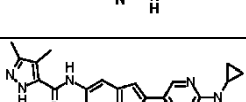
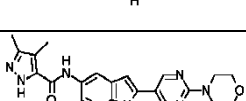
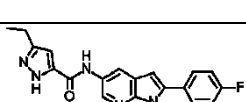
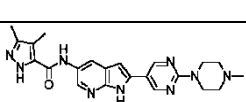
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2085		N-[2-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	403,3
P-2086		3,4-dimetil-N-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	416,2
P-2087		N-[2-[3-(dimetilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	403,3
P-2088		3,4-dimetil-N-[2-(3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	333,3
P-2089		3,4-dimetil-N-[2-(6-morfolino-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	418,3
P-2090		N-[2-(6-metoxi-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	363,3
P-2091		3,4-dimetil-N-[2-(2-metiltiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	353,1
P-2092		N-[2-(4-cianofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	357,3
P-2093		N-[2-(2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	350,1
P-2094		N-[2-(3-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	350,4
P-2095		N-[2-(3-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	366,3
P-2096		N-[2-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	366,0
P-2097		3,4-dimetil-N-[2-(o-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	346,2

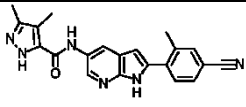
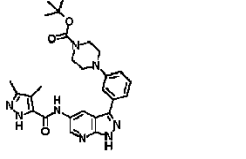
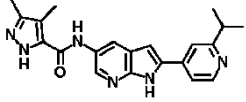
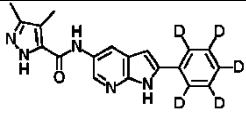
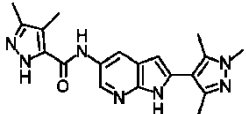
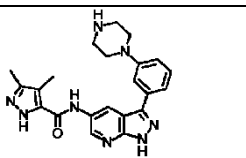
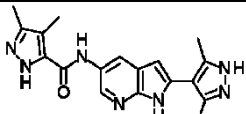
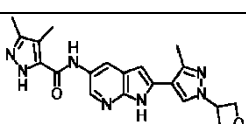
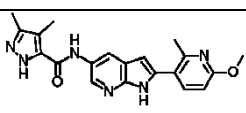
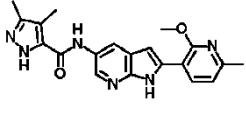
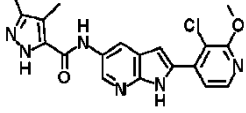
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2098		N-[2-(3-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	362,4
P-2099		N-[2-(4-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	362,4
P-2100		N-[2-(3-acetamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	389,4
P-2101		3,4-dimetil-N-[2-[4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	429,4
P-2102		N-[2-[4-(3-metoxipropoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	420,4
P-2104		3,4-dimetil-N-[2-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	430,6
P-2105		3,4-dimetil-N-[2-[4-(tiomorfolina-4-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	461,2
P-2106		3,4-dimetil-N-[2-[3-(morfolina-4-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	445,3
P-2107		3,4-dimetil-N-[2-[3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	429,4
P-2108		N-[2-(2-ciclopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	373,2
P-2109		N-[2-(2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	363,3
P-2110		3,4-dimetil-N-[2-(2-morfolino-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	418,3

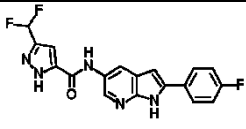
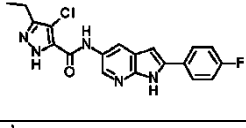
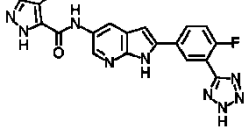
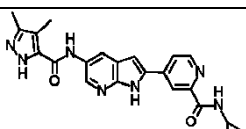
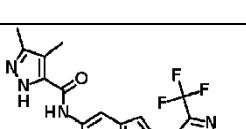
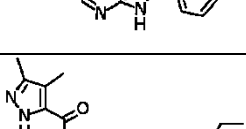
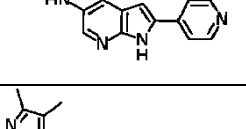
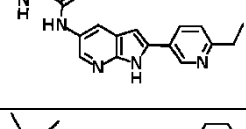
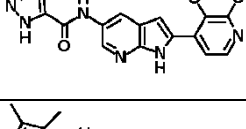
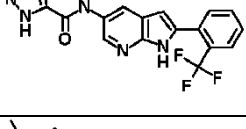
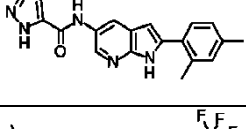
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2111		N-[2-[4-(metanosulfonamido)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	425,2
P-2112		3,4-dimetil-N-(2-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	322,3
P-2113		N-[2-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	450,2
P-2114 (Referencia)		4,5-dimetil-N-(2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	271,0
P-2115		3,4-dimetil-N-(2-pirrolidin-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	325,2
P-2116		3-metil-N-(2-pirazol-1-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	308,1
P-2117		N-[2-[4-(metanosulfonamido)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	425,2
P-2118		N-[2-[3-[4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	484,4
P-2119 (Referencia)		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1,5-dimetil-pirazol-3-carboxamida	350,4
P-2120		N-[2-(4-ciano-3-pirrolidin-1-il-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	426,0
P-2121		3,4-dimetil-N-[2-[3-(metilsulfamoi)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	425,2
P-2122		N-[2-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	366,1

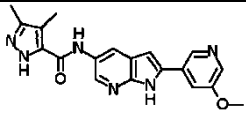
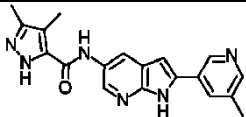
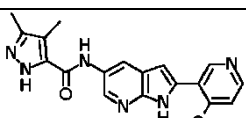
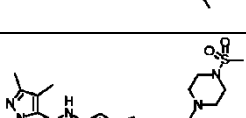
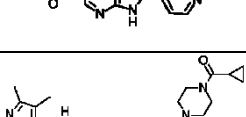
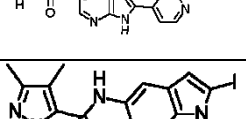
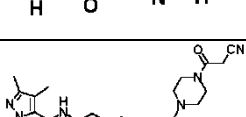
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2123		3,4-dimetil-N-[2-(6-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	347,2
P-2124		3,4-dimetil-N-[2-(4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	333,2
P-2125		3,4-dimetil-N-[2-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	401,2
P-2126		3,4-dimetil-N-[2-[3-(propilsulfonilamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	453,3
P-2127 (Referencia)		N-[2-(4-dimetilfosforilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	408,3
P-2128		N-[2-(3-cianofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	357,2
P-2129		N-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	380,4
P-2130		3,4-dimetil-N-[2-(m-tolil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	346,2
P-2131 (Referencia)		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida	335
P-2132		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida	364,15
P-2133		N-[2-(6-acetamido-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	390,2
P-2134		N-[2-[3-(butilcarbamoilamino)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	446,3

N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2135		N-[2-(2-metoxifenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	362,2
P-2136		3,4-dimetil-N-[2-(2-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	347,15
P-2137		N-[2-(4-acetamidofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	389,4
P-2138		3,4-dimetil-N-[2-[4-(morfolina-4-carbonil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	445,3
P-2139		N-[2-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	367,2
P-2140		N-[2-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	372
P-2141 (Referencia)		N-[(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-5-il)metil]-2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina	356
P-2142 (Referencia)		2-(4-fluorofenil)-N-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-amina	322
P-2143		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	322,1
P-2144 (Referencia)		3,4-dimetil-N-(2-feniltiazolo[5,4-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	349,9
P-2145 (Referencia)		3,4-dimetil-N-(2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	333,1
P-2146		N-[2-(3-fluoro-2-metil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	364,2
P-2147		N-[2-(3-cloro-2-metil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	380,2

N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2148		N-[2-[4-(ciclopropilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	415,3
P-2149		3,4-dimetil-N-[2-[4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	432,3
P-2150 (Referencia)		4-cloro-3-metil-N-(2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	353,0
P-2151 (Referencia)		3-metil-N-(2-fenil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	319,1
P-2152 (Referencia)		N-[2-(2-fluorofenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	351,1
P-2153		N-[2-(2-etoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	378,2
P-2154		N-[2-(2-isopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	376,2
P-2155		N-[2-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	374,1
P-2156		N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida	390,0
P-2157		N-[2-[2-(ciclopropilamino)pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	389,3
P-2158		3,4-dimetil-N-[2-(2-morfolinopirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	419,3
P-2159		3-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	350,2
P-2160		3,4-dimetil-N-[2-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	432,3

N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2161		N-[2-(4-ciano-2-metil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	371,0
P-2162 (Referencia)		terc-butil4-[3-[5-((3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]fenil]piperazina-1-carboxilato	517,4
P-2163		N-[2-(2-isopropil-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	374,9
P-2164		3,4-dimetil-N-[2-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	336,9
P-2165		3,4-dimetil-N-[2-(1,3,5-trimetilpirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	364,2
P-2166 (Referencia)		3,4-dimetil-N-[3-(3-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	417,2
P-2167		N-[2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	350,2
P-2168		3,4-dimetil-N-[2-[3-metil-1-(oxetan-3-il)pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	392,2
P-2169		N-[2-(6-metoxi-2-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	377,1
P-2170		N-[2-(2-metoxi-6-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	375,3
P-2171		N-[2-(3-cloro-2-metoxi-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	396,9

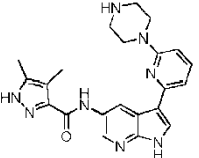
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2172		3-(difluorometil)-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	372,1
P-2173		4-cloro-3-etil-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	383,8
P-2174		N-[2-[4-fluoro-3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	417,8
P-2175		N-ciclopropil-4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il]piridina-2-carboxamida	415,9
P-2176		3,4-dimetil-N-[2-[2-(trifluorometil)-3-piridil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	401,2
P-2177		N-[2-(2-etil-4-piridil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	361,2
P-2178		N-[2-(6-etil-3-piridil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	361,2
P-2179		N-[2-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	391,3
P-2180		3,4-dimetil-N-[2-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	400,3
P-2181		N-[2-(2,4-dimetilfenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	360,3
P-2182		3,4-dimetil-N-[2-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	416,2

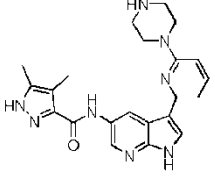
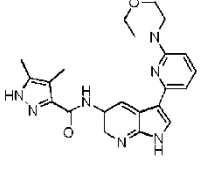
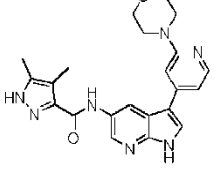
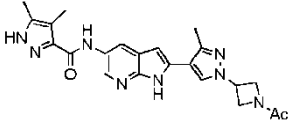
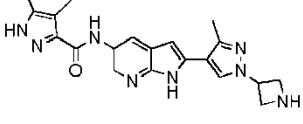
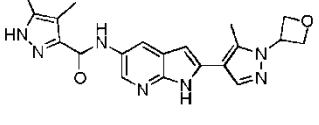
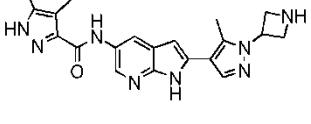
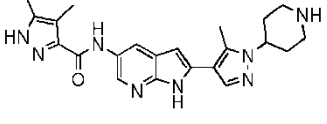
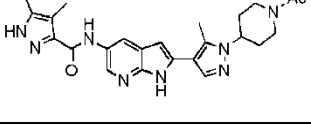
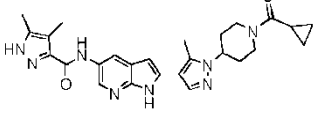
N.º	Compuesto	Nombre	EM(IEN) [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻ observado
P-2183		N-[2-(5-metoxi-3-piridil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	363,3
P-2184		3,4-dimetil-N-[2-(5-metil-3-piridil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	347,1
P-2185		N-[2-(4-metoxi-3-piridil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	363,3
P-2186		3,4-dimetil-N-[2-[2-(4-metilsulfonilpiperazin-1-il)-4-piridil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	494,9
P-2187		N-[2-[2-[4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il]-4-piridil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	485,0
P-2188		N-(2-yodo-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	381,9
P-2189		N-[2-[2-[4-(2-cianoacetil)piperazin-1-il]-4-piridil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	484,3
* EM (IEN) [M ⁻] observado.			

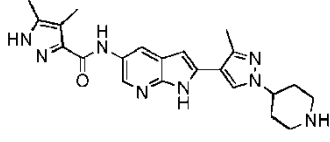
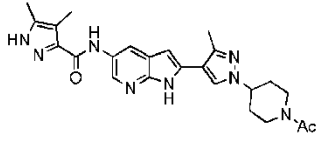
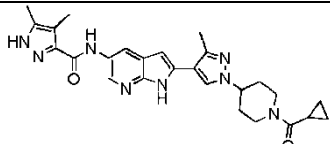
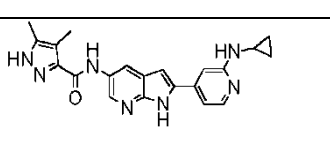
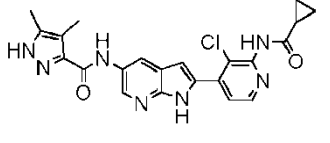
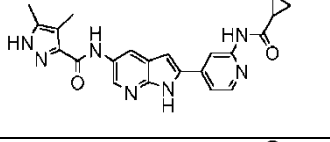
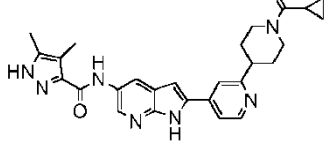
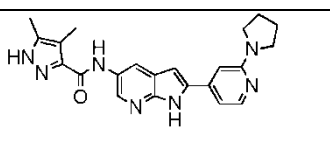
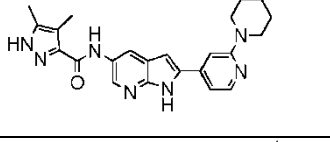
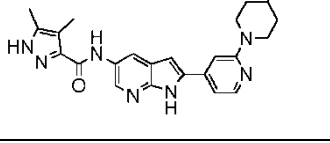
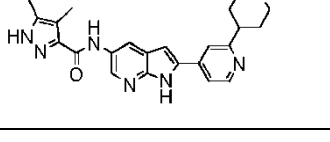
Los compuestos ejemplares de la presente divulgación como se exponen en la Tabla 2, por ejemplo, compuestos P-2190 a P-2273 se prepararon de acuerdo con los protocolos expuestos en los Ejemplos 1 a 25 y los Esquemas 1 a 25. Los datos de RMN de ¹H y de espectroscopia de masas fueron coherentes con las estructuras de los compuestos.

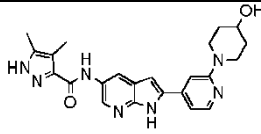
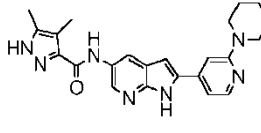
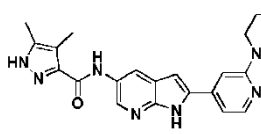
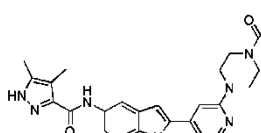
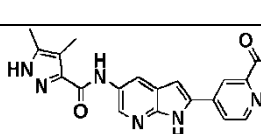
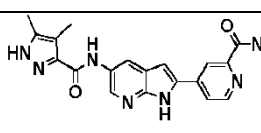
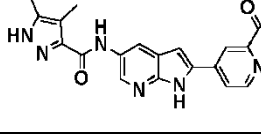
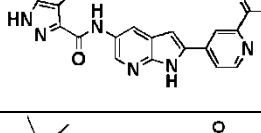
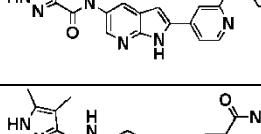
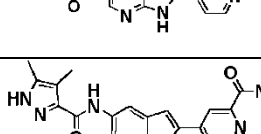
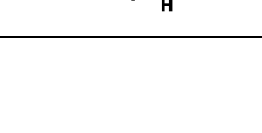
5

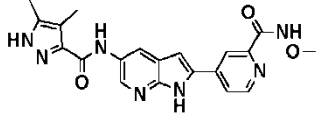
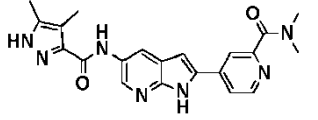
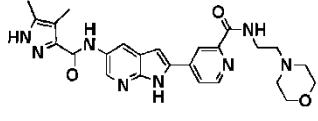
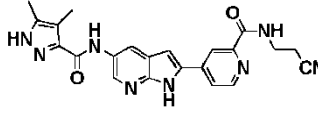
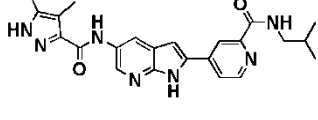
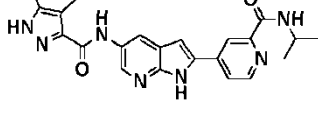
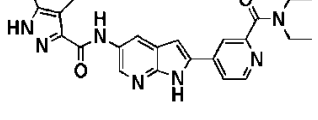
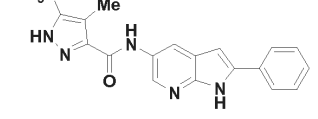
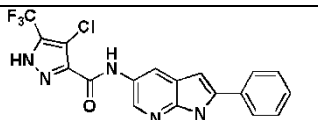
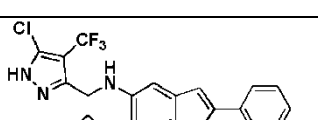
Tabla 2

N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2190		4,5-dimetil-N-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	

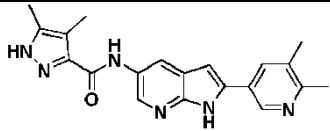
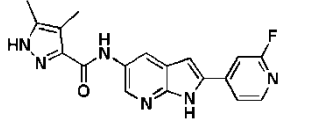
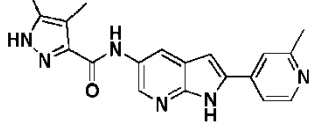
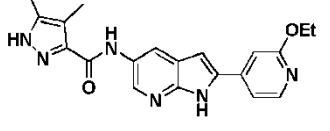
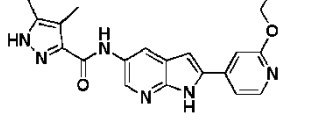
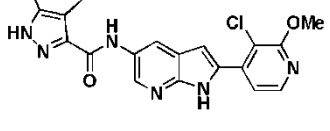
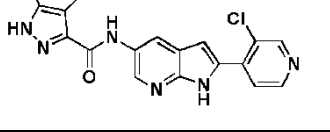
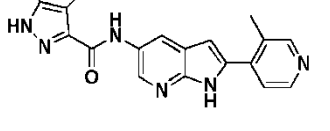
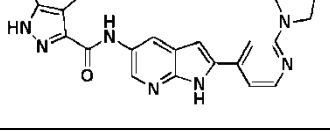
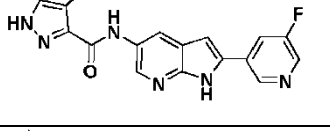
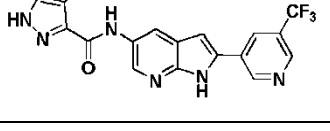
N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2191		4,5-dimetil-N-(3-(6-(piperazin-1-il)piridin-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2192		4,5-dimetil-N-(3-(6-morfolinopiridin-2-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2193		4,5-dimetil-N-(3-(2-morfolinopiridin-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2194		N-(2-(1-(1-acetilazetidín-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2195		N-(2-(1-(azetidín-3-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2196		4,5-dimetil-N-(2-(5-metil-1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2197		N-(2-(1-(azetidín-3-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2198		4,5-dimetil-N-(2-(5-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2199		N-(2-(1-(1-acetilpiperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2200		N-(2-(1-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	

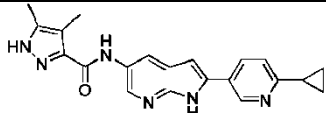
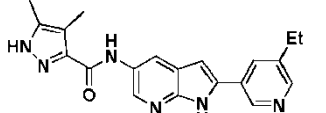
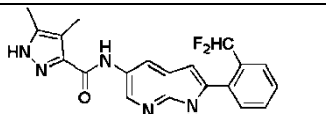
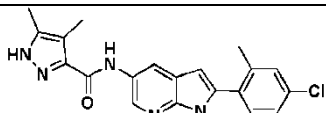
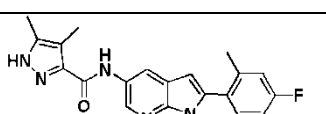
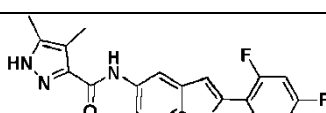
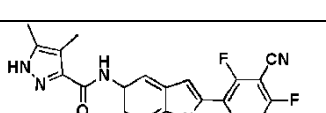
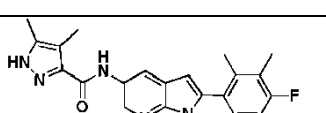
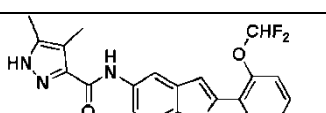
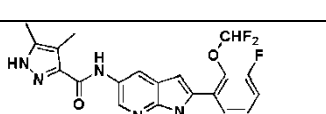
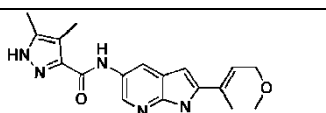
N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2201		4,5-dimetil-N-(2-(3-metil-1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2202		N-(2-(1-(1-acetilpiperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2203		N-(2-(1-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2204		N-(2-(2-(ciclopropilamino)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2205		N-(2-(3-cloro-2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2206		N-(2-(2-(ciclopropanocarboxamido)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2207		N-(2-(2-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2208		4,5-dimetil-N-(2-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2209		4,5-dimetil-N-(2-(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2210		4,5-dimetil-N-(2-(2-(4-metilpiperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2211		4,5-dimetil-N-(2-(2-(piperidin-4-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	

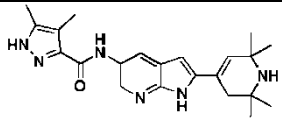
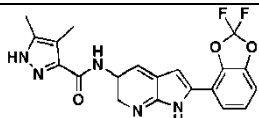
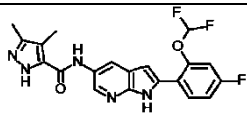
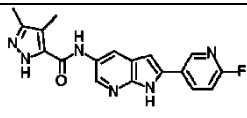
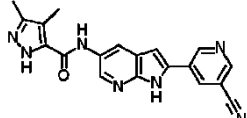
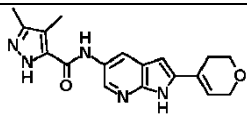
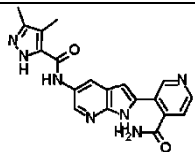
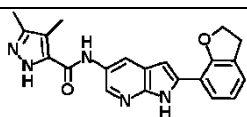
N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2212		N-(2-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2213		N-(2-(2-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2214		N-(2-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2215		4,5-dimetil-N-(2-(2-(4-(3-metilbut-2-enil)piperazin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2216		4,5-dimetil-N-(2-(2-(morfolina-4-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2217		4,5-dimetil-N-(2-(2-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2218		4,5-dimetil-N-(2-(2-(pirrolidina-1-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2219		4,5-dimetil-N-(2-(2-(tiomorfolina-4-carbonil)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2220		4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-metoxietil)picolinamida	
P-2221		4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)picolinamida	
P-2222		4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-metoxietil)picolinamida	

N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2223		4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-metoxipicolinamida	
P-2224		4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N,N-dimetilpicolinamida	
P-2225		4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-morfolinoetil)picolinamida	
P-2226		4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)picolinamida	
P-2227		N-(2-cianoetil)-4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)picolinamida	
P-2228		4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-isobutilpicolinamida	
P-2229		4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N-isopropilpicolinamida	
P-2230		4-(5-(4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-N,N-dietilpicolinamida	
P-2231		4-metil-N-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2232		4-cloro-N-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2233		5-cloro-N-(2-fenil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamida	

N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2234		5-(difluorometil)-4-metil-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2235		4-(difluorometil)-5-metil-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2236		5-cloro-4-(difluorometil)-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2237		4-cloro-5-(difluorometil)-N-(2-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2238		N-(2-(2-metoxipiridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	363,3
P-2239		N-(2-(2-etoxipiridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	377,1
P-2240		N-(2-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	399,1
P-2241		4,5-dimetil-N-(2-(2-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2242		N-(2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	393,4
P-2243		N-(2-(5-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	373,2

N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2244		N-(2-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2245		N-(2-(2-fluoropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	393,4
P-2246		4,5-dimetil-N-(2-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	347,1
P-2247		N-(2-(2-etoxipiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	377,1
P-2248		N-(2-(2-isopropoxipiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	391,3
P-2249		N-(2-(3-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2250		N-(2-(3-cloropiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2251		4,5-dimetil-N-(2-(3-metilpiridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	347,1
P-2252		4,5-dimetil-N-(2-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	402,1
P-2253		N-(2-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	351,3
P-2254		4,5-dimetil-N-(2-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	401,2

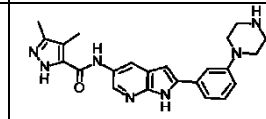
N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2255		N-(2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	373,2
P-2256		N-(2-(5-etilpiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	361,2
P-2257		N-(2-(2-(difluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2258		N-(2-(4-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2259		N-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	364,2
P-2260		N-(2-(2,4-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	368,1
P-2261		N-(2-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2262		N-(2-(4-fluoro-2,3-dimetilfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2263		N-(2-(2-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	398,2
P-2264		N-(2-(2-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2265		N-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	

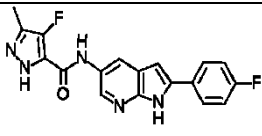
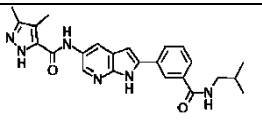
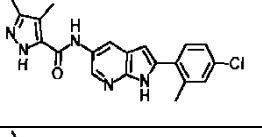
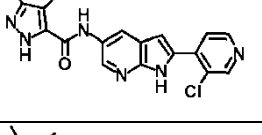
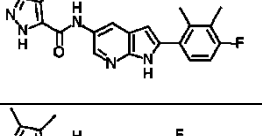
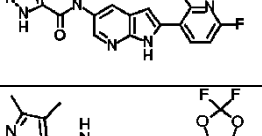
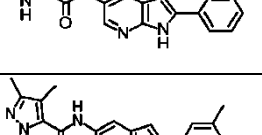
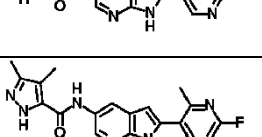
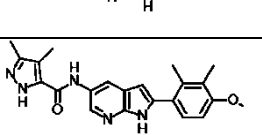
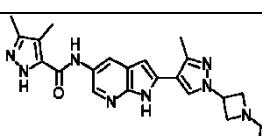
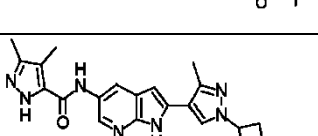

N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2266		4,5-dimetil-N-(2-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	393,3
P-2267		N-(2-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-1H-pirrol-2-il)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamida	
P-2268		N-[2-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-1H-pirrol-2-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	416,2
P-2269		N-[2-(6-fluoro-3-piridil)-1H-pirrol-2-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	351,3
P-2270		N-[2-(5-ciano-3-piridil)-1H-pirrol-2-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	358,2
P-2271		N-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol-2-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	338,4
P-2272		3-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrol-2-il]piridina-4-carboxamida	376,2
P-2273		N-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1H-pirrol-2-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	374,1

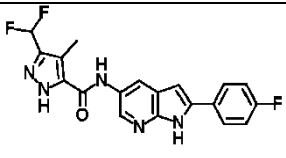
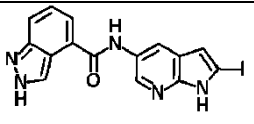
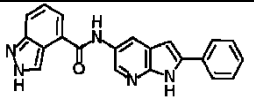
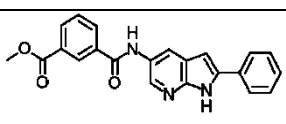
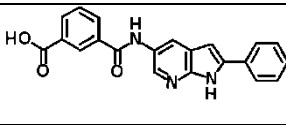
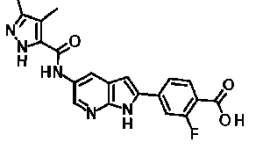
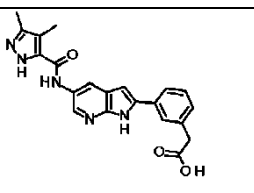
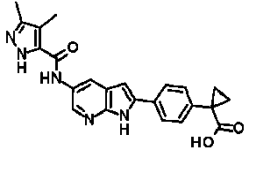
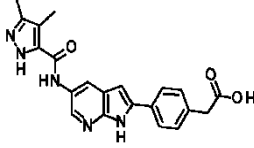
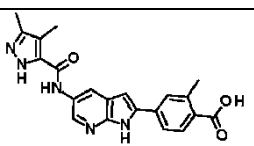
Los compuestos ejemplares de la presente divulgación como se exponen en la Tabla 3, por ejemplo, compuestos P-2274 a P-2307 se prepararon de acuerdo con los protocolos expuestos en los Ejemplos 1 a 25 y los Esquemas 1 a 25. Los datos de RMN de ¹H y de espectroscopia de masas fueron coherentes con las estructuras de los compuestos

5

Tabla 3

N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2274		3,4-dimetil-N-[2-(3-piperazin-1-ilfenil)-1H-pirrol-2-il]-1H-pirazol-5-carboxamida	416,0

N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2275		4-fluoro-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	355,0
P-2276		N-[2-[3-(isobutilcarbamoil)fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	431,0
P-2277		N-[2-(4-cloro-2-metil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	380,1
P-2278		N-[2-(3-cloro-4-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	367,2
P-2279		N-[2-(4-fluoro-2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	378,3
P-2280		N-[2-(2,6-difluoro-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	369,0
P-2281		N-[2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	412,0
P-2282		N-[2-(5,6-dimetil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	361,2
P-2283		N-[2-(6-fluoro-2-metil-3-piridil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	365,1
P-2284		N-[2-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	390,4
P-2285		terc-butil3-[4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-3-metil-pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato	491,4
P-2286		N-[2-[1-(azetidín-3-il)-3-metil-pirazol-4-il]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	391,0

N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2287		3-(difluorometil)-N-[2-(4-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-4-metil-1H-pirazol-5-carboxamida	386,1
P-2288 (Referencia)		N-(2-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2H-indazol-4-carboxamida	403,9
P-2289 (Referencia)		N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2H-indazol-4-carboxamida	353,9
P-2290 (Referencia)		metil 3-[(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)carbamoi]benzoato	372,1
P-2291 (Referencia)		ácido 3-[(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)carbamoi]benzoico	357,8
P-2292		ácido 4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-fluorobenzoico	394,3
P-2293		ácido 2-[3-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil]acético	390,4
P-2294		ácido 1-[4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil]ciclopropanocarboxílico	416,2
P-2295		ácido 2-[4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]fenil]acético	390,4
P-2296		ácido 4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metilbenzoico	390,4

N.º	Compuesto	Nombre	EM (IEN) [M+H] ⁺ observado
P-2297		ácido 3-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]-2-metilbenzoico	390,4
P-2298 (Referencia)		1-metil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)indazol-4-carboxamida	367,8
P-2299 (Referencia)		N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-indol-4-carboxamida	352,8
P-2300 (Referencia)		N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida	353,8
P-2301 (Referencia)		N-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-2H-indazol-4-carboxamida	291,8
P-2302		3,4-dimetil-N-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	270,0
P-2303 (Referencia)		ácido 4-[(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)carbamoil]benzoico	358,2
P-2304		N,3,4-trimetil-N-(2-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazol-5-carboxamida	346,2
P-2305		N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	389,8
P-2306		terc-butil 4-[4-[5-[(3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)amino]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il]pirazol-1-il]piperidina-1-carboxilato	506,2
P-2307		N-[2-(ciclohexen-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il]-3,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida	336,0

Ejemplo 26: Propiedades de los compuestos

Aunque la actividad inhibitora de los compuestos en cualquier quinasa c-kit y mutantes de la misma es importante para su actividad en el tratamiento de enfermedad, los compuestos descritos en el presente documento muestran propiedades favorables que proporcionan ventajas también como un producto farmacéutico.

Los compuestos de fórmula descritos en el presente documento son útiles para tratar trastornos relacionados con c-kit y mutantes del mismo, por ejemplo, enfermedades relacionadas con transducción de señal de quinasa desregulada, incluyendo trastornos proliferativos celulares, trastornos fibróticos y trastornos metabólicos, entre otros. Como se describe en más detalle posteriormente y en Lipson et al., documento U.S. 2004/0002534 (solicitud de EE.UU. 10/600.868, presentada el 23 de junio de 2003), los trastornos proliferativos celulares que pueden tratarse por la presente divulgación incluyen cánceres y trastornos proliferativos de mastocitos.

La presencia de c-kit o mutante o mutantes de c-kit también se ha asociado con varios tipos diferentes de cánceres. Además, la asociación entre anomalías en c-kit y enfermedad no se restringe a cáncer. Como tal, c-kit se ha asociado con tumores malignos, incluyendo tumores de mastocitos, cáncer de pulmón microcítico, cáncer testicular, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), glioblastoma, astrocitoma, neuroblastoma, carcinomas del tracto genital femenino, sarcomas de origen neuroectodérmico, carcinoma colorrectal, carcinoma in situ, neoplasia de células de Schwann asociado con neurofibromatosis, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, mastocitosis, melanoma y tumores de mastocitos caninos, y enfermedades inflamatorias, incluyendo asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio del intestino, rechazo de trasplante e hipereosinofilia.

Ensayo bioquímico de c-kit ejemplar

Se conocen en la técnica ensayos para actividad bioquímica basada en células de quinasa c-kit, por ejemplo, como se describen en las Patentes de EE.UU. N.º 7498342 y 7846941. La c-kit (o el dominio quinasa de la misma) es una quinasa activa en AlphaScreen. Se determinan los valores de CI_{50} con respecto a inhibición de la actividad de quinasa c-Kit, en la que la inhibición de la fosforilación de un sustrato peptídico se mide en función de la concentración del compuesto. Los compuestos para ensayar se disolvieron en DMSO hasta una concentración de 20 mM. Estos se diluyeron 30 μ l en 120 μ l de DMSO (4 mM) y se añadió 1 μ l a una placa de ensayo. Estos se diluyeron después en serie 1:3 (50 μ l a 100 μ l de DMSO) para un total de 8 puntos. Las placas se prepararon de modo que cada reacción de quinasa fuera de 20 μ l en tampón de quinasa 1x (HEPES 50 mM, pH 7,2, $MgCl_2$ 5 mM, $MnCl_2$ 5 mM, NP-40 0,01 %, BSA 0,2 %), DMSO 5 % y ATP 10 μ M. El sustrato fue biotina-(E4Y)₃ 100 nM (Open Source Biotech, Inc.). La quinasa c-kit estuvo a 0,1 ng por muestra. Después de incubación de la reacción de quinasa durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron 5 μ l de perlas donantes (concentración final de perlas recubiertas con estreptavidina (Perkin Elmer Life Science) de 1 μ g/ml) en tampón de terminación (EDTA 50 mM en tampón de quinasa 1x), la muestra se mezcló y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 5 μ l de perlasceptoras (concentración final de perlas recubiertas con PY20 (Perkin Elmer Life Science) de 1 μ g/ml) en tampón de terminación. Las muestras se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y la señal por pocillo se leyó en un lector AlphaQuest. El sustrato fosforilado da como resultado la unión del anticuerpo PY20 y la asociación de las perlas donantes yceptoras de modo que la señal se correlacione con la actividad quinasa. Se usó la señal con respecto a concentración del compuesto para determinar la CI_{50} .

Los compuestos también se ensayaron usando un ensayo similar con una concentración de ATP 10 veces mayor. Para estas muestras, los compuestos para ensayar se disolvieron en DMSO hasta una concentración de 20 mM. Estos se diluyeron 30 μ l en 120 μ l de DMSO (4 mM) y se añadió 1 μ l a una placa de ensayo. Estos se diluyeron después en serie 1:3 (50 μ l a 100 μ l de DMSO) para un total de 8 puntos. Las placas se prepararon de modo que cada reacción de quinasa fuera de 20 μ l en tampón de quinasa 1x (HEPES 25 mM, pH 7,5, $MnCl_2$ 2 mM, $MnCl_2$ 2 mM, Tween-20 0,01 %, DTT 1 mM y BSA 0,001 %), DMSO 5 % y ATP 100 μ M. El sustrato fue biotina-(E4Y) 10 30 nM (Upstate Biotech, Cat n.º 12-440). La quinasa c-kit estuvo a 1 ng por muestra. Después de incubación de la reacción de quinasa durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron 5 μ l de perlas donantes (concentración final de perlas recubiertas con estreptavidina (Perkin Elmer Life Science) de 10 μ g/ml) en tampón de terminación (HEPES 25 mM pH 7,5, EDTA 100 mM, BSA 0,3 %), la muestra se mezcló y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 5 μ l de perlasceptoras (concentración final de perlas recubiertas con PY20 (Perkin Elmer Life Science) de 10 μ g/ml) en tampón de terminación. Las muestras se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y la señal por pocillo se leyó en un lector AlphaQuest o Envision (Perkin Elmer Life Science). El sustrato fosforilado da como resultado la unión del anticuerpo PY20 y la asociación de las perlas donantes yceptoras de modo que la señal se correlacione con la actividad quinasa. Se usó la señal con respecto a concentración del compuesto para determinar la CI_{50} .

La enzima c-kit usada en el ensayo anterior se obtuvo de Cell Signaling Technology (Cat. n.º 7754) o se preparó de la siguiente manera: Se obtuvo técnicamente un plásmido que codificaba kit (secuencias de ADN y proteína codificada mostradas posteriormente) usando métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) habituales. Se obtuvo ADN complementario clonado de diversos tejidos humanos de Invitrogen y estos se usaron como sustratos en las reacciones de PCR. Se diseñaron cebadores oligonucleotídicos sintéticos adaptados específicos para iniciar el producto de PCR y también para proporcionar los sitios de escisión por enzimas de restricción apropiados para ligamiento con los plásmidos. La secuencia completa que codificaba la enzima se realizó mediante un procedimiento de síntesis génica, usando oligonucleótidos sintéticos adaptados que abarcan la secuencia codificante completa (Invitrogen, véase posteriormente).

El plásmido usado para ligamiento con los insertos codificantes de quinasa fue un derivado de pET (Novagen) para expresión usando E. coli. La quinasa Kit se modificó técnicamente para incluir un marcador de histidina para

purificación usando cromatografía de afinidad de metales. El plásmido codificante de quinasa se modificó técnicamente como ARNm bicistrónico para coexpresar una segunda proteína que modifica la proteína quinasa durante su expresión en la célula hospedadora. La proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP) se coexpresó para desfosforilación de las fosfotirosinas.

- 5 Para expresión de proteínas, el plásmido que contenía el gen de Kit se transformó en cepas de *E. coli* BL21(DE3)RIL y se seleccionaron transformantes para crecimiento en placas de agar LB que contenían antibióticos apropiados. Se cultivaron colonias individuales durante una noche a 37 °C en 200 ml de medio TB (caldo de cultivo Terrific). Se inocularon 16x1 l de medio TB nuevo en matraces de 2,8 l con 10 ml de cultivo de una noche y se cultivaron con agitación constante a 37 °C. Una vez que los cultivos alcanzaron una absorbancia de 1,0 a 600 nm, se añadió IPTG y se dejaron crecer los cultivos durante de 12 a 18 h adicionales a temperaturas que variaron de 12 a 30 °C. Las células se recogieron por centrifugación y los sedimentos se congelaron hasta -80 °C hasta que estuvieron listos para lisis.

- 15 Para purificación de proteínas; se resuspendieron sedimentos celulares de *E. coli* congelados en tampón de lisis y se lisaron usando métodos mecánicos convencionales. La proteína se purificó mediante marcadores de polihistidina usando purificación por afinidad de metales inmovilizados IMAC. La quinasa Kit se purificó usando un proceso de purificación de 3 etapas utilizando; IMAC, cromatografía de exclusión por tamaños y cromatografía de intercambio iónico. El marcador de poli-histidina se retiró usando trombina (Calbiochem).

- 20 Los compuestos se ensayaron usando un ensayo similar al descrito anteriormente, usando un volumen de reacción final de 25 µl: c-Kit (h) (5-10 mU) en MOPS 8 mM pH 7,0, EDTA 0,2 mM, MnCl₂ 10 mM, poli (Glu, Tyr) 0,1 mg/ml 4:1, MgAcetato 10 mM y γ-³³P-ATP (aproximadamente 500 cpm/pmol), con concentraciones apropiadas del compuesto. Se incubó durante 40 minutos a temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de 5 µl de ácido fosfórico 3 %. Se aplicaron puntualmente 10 µl de cada muestra en Filtermat A y se lavaron 3x con ácido fosfórico 75 mM, una vez con metanol, se secaron y se midieron en un contador de centelleo (realizado en Upstate USA, Charlottesville, VA).

25

Ensayo bioquímico de c-kit mutante ejemplar

La c-kit mutante D816V (o el dominio quinasa de la misma) es una quinasa activa en AlphaScreen. Se determinan los valores de CI_{50} con respecto a inhibición de la actividad de c-Kit mutante D816V, en la que la inhibición de la fosforilación de un sustrato peptídico se mide en función de la concentración del compuesto. Los compuestos para ensayar se disolvieron en DMSO hasta una concentración de 20 mM. Estos se diluyeron 30 μ l en 120 μ l de DMSO (4 mM) y se añadió 1 μ l a una placa de ensayo. Estos se diluyeron después en serie 1:3 (50 μ l a 100 μ l de DMSO) para un total de 8 puntos. Las placas se prepararon de modo que cada reacción de quinasa fuera de 20 μ l en tampón de quinasa 1x (HEPES 25 mM, pH 7,2, $MnCl_2$ 8 mM, $MnCl_2$ 2 mM, NaCl 50 mM, Brij 0,01 %, DTT 1 mM, BSA 0,01 %), DMSO 5 % y ATP 10 μ M. El sustrato fue biotina-(E4Y)10 30 nM (EMD Millipore, Cat n.º 12-440). La quinasa c-kit mutante D816V estuvo a 0,75 ng por muestra. Después de incubación de la reacción de quinasa durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadieron 5 μ l de perlas donantes (concentración final de perlas recubiertas con estreptavidina (Perkin Elmer Life Science) de 7,5 μ g/ml) en tampón de terminación (Hepes 25 mM pH 7,5, EDTA 100 mM, BSA 0,01 %), la muestra se mezcló y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 5 μ l de perlasceptoras (concentración final de perlas recubiertas con PY20 (Perkin Elmer Life Science) de 7,5 μ g/ml) en tampón de terminación. Las muestras se incubaron durante 60 minutos a temperatura ambiente y la señal por pocillo se leyó en un lector EnVision. El sustrato fosforilado da como resultado la unión del anticuerpo PY20 y la asociación de las perlas donantes y receptoras de modo que la señal se correlacione con la actividad quinasa. Se usó la señal con respecto a concentración del compuesto para determinar la CI_{50} .

Expresión y purificación de proteínas

Se expresó c-kit mutante D816V recombinante (restos 551-934, restos de dominio de inserción de quinasa 694-753 suprimidos) con un marcador N-terminal de histidina 6x en *E. coli* Arctic Express (DE3) RIL (Stratagene). Las células se cultivaron en medio de caldo de cultivo Terrific (TB) hasta una DO_{600} de 0,6 a 37 °C momento en el cual la temperatura se redujo hasta 10 °C, la proteína se indujo con IPTG 1,0 mM durante 18 horas y se recogió mediante centrifugación a 8000 x g durante 20 minutos. Las células se resuspendieron en KPO_4 0,1M pH 8,0, NaCl 250 mM, Glicerol 10 %, NP-40 0,75 %, Imidazol 25 mM, BME 5 mM con lisozima 0,2 mg/ml, PMSF 2,0 mM, DNasa I 25 μ g/ml, se incubaron en hielo durante 30 minutos y se lisaron con un disruptor celular (MicroFluidics). El lisado se clarificó por centrifugación a 20.000 x g durante 2 horas. La proteína se capturó con resina Talon (Clontech). Las proteínas contaminantes se retiraron por lavado con Tris-HCl 25 mM pH 8,3, NaCl 250 mM, Glicerol 15 %, Triton X-100 1 %, y la proteína se eluyó usando EDTA 100 mM. La proteína se purificó adicionalmente usando columna de filtración en gel 26/600 Superdex 200 (GE) en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, NaCl 250 mM, Glicerol 15 %, BME 5 mM. La proteína se separó en alícuotas y se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido.

Ensayos basados en células ejemplares de la actividad quinasa de c-kit mutante

Los inhibidores de c-Kit mutante D816V se evaluaron usando una línea celular BaF3-FL KIT D816V o BaF3-FL KIT V560G/D816V. Las líneas celulares BaF3-FL KIT D816V se crearon mediante la introducción de construcciones de longitud completa de KIT mutante (D816V) que hacen a las células dependientes de la quinasa introducida para su crecimiento. Los inhibidores de quinasa c-Kit mutante D816V reducen o eliminan la activación de quinasa c-kit mutante D816V mediada, dando como resultado proliferación celular reducida de las células BaF3-FL con Kit mutante D816V. Esta inhibición se mide por el efecto de la concentración del compuesto en el crecimiento celular para evaluar los valores de CI_{50} . Se sembraron células BaF3-FL KIT D816V a 1×10^4 células por pocillo de una placa de cultivo celular de 96 pocillos en 50 μ l de medio de cultivo celular de medio RPMI 1X (Invitrogen n.º 11875-093) complementado con FBS 10 % (Invitrogen n.º 10438), aminoácidos no esenciales 1 % (Invitrogen n.º 11140), Penicilina estreptomycin 1 % (Invitrogen n.º 15140), L-Glutamina 1 % (Invitrogen n.º 25030-081). Los compuestos se disolvieron en DMSO a una concentración de 5 mM y se diluyeron en serie 1:3 para un total de ocho puntos y se añadieron a las células hasta una concentración máxima final de 10 μ M en 100 μ l de medio de cultivo celular (concentración final de DMSO 0,2 %). Las células se trataron con Dasatinib como un control positivo. Las células se incubaron a 37 °C, CO_2 5 % durante tres días. El tampón ATPlite (Perkin Elmer n.º 6016739) y sustrato se equilibrar hasta temperatura ambiente, y se reconstituyó enzima/sustrato luciferasa de luciérnaga recombinante/D-Luciferina. Las placas celulares se equilibraron hasta temperatura ambiente durante 30 minutos y después se lisaron por adición de 25 μ l por pocillo del reactivo ATPlite. La placa se mezcló durante 5 minutos en un agitador de placas para lisar las células. Las placas se leyeron en un Tecan Safire usando el protocolo de luminiscencia modificado para leer 0,1 s por pocillo. La lectura de luminiscencia evalúa el contenido de ATP, que se correlaciona directamente con el número de células de modo que la lectura como una función de la concentración del compuesto se usa para determinar el valor de CI_{50} .

Los plásmidos P75635 y P75565 se modificaron técnicamente para expresión de células de mamífero. En ambos plásmidos, el gen homólogo de oncogén vírico de sarcoma felino 4 de Hardy-Zuckerman v-kit humano de longitud completa (referencia del NCBI NM_000222, KIT, restos M1-V976) se subclonó en el vector pCI-Neo (Promega E1841). El plásmido P75635 contiene la mutación del resto de ácido aspártico 816 a valina. El plásmido P75565 contiene la doble mutación de restos de valina 560 a glicina y ácido aspártico 816 a valina. El vector de expresión de mamífero pCI-neo porta la región potenciadora/promotora inmediata-temprana de citomegalovirus (CMV) humano para promover la expresión constitutiva de KIT y contiene el gen de fosfotransferasa de neomicina, un marcador seleccionable.

5 Se entiende que los resultados de estos ensayos pueden variar a medida que se varían las condiciones de ensayo. Los niveles de inhibición determinados en las condiciones descritas en el presente documento representan una actividad relativa para los compuestos ensayados en las condiciones específicas empleadas. Los ensayos basados en células probablemente muestren variabilidad debido a la complejidad del sistema y la sensibilidad del mismo a cualquier cambio en las condiciones de ensayo. Como tal, algo de nivel de inhibición en los ensayos basados en células es indicativo de que los compuestos tienen algo de actividad inhibitora para esas células, mientras que la falta de inhibición por debajo del umbral de la mayor concentración ensayada no indica necesariamente que el compuesto no tiene actividad inhibitora en las células, solamente que en las condiciones ensayadas, no se observa ninguna inhibición. En algunos casos, los compuestos no se ensayaron en todos los ensayos o los resultados de ensayo no fueron válidos.

10 La siguiente tabla proporciona datos que indican la actividad bioquímica inhibitora de c-kit y c-kit D816V para compuestos ejemplares como se describen en el presente documento. En la tabla posterior, la actividad en los ensayos de kit y kit mutante se proporciona de la siguiente manera: +++ = $0,0001 < CI_{50} < 1 \mu M$; ++ = $1 \mu M < CI_{50} < 10 \mu M$; + = $10 \mu M < CI_{50} < 200 \mu M$.

Número del compuesto	Actividad bioquímica ($CI_{50} \mu M$)	
	Kit	Kit D816V
P-2003		+
P-2005	++	+++
P-2007	+++	+++
P-2009		+
P-2010	+	+
P-2011		+
P-2012	+++	++
P-2013	+++	+
P-2015	++	++
P-2016	++	++
P-2017		+
P-2018	+	+
P-2019	+	+++
P-2020	++	
P-2021		+
P-2023	++	+++
P-2024	+	+++
P-2025		+
P-2026	+++	+
P-2027	+++	++
P-2029	+++	+++
P-2030	++	+
P-2031	+++	+++
P-2032	+	++
P-2033	+	+++

ES 2 664 985 T3

Número del compuesto	Actividad bioquímica (CI ₅₀ µM)	
	Kit	Kit D816V
P-2034	+++	+++
P-2036	+++	+++
P-2037	++	+++
P-2038	+++	+++
P-2039	+++	+++
P-2040	+	+++
P-2041		+++
P-2042	+++	+++
P-2043	+++	+++
P-2044	+	+++
P-2045	+	+++
P-2046	+	+++
P-2047	+	+++
P-2048	+++	+++
P-2049	+	+++
P-2050	+	++
P-2051	+++	+++
P-2052	++	+++
P-2053	++	+++
P-2054	++	+++
P-2055	++	+++
P-2056		+++
P-2057	+++	+++
P-2058	+	+++
P-2059	+++	+++
P-2060	+++	+++
P-2061	+++	+++
P-2062	+++	+++
P-2063		+++
P-2064	+++	+++
P-2065	++	+++
P-2066		+++
P-2067	++	+++

ES 2 664 985 T3

Número del compuesto	Actividad bioquímica (CI ₅₀ µM)	Actividad bioquímica (CI ₅₀ µM)
	Kit	Kit D816V
P-2068		++
P-2069	++	+++
P-2070	++	+++
P-2071		+
P-2072		++
P-2073	++	+++
P-2074	+++	+++
P-2075		+++
P-2076		+++
P-2077		++
P-2078		+++
P-2079	++	+++
P-2080	++	+++
P-2081	++	+++
P-2112	++	+++
P-2113		++
P-2114		++
P-2115		++
P-2116	+	++
P-2118	+	+++
P-2120		+++
P-2121		+++
P-2122		+++
P-2123		+++
P-2144	++	++
P-2145		+++
P-2146		+++
P-2148	+++	+++
P-2149		+++
P-2150		+++
P-2151		++
P-2152		+++
P-2153		+++

ES 2 664 985 T3

Número del compuesto	Actividad bioquímica (CI ₅₀ µM)	Actividad bioquímica (CI ₅₀ µM)
	Kit	Kit D816V
P-2154		+++
P-2155		+++
P-2157		+++
P-2158		+++
P-2159		+++
P-2160	++	+++
P-2161		+++
P-2162	+++	++
P-2163	+++	+++
P-2164	++	+++
P-2165	+++	++
P-2166	+++	+++
P-2167	+++	+++
P-2168	+++	+++
P-2169		+++
P-2172		++
P-2174	++	+++
P-2175		+++
P-2176	+	+++
P-2177	+++	+++
P-2178	+	+++
P-2179	++	+++
P-2180	++	+++
P-2181	+	+++
P-2182	++	+++
P-2183	+	+++
P-2184	++	+++
P-2185		+++
P-2186	++	+++
P-2187	++	+++
P-2188		++
P-2189	+++	+++
P-2268	++	+++

ES 2 664 985 T3

Número del compuesto	Actividad bioquímica (CI ₅₀ µM)	Actividad bioquímica (CI ₅₀ µM)
	Kit	Kit D816V
P-2269		+++
P-2270	+	+++
P-2271	+++	+++
P-2272	+	+++
P-2273	+	+++
P-2274	+++	+++
P-2275		+++
P-2276		+++
P-2277	+	+++
P-2278	+	+++
P-2279	+	
P-2280	+	+++
P-2281	+	+++
P-2282	++	+++
P-2283		+++
P-2284	++	+++
P-2285	+++	+++
P-2286	+++	+++
P-2287		+++
P-2288		++
P-2289	+++	++
P-2290	+	+
P-2291	+	+
P-2292	+++	+++
P-2293	+++	+++
P-2294	+++	+++
P-2295	+++	+++
P-2296	+++	+++
P-2297	+++	+++
P-2301	+	

Los compuestos P-2001 a P-2102, P-2104 a P-2116 y P-2118 a P-2189, por ejemplo, compuestos P-2001, P-2002, P-2004, P-2005, P-2006, P-2007, P-2008, P-2012, P-2013, P-2014, P-2015, P-2016, P-2019, P-2020, P-2022, P-2023, P-2024, P-2026, P-2027, P-2028, P-2029, P-2030, P-2031, P-2032, P-2033, P-2034, P-2035, P-2036, P-2037, P-2038, P-2039, P-2040, P-2041, P-2042, P-2043, P-2044, P-2045, P-2046, P-2047, P-2048, P-2049, P-2050, P-

2051, P-2052, P-2053, P-2054, P-2055, P-2056, P-2057, P-2058, P-2059, P-2060, P-2061, P-2062, P-2063, P-2064, P-2065, P-2066, P-2067, P-2068, P-2069, P-2070, P-2072, P-2073, P-2074, P-2075, P-2076, P-2077, P-2078, P-2079, P-2080, P-2081, P-2082, P-2083, P-2084, P-2085, P-2086, P-2087, P-2088, P-2089, P-2090, P-2091, P-2092, P-2093, P-2094, P-2095, P-2096, P-2097, P-2098, P-2099, P-2100, P-2101, P-2102, P-2104, P-2105, P-2106, P-2107, P-2108, P-2109, P-2110, P-2111, P-2112, P-2113, P-2114, P-2115, P-2116, P-2117, P-2118, P-2119, P-2120, P-2121, P-2122, P-2123, P-2124, P-2125, P-2126, P-2127, P-2128, P-2129, P-2130, P-2131, P-2132, P-2133, P-2134, P-2135, P-2136, P-2137, P-2138, P-2139, P-2140, P-2141, P-2142, P-2144, P-2145, P-2146, P-2147, P-2148, P-2149, P-2150, P-2151, P-2152, P-2153, P-2154, P-2155, P-2156, P-2157, P-2158, P-2159, P-2160, P-2161, P-2162, P-2163, P-2164, P-2165, P-2166, P-2167, P-2168, P-2169, P-2170, P-2171, P-2172, P-2173, P-2174, P-2175, P-2176, P-2177, P-2178, P-2179, P-2180, P-2181, P-2182, P-2183, P-2184, P-2185, P-2186, P-2187, P-2188 y P-2189 tuvieron Cl_{50} de menos de 10 μM en al menos uno de los ensayos celulares de c-kit descritos anteriormente en el Ejemplo 26.

Los compuestos P-2190 a P-2267, por ejemplo, compuestos P-2190, P-2191, P-2192, P-2193, P-2194, P-2195, P-2196, P-2197, P-2198, P-2199, P-2200, P-2201, P-2202, P-2203, P-2204, P-2205, P-2206, P-2207, P-2208, P-2209, P-2210, P-2211, P-2212, P-2213, P-2214, P-2215, P-2216, P-2217, P-2218, P-2219, P-2220, P-2221, P-2222, P-2223, P-2224, P-2225, P-2226, P-2227, P-2228, P-2229, P-2230, P-2231, P-2232, P-2233, P-2234, P-2235, P-2236, P-2237, P-2238, P-2239, P-2240, P-2241, P-2242, P-2243, P-2244, P-2245, P-2246, P-2247, P-2248, P-2249, P-2250, P-2251, P-2252, P-2253, P-2254, P-2255, P-2256, P-2257, P-2258, P-2259, P-2260, P-2261, P-2262, P-2263, P-2264, P-2265, P-2266, y P-2267 demuestran Cl_{50} de menos de 10 μM en al menos uno de los ensayos celulares de c-kit descritos anteriormente en el Ejemplo 26.

Los compuestos P-2268 a P-2307, por ejemplo, compuestos P-2268, P-2269, P-2270, P-2271, P-2272, P-2273, P-2274, P-2275, P-2276, P-2277, P-2278, P-2279, P-2280, P-2281, P-2282, P-2283, P-2284, P-2285, P-2286, P-2287, P-2288, P-2289, P-2290, P-2291, P-2292, P-2293, P-2294, P-2295, P-2296, P-2297, P-2298, P-2299, P-2300, P-2301, P-2302, P-2303, P-2304, P-2305, P-2306, y P-2307 tuvieron una Cl_{50} de menos de 10 μM en al menos uno de los ensayos celulares de c-kit descritos anteriormente en el Ejemplo 26.

Se evalúan las propiedades farmacocinéticas de los compuestos como se describen en el presente documento (incluyendo cualquier forma sólida o formulaciones de las mismas), P-2001, P-2002, P-2004 a P-2273 y P-2274 a P-2307 en ratas Sprague Dawley macho o perros Beagle macho. Las ratas se dosifican diariamente con el compuesto mediante inyecciones IV a través de catéteres yugulares implantados quirúrgicamente o por sonda oral (PO). Cada compuesto se prepara como una solución de reserva 20 mg/ml en dimetil sulfoxido, que se diluye adicionalmente para proporcionar la reserva de dosificación a la concentración deseada para las formulaciones IV o PO. Para dosificación IV, la reserva de dosificación se diluye a una mezcla 1:1:8 de Solutol®:etanol:agua. Para dosificación PO, la reserva de dosificación se diluye en metilcelulosa 1 %. En un formato de casete (o cada compuesto, forma sólida del mismo o formulación del mismo se realiza individualmente), los compuestos se diluyen hasta 0,5 mg/ml cada uno para dosificación IV y 0,4 mg/ml cada uno para dosificación PO y se dosifican a 1 mg/kg (2ml/kg) o 2 mg/kg (5 ml/kg), respectivamente. Para animales dosificados IV, se recogen muestras de sangre de la vena de la cola con anticoagulante de heparina de litio a los 5, 15, 30 y 60 minutos y 4, 8 y 24 horas después de la dosificación cada día. Para animales dosificados PO, se recogen muestras de sangre de la vena de la cola con anticoagulante de heparina de litio a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación cada día. Los perros se dosifican diariamente mediante cápsulas orales en una formulación adecuada a 50 mg/ml. Se recogen muestras de sangre de la vena cefálica con anticoagulante de heparina de litio a los 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosificación cada día. Todas las muestras se procesan a plasma y se congelan para análisis posterior de cada compuesto mediante CL/EM/EM. Los niveles en plasma en función del tiempo se representan para evaluar el ABC (ng*h/ml). Los compuestos de acuerdo con la presente divulgación muestran preferentemente propiedades farmacocinéticas mejoradas en relación con compuestos descritos previamente, es decir tienen valores sustancialmente mayores para uno o más de ABC, C_{max} y semivida en relación con compuestos descritos previamente.

Un experto en la materia apreciaría fácilmente que la presente divulgación está bien adaptada para obtener los fines y ventajas mencionados, así como los inherentes en los mismos. Los métodos, variaciones y composiciones descritos en el presente documento como representantes actuales de realizaciones preferidas son ejemplares y no se pretende que sean limitaciones del alcance de la divulgación. Los expertos en la materia idearán cambios en la misma y otros usos, que están abarcados dentro de la divulgación y están definidos por el alcance de las reivindicaciones.

Aunque la presente divulgación se ha desvelado en referencia a realizaciones específicas, es evidente que otros expertos en la materia pueden idear otras realizaciones y variaciones de la presente divulgación sin alejarse del alcance de la divulgación.

Además, cuando se describan elementos o aspectos de la divulgación con respecto a grupos de Markush u otro agrupamiento de alternativas, los expertos en la materia reconocerán que la divulgación también se describe por lo tanto con respecto a cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush u otro grupo.

Además, a no ser que se indique lo contrario, cuando se proporcionan diversos valores numéricos para

realizaciones, se describen realizaciones adicionales tomando dos valores diferentes cualesquiera como los puntos finales de un intervalo. Dichos intervalos también están dentro del alcance de la divulgación descrita.

LISTADO DE SECUENCIAS

SEQ ID NO: 1 Secuencia NP_000213

Met Arg Gly Ala Arg Gly Ala Trp Asp Phe Leu Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu
 Arg Val Gln Thr Gly Ser Ser Gln Pro Ser Val Ser Pro Gly Glu Pro Ser Pro
 Pro Ser Ile His Pro Gly Lys Ser Asp Leu Ile Val Arg Val Gly Asp Glu Ile
 Arg Leu Leu Cys Thr Asp Pro Gly Phe Val Lys Trp Thr Phe Glu Ile Leu Asp
 Glu Thr Asn Glu Asn Lys Gln Asn Glu Trp Ile Thr Glu Lys Ala Glu Ala Thr
 Asn Thr Gly Lys Tyr Thr Cys Thr Asn Lys His Gly Leu Ser Asn Ser Ile Tyr
 Val Phe Val Arg Asp Pro Ala Lys Leu Phe Leu Val Asp Arg Ser Leu Tyr Gly
 Lys Glu Asp Asn Asp Thr Leu Val Arg Cys Pro Leu Thr Asp Pro Glu Val Thr
 Asn Tyr Ser Leu Lys Gly Cys Gln Gly Lys Pro Leu Pro Lys Asp Leu Arg Phe
 Ile Pro Asp Pro Lys Ala Gly Ile Met Ile Lys Ser Val Lys Arg Ala Tyr His
 Arg Leu Cys Leu His Cys Ser Val Asp Gln Glu Gly Lys Ser Val Leu Ser Glu
 Lys Phe Ile Leu Lys Val Arg Pro Ala Phe Lys Ala Val Pro Val Val Ser Val
 Ser Lys Ala Ser Tyr Leu Leu Arg Glu Gly Glu Glu Phe Thr Val Thr Cys Thr
 Ile Lys Asp Val Ser Ser Ser Val Tyr Ser Thr Trp Lys Arg Glu Asn Ser Gln
 Thr Lys Leu Gln Glu Lys Tyr Asn Ser Trp His His Gly Asp Phe Asn Tyr Glu
 Arg Gln Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Ala Arg Val Asn Asp Ser Gly Val Phe
 Met Cys Tyr Ala Asn Asn Thr Phe Gly Ser Ala Asn Val Thr Thr Thr Leu Glu
 Val Val Asp Lys Gly Phe Ile Asn Ile Phe Pro Met Ile Asn Thr Thr Val Phe
 Val Asn Asp Gly Glu Asn Val Asp Leu Ile Val Glu Tyr Glu Ala Phe Pro Lys
 Pro Glu His Gln Gln Trp Ile Tyr Met Asn Arg Thr Phe Thr Asp Lys Trp Glu
 Asp Tyr Pro Lys Ser Glu Asn Glu Ser Asn Ile Arg Tyr Val Ser Glu Leu His
 Leu Thr Arg Leu Lys Gly Thr Glu Gly Gly Thr Tyr Thr Phe Leu Val Ser Asn
 Ser Asp Val Asn Ala Ala Ile Ala Phe Asn Val Tyr Val Asn Thr Lys Pro Glu
 Ile Leu Thr Tyr Asp Arg Leu Val Asn Gly Met Leu Gln Cys Val Ala Ala Gly
 Phe Pro Glu Pro Thr Ile Asp Trp Tyr Phe Cys Pro Gly Thr Glu Gln Arg Cys
 Ser Ala Ser Val Leu Pro Val Asp Val Gln Thr Leu Asn Ser Ser Gly Pro Pro
 Phe Gly Lys Leu Val Val Gln Ser Ser Ile Asp Ser Ser Ala Phe Lys His Asn
 Gly Thr Val Glu Cys Lys Ala Tyr Asn Asp Val Gly Lys Thr Ser Ala Tyr Phe
 Asn Phe Ala Phe Lys Gly Asn Asn Lys Glu Gln Ile His Pro His Thr Leu Phe
 Thr Pro Leu Leu Ile Gly Phe Val Ile Val Ala Gly Met Met Cys Ile Ile Val
 Met Ile Leu Thr Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys
 Val Val Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu
 Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly Lys Thr
 Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala Tyr Gly Leu Ile

ES 2 664 985 T3

Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys Pro Ser Ala His
 Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly
 Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Ile Gly Gly Pro Thr
 Leu Val Ile Thr Glu Tyr Cys Cys Tyr Gly Asp Leu Leu Asn Phe Leu Arg Arg
 Lys Arg Asp Ser Phe Ile Cys Ser Lys Gln Glu Asp His Ala Glu Ala Ala Leu
 Tyr Lys Asn Leu Leu His Ser Lys Glu Ser Ser Cys Ser Asp Ser Thr Asn Glu
 Tyr Met Asp Met Lys Pro Gly Val Ser Tyr Val Val Pro Thr Lys Ala Asp Lys
 Arg Arg Ser Val Arg Ile Gly Ser Tyr Ile Glu Arg Asp Val Thr Pro Ala Ile
 Met Glu Asp Asp Glu Leu Ala Leu Asp Leu Glu Asp Leu Leu Ser Phe Ser Tyr
 Gln Val Ala Lys Gly Met Ala Phe Leu Ala Ser Lys Asn Cys Ile His Arg Asp
 Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Thr His Gly Arg Ile Thr Lys Ile Cys Asp
 Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Lys Asn Asp Ser Asn Tyr Val Val Lys Gly Asn
 Ala Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ser Ile Phe Asn Cys Val Tyr
 Thr Phe Glu Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Ile Phe Leu Trp Glu Leu Phe Ser
 Leu Gly Ser Ser Pro Tyr Pro Gly Met Pro Val Asp Ser Lys Phe Tyr Lys Met
 Ile Lys Glu Gly Phe Arg Met Leu Ser Pro Glu His Ala Pro Ala Glu Met Tyr
 Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu Lys Arg Pro Thr Phe Lys
 Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr
 Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro Asn Arg Gln Lys Pro Val Val Asp His Ser
 Val Arg Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val
 His Asp Asp Val

SEQ ID NO:2 Secuencia NM_000222

1 gatcccatcg cagctaccgc gatgagagggc gctcgcggcg cctgggattt tctctgcggt
 61 ctgctcctac tgcttcgogt ccagacagggc tcttctcaac catctgtgag tccaggggaa
 121 ccgtctccac catccatcca tccaggaaaa tcagacttaa tagtccgcgt gggcgacgag
 181 attaggctgt tatgcactga tccgggcttt gtcaaatgga cttttgagat cctggatgaa
 241 acgaatgaga ataagcagaa tgaatggatc acggaaaagg cagaagccac caacaccggc
 301 aaatacacgt gcaccaacaa acacggctta agcaattcca tttatgtggt tgtagagat
 361 cctgccaagc ttttcttctg tgaccgctcc ttgtatggga aagaagacaa cgacacgctg
 421 gtccgctgtc ctctcacaga ccagaagtg accaattatt ccctcaaggg gtgccagggg
 481 aagcctcttc ccaaggactt gaggtttatt cctgacccca aggcgggcat catgatcaaa
 541 agtgtgaaac ggcctacca tcggctctgt ctgcattggt ctgtggacca ggagggcaag
 601 tcagtgtgtg cggaaaaaatt catcctgaaa gtgaggccag cttcaaagc tgtgcctggt
 661 gtgtctgtgt ccaaagcaag ctatcttctt agggaaagggg aagaattcac agtgacgtgc
 721 acaataaaag atgtgtctag ttctgtgtac tcaacgtgga aaagagaaaa cagtcagact
 781 aaactacagg agaaatataa tagctggcat cacggtgact tcaattatga acgtcaggca

ES 2 664 985 T3

841 acgttgacta tcagttcagc gagagttaat gattctggag tgttcatgtg ttatgccaat
 901 aatacttttg gatcagcaaa tgtcacaaca accttggaa tagtagataa aggattcatt
 961 aatatcttcc ccatgataaa cactacagta tttgtaaacy atggagaaaa tgtagatttg
 1021 attgttgaat atgaagcatt ccccaaacct gaacaccagc agtggatcta tatgaacaga
 1081 accttcaactg ataaatggga agattatccc aagtctgaga atgaaagtaa tatcagatac
 1141 gtaagtgaac ttcatctaac gagattaaaa ggcaccgaag gaggcactta cacattccta
 1201 gtgtccaatt ctgacgtcaa tgctgccata gcatttaatg tttatgtgaa taaaaacca
 1261 gaaatcctga cttacgacag gctcgtgaat ggcatgctcc aatgtgtggc agcaggattc
 1321 ccagagccca caatagattg gtatTTTTgt ccaggaactg agcagagatg ctctgcttct
 1381 gtactgccag tggatgtgca gacactaaac tcatctgggc caccgtttgg aaagctagtg
 1441 gttcagagtt ctatagattc tagtgcattc aagcacaatg gcacggttga atgtaaggct
 1501 tacaacgatg tgggcaagac ttctgcctat ttaactttg catttaaagg taacaacaaa
 1561 gagcaaatcc atccccacac cctgttcaact cctttgctga ttggtttctgt aatcgtagct
 1621 ggcatgatgt gcattattgt gatgattctg acctacaaat atttacagaa acccatgtat
 1681 gaagtacagt ggaaggttgt tgaggagata aatggaaaca attatgttta catagacca
 1741 acacaacttc cttatgatca caaatgggag tttcccagaa acaggctgag ttttgggaaa
 1801 accctgggtg ctggagcttt cgggaaggtt gttgaggcaa ctgcttatgg ctttaattaag
 1861 tcagatgagg ccatgactgt cgctgtaaag atgctcaagc cgagtgccca tttgacagaa
 1921 cgggaagccc tcatgtctga actcaaagtc ctgagttacc ttggtaatca catgaatatt
 1981 gtgaatctac ttggagcctg caccattgga gggcccacc tggtcattac agaatattgt
 2041 tgctatggtg atcttttgaa ttttttgaga agaaaactg attcatttat ttgttcaaag
 2101 caggaagatc atgcagaagc tgcactttat aagaatcttc tgcattcaaa ggagtcttcc
 2161 tgacagcagata gtactaatga gtacatggac atgaaacctg gagtttctta tgttgtccca
 2221 accaaggccg acaaaaggag atctgtgaga ataggctcat acatagaaa agatgtgact
 2281 cccgccatca tggaggatga cgagttggcc ctgacttag aagacttgct gagcttttct
 2341 taccaggtgg caaagggcat ggctttcctc gcctccaaga attgtattca cagagacttg
 2401 gcagccagaa atatcctcct tactcatggc cggatcacia agattttgtga ttttggctca
 2461 gccagagaca tcaagaatga ttctaattat gtggttaaag gaaacgctcg actacctgtg
 2521 aagtggatgg cacctgaaag ctttttcaac tgtgtataca cgtttgaaag tgacgtctgg
 2581 tcctatggga tttttctttg ggagctgttc tctttaggaa gcagccccta tcctggaatg
 2641 ccggtcgatt ctaagttcta caagatgatc aaggaaggct tccggatgct cagccctgaa
 2701 cacgcacctg ctgaaatgta tgacataatg aagacttgct gggatgcaga tcccctaaaa
 2761 agaccaacat tcaagcaaat tgttcagcta attgagaagc agatttcaga gagcaccaat
 2821 catatttact ccaacttagc aaactgcagc cccaaccgac agaagcccggt ggtagaccat
 2881 tctgtgcgga tcaattctgt cggcagcacc gcttcctcct cccagcctct gottgtgcac
 2941 gacgatgtct gagcagaatc agtgtttggg tcaccctcc aggaatgatc tcttcttttg
 3001 gcttccatga tggttatTTT cttttctttc aacttgcac caactccagg atagtgggca

ES 2 664 985 T3

3061 ccccaactgca atcctgtcct tctgagcaca ctttagtggc cgatgatttt tgtcatcagc
 3121 caccatccta ttgcaaaggt tccaactgta tatattccca atagcaacgt agcttctacc
 3181 atgaacagaa aacattctga tttggaaaaa gagagggagg tatggactgg gggccagagt
 3241 cctttccaag gcttctccaa ttctgcccaa aaatatgggt gatagtttac ctgaataaat
 3301 ggtagtaatc acagttggcc ttcagaacca tccatagtag tatgatgata caagattaga
 3361 agctgaaaac ctaagtccct tatgtggaaa acagaacatc attagaacaa aggacagagt
 3421 atgaacacct gggcttaaga aatctagtat ttcatgctgg gaatgagaca taggccatga
 3481 aaaaaatgat cccaagtgt gaacaaaaga tgctcttctg tggaccactg catgagcttt
 3541 tatactaccg acctggtttt taaatagagt ttgctattag agcattgaat tggagagaag
 3601 gcctccctag ccagcacttg tatatacgca tctataaatt gtccgtgttc atacatttga
 3661 ggggaaaaaca ccataaggtt tcgtttctgt atacaaccct ggcattatgt ccaactgtgta
 3721 tagaagtaga ttaagagcca tataagtttg aaggaaacag ttaataccat tttttaagga
 3781 aacaatataa ccacaaagca cagtttgaac aaaatctcct cttttagctg atgaacttat
 3841 tctgtagatt ctgtggaaca agcctatcag cttcagaatg gcattgtact caatggattt
 3901 gatgctgttt gacaaagtta ctgattcact gcatggctcc cacaggagtg ggaaaacact
 3961 gccatcttag tttggattct tatgtagcag gaaataaagt ataggtttag cctccttcgc
 4021 aggcatgtcc tggacaccgg gccagtatct atatatgtgt atgtacgttt gtatgtgtgt
 4081 agacaaatat ttggaggggt atttttgcc tgagtccaag agggtccttt agtacctgaa
 4141 aagtaacttg gctttcatta ttagtactgc tcttgtttct tttcacatag ctgtctagag
 4201 tagcttacca gaagcttcca tagtggtgca gaggaagtgg aaggcatcag tccctatgta
 4261 tttgcagttc acctgcactt aaggcactct gttatttaga ctcatcttac tgtacctgtt
 4321 ccttagacct tccataatgc tactgtctca ctgaaacatt taaattttac ccttagact
 4381 gtagcctgga tattattctt gtagtttacc tctttaaaaa caaaacaaaa caaaacaaaa
 4441 aactcccctt cctcactgcc caatataaaa ggcaaagtgt tacatggcag agtttgtgtg
 4501 ttgtcttgaa agattcaggt atgttgccct tatggtttcc cccttctaca tttcttagac
 4561 tacattttaga gaactgtggc cgttatctgg aagtaacat ttgcaactgga gttctatgct
 4621 ctgcacactt tccaaagtta acagattttg gggttgtgtt gtcaccaag agattgttgt
 4681 ttgccatact ttgtctgaaa aattcctttg tgtttctatt gacttcaatg atagtaagaa
 4741 aagtggttgt tagttataga tgtctaggta cttcaggggc acttcattga gagttttgtc
 4801 ttgccatact ttgtctgaaa aattcctttg tgtttctatt gacttcaatg atagtaagaa
 4861 aagtggttgt tagttataga tgtctaggta cttcaggggc acttcattga gagttttgtc
 4921 aatgtctttt gaatattccc aagcccatga gtccttgaag atatttttta tatatacagt
 4981 aactttatgt gtaaatacat aagcggcgta agtttaaagg atgttgggtgt tccacgtgtt
 5041 ttattcctgt atgttgcca attgttgaca gttctgaaga attc

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Plexxikon, Inc.
- 5 <120> Compuestos y métodos para modulación de quinasa, e indicaciones de los mismos
- <130> PN815805EP
- <140> EP13824239.1
- 10 <141> 2013-12-20
- <150> 61/784,928
- <151> 2013-03-14
- 15 <150> 61/745,409
- <151> 21-12-2012
- <160> 2
- 20 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 976
- <212> PRT
- 25 <213> Homo sapiens
- <400> 1

```

Met Arg Gly Ala Arg Gly Ala Trp Asp Phe Leu Cys Val Leu Leu Leu
1           5           10           15

Leu Leu Arg Val Gln Thr Gly Ser Ser Gln Pro Ser Val Ser Pro Gly
20           25           30

Glu Pro Ser Pro Pro Ser Ile His Pro Gly Lys Ser Asp Leu Ile Val
35           40           45

Arg Val Gly Asp Glu Ile Arg Leu Leu Cys Thr Asp Pro Gly Phe Val
50           55           60

Lys Trp Thr Phe Glu Ile Leu Asp Glu Thr Asn Glu Asn Lys Gln Asn
65           70           75           80

Glu Trp Ile Thr Glu Lys Ala Glu Ala Thr Asn Thr Gly Lys Tyr Thr
85           90           95

Cys Thr Asn Lys His Gly Leu Ser Asn Ser Ile Tyr Val Phe Val Arg
100          105          110

Asp Pro Ala Lys Leu Phe Leu Val Asp Arg Ser Leu Tyr Gly Lys Glu
115          120          125

Asp Asn Asp Thr Leu Val Arg Cys Pro Leu Thr Asp Pro Glu Val Thr
130          135          140
    
```

ES 2 664 985 T3

Asn Tyr Ser Leu Lys Gly Cys Gln Gly Lys Pro Leu Pro Lys Asp Leu
 145 150 155 160

Arg Phe Ile Pro Asp Pro Lys Ala Gly Ile Met Ile Lys Ser Val Lys
 165 170 175

Arg Ala Tyr His Arg Leu Cys Leu His Cys Ser Val Asp Gln Glu Gly
 180 185 190

Lys Ser Val Leu Ser Glu Lys Phe Ile Leu Lys Val Arg Pro Ala Phe
 195 200 205

Lys Ala Val Pro Val Val Ser Val Ser Lys Ala Ser Tyr Leu Leu Arg
 210 215 220

Glu Gly Glu Glu Phe Thr Val Thr Cys Thr Ile Lys Asp Val Ser Ser
 225 230 235 240

Ser Val Tyr Ser Thr Trp Lys Arg Glu Asn Ser Gln Thr Lys Leu Gln
 245 250 255

Glu Lys Tyr Asn Ser Trp His His Gly Asp Phe Asn Tyr Glu Arg Gln
 260 265 270

Ala Thr Leu Thr Ile Ser Ser Ala Arg Val Asn Asp Ser Gly Val Phe
 275 280 285

Met Cys Tyr Ala Asn Asn Thr Phe Gly Ser Ala Asn Val Thr Thr Thr
 290 295 300

Leu Glu Val Val Asp Lys Gly Phe Ile Asn Ile Phe Pro Met Ile Asn
 305 310 315 320

Thr Thr Val Phe Val Asn Asp Gly Glu Asn Val Asp Leu Ile Val Glu
 325 330 335

Tyr Glu Ala Phe Pro Lys Pro Glu His Gln Gln Trp Ile Tyr Met Asn
 340 345 350

Arg Thr Phe Thr Asp Lys Trp Glu Asp Tyr Pro Lys Ser Glu Asn Glu
 355 360 365

Ser Asn Ile Arg Tyr Val Ser Glu Leu His Leu Thr Arg Leu Lys Gly
 370 375 380

Thr Glu Gly Gly Thr Tyr Thr Phe Leu Val Ser Asn Ser Asp Val Asn
 385 390 395 400

ES 2 664 985 T3

Ala Ala Ile Ala Phe Asn Val Tyr Val Asn Thr Lys Pro Glu Ile Leu
405 410 415

Thr Tyr Asp Arg Leu Val Asn Gly Met Leu Gln Cys Val Ala Ala Gly
420 425 430

Phe Pro Glu Pro Thr Ile Asp Trp Tyr Phe Cys Pro Gly Thr Glu Gln
435 440 445

Arg Cys Ser Ala Ser Val Leu Pro Val Asp Val Gln Thr Leu Asn Ser
450 455 460

Ser Gly Pro Pro Phe Gly Lys Leu Val Val Gln Ser Ser Ile Asp Ser
465 470 475 480

Ser Ala Phe Lys His Asn Gly Thr Val Glu Cys Lys Ala Tyr Asn Asp
485 490 495

Val Gly Lys Thr Ser Ala Tyr Phe Asn Phe Ala Phe Lys Gly Asn Asn
500 505 510

Lys Glu Gln Ile His Pro His Thr Leu Phe Thr Pro Leu Leu Ile Gly
515 520 525

Phe Val Ile Val Ala Gly Met Met Cys Ile Ile Val Met Ile Leu Thr
530 535 540

Tyr Lys Tyr Leu Gln Lys Pro Met Tyr Glu Val Gln Trp Lys Val Val
545 550 555 560

Glu Glu Ile Asn Gly Asn Asn Tyr Val Tyr Ile Asp Pro Thr Gln Leu
565 570 575

Pro Tyr Asp His Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asn Arg Leu Ser Phe Gly
580 585 590

Lys Thr Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Glu Ala Thr Ala
595 600 605

Tyr Gly Leu Ile Lys Ser Asp Ala Ala Met Thr Val Ala Val Lys Met
610 615 620

Leu Lys Pro Ser Ala His Leu Thr Glu Arg Glu Ala Leu Met Ser Glu
625 630 635 640

Leu Lys Val Leu Ser Tyr Leu Gly Asn His Met Asn Ile Val Asn Leu

ES 2 664 985 T3

				645						650										655
Leu	Gly	Ala	Cys	Thr	Ile	Gly	Gly	Pro	Thr	Leu	Val	Ile	Thr	Glu	Tyr					
			660					665						670						
Cys	Cys	Tyr	Gly	Asp	Leu	Leu	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	Lys	Arg	Asp	Ser					
		675					680					685								
Phe	Ile	Cys	Ser	Lys	Gln	Glu	Asp	His	Ala	Glu	Ala	Ala	Leu	Tyr	Lys					
	690					695						700								
Asn	Leu	Leu	His	Ser	Lys	Glu	Ser	Ser	Cys	Ser	Asp	Ser	Thr	Asn	Glu					
705					710						715				720					
Tyr	Met	Asp	Met	Lys	Pro	Gly	Val	Ser	Tyr	Val	Val	Pro	Thr	Lys	Ala					
				725					730						735					
Asp	Lys	Arg	Arg	Ser	Val	Arg	Ile	Gly	Ser	Tyr	Ile	Glu	Arg	Asp	Val					
				740				745						750						
Thr	Pro	Ala	Ile	Met	Glu	Asp	Asp	Glu	Leu	Ala	Leu	Asp	Leu	Glu	Asp					
		755					760						765							
Leu	Leu	Ser	Phe	Ser	Tyr	Gln	Val	Ala	Lys	Gly	Met	Ala	Phe	Leu	Ala					
	770					775						780								
Ser	Lys	Asn	Cys	Ile	His	Arg	Asp	Leu	Ala	Ala	Arg	Asn	Ile	Leu	Leu					
785					790						795				800					
Thr	His	Gly	Arg	Ile	Thr	Lys	Ile	Cys	Asp	Phe	Gly	Leu	Ala	Arg	Asp					
				805					810						815					
Ile	Lys	Asn	Asp	Ser	Asn	Tyr	Val	Val	Lys	Gly	Asn	Ala	Arg	Leu	Pro					
			820					825						830						
Val	Lys	Trp	Met	Ala	Pro	Glu	Ser	Ile	Phe	Asn	Cys	Val	Tyr	Thr	Phe					
		835					840						845							
Glu	Ser	Asp	Val	Trp	Ser	Tyr	Gly	Ile	Phe	Leu	Trp	Glu	Leu	Phe	Ser					
	850					855						860								
Leu	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Pro	Gly	Met	Pro	Val	Asp	Ser	Lys	Phe	Tyr					
865					870						875				880					
Lys	Met	Ile	Lys	Glu	Gly	Phe	Arg	Met	Leu	Ser	Pro	Glu	His	Ala	Pro					
				885					890						895					

ES 2 664 985 T3

Ala Glu Met Tyr Asp Ile Met Lys Thr Cys Trp Asp Ala Asp Pro Leu
 900 905 910

Lys Arg Pro Thr Phe Lys Gln Ile Val Gln Leu Ile Glu Lys Gln Ile
 915 920 925

Ser Glu Ser Thr Asn His Ile Tyr Ser Asn Leu Ala Asn Cys Ser Pro
 930 935 940

Asn Arg Gln Lys Pro Val Val Asp His Ser Val Arg Ile Asn Ser Val
 945 950 955 960

Gly Ser Thr Ala Ser Ser Ser Gln Pro Leu Leu Val His Asp Asp Val
 965 970 975

<210> 2
 <211> 5084
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

5

<400> 2

gatcccatcg cagctaccgc gatgagaggc gctcgcggcg cctgggattt tctctgcggt 60
 ctgctcctac tgcttcgcgt ccagacaggc tcttctcaac catctgtgag tccaggggaa 120
 ccgtctccac catccatcca tccaggaaaa tcagacttaa tagtccgcgt gggcgacgag 180
 attaggctgt tatgcactga tccgggcttt gtcaaatgga cttttgagat cctggatgaa 240
 acgaatgaga ataagcagaa tgaatggatc acggaaaagg cagaagccac caacaccggc 300
 aaatacacgt gcaccaacaa acacggctta agcaattcca tttatgtgtt tgtagagat 360
 cctgccaaagc ttttccttgt tgaccgctcc ttgtatggga aagaagacaa cgacacgctg 420
 gtccgctgtc ctctcacaga ccagaagtg accaattatt ccctcaaggg gtgccagggg 480
 aagcctcttc ccaaggactt gaggtttatt cctgaccca aggcgggcat catgatcaaa 540
 agtgtgaaac ggcgctacca tcggctctgt ctgcattggt ctgtggacca ggagggcaag 600
 tcagtgtgtg cggaaaaatt catcctgaaa gtgaggccag cttcaaagc tgtgcctggt 660
 gtgtctgtgt ccaaagcaag ctatcttctt agggaagggg aagaattcac agtgacgtgc 720
 acaataaaag atgtgtctag ttctgtgtac tcaacgtgga aaagagaaaa cagtcagact 780
 aaactacagg agaaatataa tagctggcat cacggtgact tcaattatga acgtcaggca 840
 acgttgacta tcagttcagc gagagttaat gattctggag tgttcatgtg ttatgccaat 900
 aatacttttg gatcagcaaa tgtcacaaca accttgggaag tagtagataa aggattcatt 960
 aatatcttcc ccatgataaa cactacagta tttgtaaacg atggagaaaa tgtagatttg 1020
 attggtgaat atgaagcatt ccccaaacct gaacaccagc agtggatcta tatgaacaga 1080
 accttcaactg ataaatggga agattatccc aagtctgaga atgaaagtaa tatcagatac 1140

ES 2 664 985 T3

gtaagtgaac ttcatctaac gagattaanaa ggcaaccgaag gaggcactta cacattccta 1200
 gtgtccaatt ctgacgtcaa tgctgccata gcatttaatg tttatgtgaa tacaaaacca 1260
 gaaatcctga cttacgacag gctcgtgaat ggcatgctcc aatgtgtggc agcaggattc 1320
 ccagagccca caatagattg gtatTTTTgt ccaggaactg agcagagatg ctctgcttct 1380
 gtactgccag tggatgtgca gacactaac tcactctggc caccgtttgg aaagctagtg 1440
 gttcagagtt ctatagattc tagtgattc aagcacaatg gcacggttga atgtaaggct 1500
 tacaacgatg tgggcaagac ttctgcctat ttaactttg catttaaagg taacaacaaa 1560
 gagcaaatcc atccccacac cctgttcaact cctttgctga ttggtttctg aatcgtagct 1620
 ggcatgatgt gcattattgt gatgattctg acctacaaat atttacagaa acccatgtat 1680
 gaagtacagt ggaaggttgt tgaggagata aatggaaaca attatgttta catagaccca 1740
 acacaacttc cttatgatca caaatgggag ttcccagaa acaggctgag ttttgggaaa 1800
 accctgggtg ctggagcttt cgggaaggtt gttgaggcaa ctgcttatgg cttaattaag 1860
 tcagatgagg ccatgactgt cgctgtaaag atgctcaagc cgagtgccca tttgacagaa 1920
 cgggaagccc tcactgtctga actcaaagtc ctgagttacc ttggtaatca catgaatatt 1980
 gtgaatctac ttggagcctg caccattgga gggcccacc ttggtcattac agaattattg 2040
 tgctatggtg atcttttgaa ttttttgaga agaaaacgtg attcatttat ttgttcaaa 2100
 caggaagatc atgcagaagc tgcactttat aagaatcttc tgcattcaaa ggagtcttcc 2160
 tgacgcgata gtactaatga gtacatggac atgaaacctg gagtttctta tgttgtccca 2220
 accaaggccg acaaaaggag atctgtgaga ataggctcat acatagaaag agatgtgact 2280
 cccgccatca tggaggatga cgagttggcc ctgacttag aagactgct gagcttttct 2340
 taccaggtgg caaagggcat ggctttctc gcctccaaga attgtattca cagagacttg 2400
 gcagccagaa atatcctcct tactcatggt cggatcacia agatttga ttttggctta 2460
 gccagagaca tcaagaatga ttctaattat gtggttaaag gaaacgctcg actacctgtg 2520
 aagtggatgg cacctgaaag cattttcaac tgtgtataca cgtttgaaag tgacgtctgg 2580
 tcctatggga tttttctttg ggagctgttc tctttaggaa gcagccccta tcctggaatg 2640
 ccggtcgatt ctaagttcta caagatgatc aaggaaggct tccggatgct cagccctgaa 2700
 cacgcacctg ctgaaatgta tgacataatg aagacttgct gggatgcaga tcccctaaaa 2760
 agaccaacat tcaagcaaat tgttcagcta attgagaagc agatttcaga gagaccaat 2820
 catatttact ccaacttagc aaactgcagc cccaaccgac agaagccgt ggtagacat 2880
 tctgtcggga tcaattctgt cggcagcacc gcttctcct cccagcctct gcttgtgca 2940
 gacgatgtct gagcagaatc agtgtttggg tcaccctcc aggaatgatc tcttctttg 3000

ES 2 664 985 T3

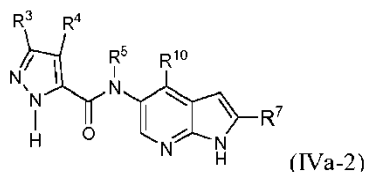
gcttccatga tggttatntt cttttctttc aacttgcata caactccagg atagtgggca 3060
ccccactgca atcctgtcct tctgagcaca ctttagtggc cgatgatttt tgtcatcagc 3120
caccatccta ttgcaaaggt tccaactgta tatattcca atagcaacgt agcttctacc 3180
atgaacagaa aacattctga tttggaaaa gagagggagg tatggactgg gggccagagt 3240
cctttccaag gcttctccaa ttctgcccaa aaatatggtt gatagtttac ctgaataaat 3300
ggtagtaatc acagttggcc ttcagaacca tccatagtag tatgatgata caagattaga 3360
agctgaaaac ctaagtctt tatgtggaaa acagaacatc attagaacaa aggacagagt 3420
atgaacacct gggcttaaga aatctagtat ttcattgctgg gaatgagaca taggccatga 3480
aaaaaatgat cccaagtgt gaacaaaaga tgctcttctg tggaccactg catgagcttt 3540
tatactaccg acctggtttt taaatagagt ttgctattag agcattgaat tggagagaag 3600
gcctccctag ccagcacttg tatatacgca tctataaatt gtccgtgttc atacatttga 3660
ggggaaaaca ccataagggt tcgtttctgt atacaaccct ggcattatgt cactgtgta 3720
tagaagtaga ttaagagcca tataagtttg aaggaaacag ttaataccat tttttaagga 3780
aacaatataa ccacaaagca cagtttgaac aaaatctcct cttttagctg atgaacttat 3840
tctgtagatt ctgtggaaca agcctatcag cttcagaatg gcattgtact caatggattt 3900
gatgctgttt gacaaagtta ctgattcact gcattggctcc cacaggagtg ggaaaacact 3960
gccatcttag tttggattct tatgtagcag gaaataaagt ataggtttag cctccttcgc 4020
aggcatgtcc tggacaccgg gccagtatct atatatgtgt atgtacgttt gtatgtgtgt 4080
agacaaatat ttggaggggt atttttgcc tgagtccaag agggctcttt agtacctgaa 4140
aagtaacttg gctttcatta ttagtactgc tcttgtttct tttcacatag ctgtctagag 4200
tagcttacca gaagcttcca tagtggtgca gaggaagtgg aaggcatcag tccctatgta 4260
tttgagttc acctgcactt aaggcactct gttatntaga ctcatcttac tgtacctgtt 4320
ccttagacct tccataatgc tactgtctca ctgaaacatt taaatnttac cctttagact 4380
gtagcctgga tattattctt gtagtttacc tctntaaaa caaaacaaaa caaaacaaaa 4440
aactcccctt cctcactgcc caatataaaa ggcaaatgtg tacatggcag agtttgtgtg 4500
ttgtcttgaa agattcaggt atgttgctt tatggnttcc cccttctaca tttcttagac 4560
tacatttaga gaactgtggc cgttatctgg aagtaacat ttgcactgga gttctatgct 4620
ctgcacctt tccaaagtta acagatnttg gggttgtgtt gtcaccaag agattgttgt 4680
ttgccatact ttgtctgaaa aattcctttg tgnttctatt gacttcaatg atagtaagaa 4740
aagtggttgt tagttataga tgtctaggta cttcaggggc acttcattga gagnttntgc 4800
ttgccatact ttgtctgaaa aattcctttg tgnttctatt gacttcaatg atagtaagaa 4860
aagtggttgt tagttataga tgtctaggta cttcaggggc acttcattga gagnttntgc 4920

ES 2 664 985 T3

aatgtctttt gaatattccc aagcccatga gtccttgaaa atatttttta tatatacagt	4980
aactttatgt gtaaatacat aagcggcgta agtttaaagg atgttggtgt tccacgtgtt	5040
ttattcctgt atgttgcca attgttgaca gttctgaaga attc	5084

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene Fórmula (IVa-2):



5 o una sal, un solvato, un tautómero, un estereoisómero o un análogo deuterado del mismo farmacéuticamente aceptable, en el que:

R⁷ es halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, arilo, arilo-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, heterociclo, Heterociclo-alquilo C₁₋₄, -C(O)-R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^a, -NHC(O)R^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)NR^aR^a, -NR^aR^a, -NHR^a, -C(O)OR^a, -OC(O)R^a, -SO₂R^a, -NHSO₂R^a, -NHSO₂NHR^a, -NHSO₂NR^aR^a, -SO₂NHR^a, o -SO₂NR^aR^a;

10 cada R^a se selecciona de forma independiente de alquilo C₁₋₆, arilo, arilo-alquilo C₁₋₂, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo-alquilo C₁₋₄;

en el que cada R^a está además opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes de R^b seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

15 R⁷ está opcionalmente sustituido con 1-4 miembros de R⁹ seleccionados de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, arilo, arilo-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilo-alquilo C₁₋₄, heterociclo, Heterociclo-alquilo C₁₋₄ y R⁵;

o los dos sustituyentes de R⁹ adyacentes en un anillo aromático se toman juntos para formar un anillo de 5 o 6 miembros que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

20 R⁸ se selecciona de halógeno, CN, -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -OC(S)R^a, -C(O)R^a, -C(S)R^a, -C(O)OR^a, -C(S)OR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -C(O)NHR^a, -C(S)NHR^a, -C(O)NR^aR^a, -C(S)NR^aR^a, -S(O)₂NHR^a, -S(O)₂NR^aR^a, -C(NH)NHR^a, -C(NH)NR^aR^a, -NHC(O)R^a, -NHC(S)R^a, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(S)R^a, -NHS(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(S)NHR^a, -NR^aC(O)NH₂, -NR^aC(S)NH₂, -NR^aC(O)NHR^a, -NR^aC(S)NHR^a, -NHC(O)NR^aR^a, -NHC(S)NR^aR^a, -NR^aC(O)NR^aR^a, -NR^aC(S)NR^aR^a, -NHS(O)₂NHR^a, -NR^aS(O)₂NH₂, -NR^aS(O)₂NHR^a, -NHS(O)₂NR^aR^a, -NR^aS(O)₂NR^aR^a, -NHR^a y -NR^aR^a;

R¹⁰ es H, -CN, alquilo C₁₋₄, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno de forma independiente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciclopropilo, fenilo, -CN, CN-CH₂-, alcoxi C₁₋₄, R⁹ y un par solitario de electrones; o

30 R³ y R⁴ se toman junto con los átomos con los que están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos como miembros de anillo seleccionados de O, N y S;

35 R⁹ es -OH, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(S)OH, -C(O)NH₂, -C(S)NH₂, -S(O)₂NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -C(NH)NH₂, -OR^h, -SR^h, -OC(O)R^h, -OC(S)R^h, -C(O)R^h, -C(S)R^h, -C(O)OR^h, -C(S)OR^h, -S(O)R^h, -S(O)₂R^h, -C(O)NHR^h, -C(S)NHR^h, -C(O)NR^hR^h, -C(S)NR^hR^h, -S(O)₂NHR^h, -S(O)₂NR^hR^h, -C(NH)NHR^h, -C(NH)NR^hR^h, -NHC(O)R^h, -NHC(S)R^h, -NR^hC(O)R^h, -NR^hC(S)R^h, -NHS(O)₂R^h, -NR^hS(O)₂R^h, -NHC(O)NHR^h, -NHC(S)NHR^h, -NR^hC(O)NH₂, -NR^hC(S)NH₂, -NR^hC(O)NHR^h, -NR^hC(S)NHR^h, -NHC(O)NR^hR^h, -NHC(S)NR^hR^h, -NR^hC(O)NR^hR^h, -NR^hC(S)NR^hR^h, -NHS(O)₂NHR^h, -NR^hS(O)₂NH₂, -NR^hS(O)₂NHR^h, -NHS(O)₂NR^hR^h, -NR^hS(O)₂NR^hR^h, -NHR^h o -NR^hR^h;

cada R^h es de forma independiente H o alquilo C₁₋₂; y

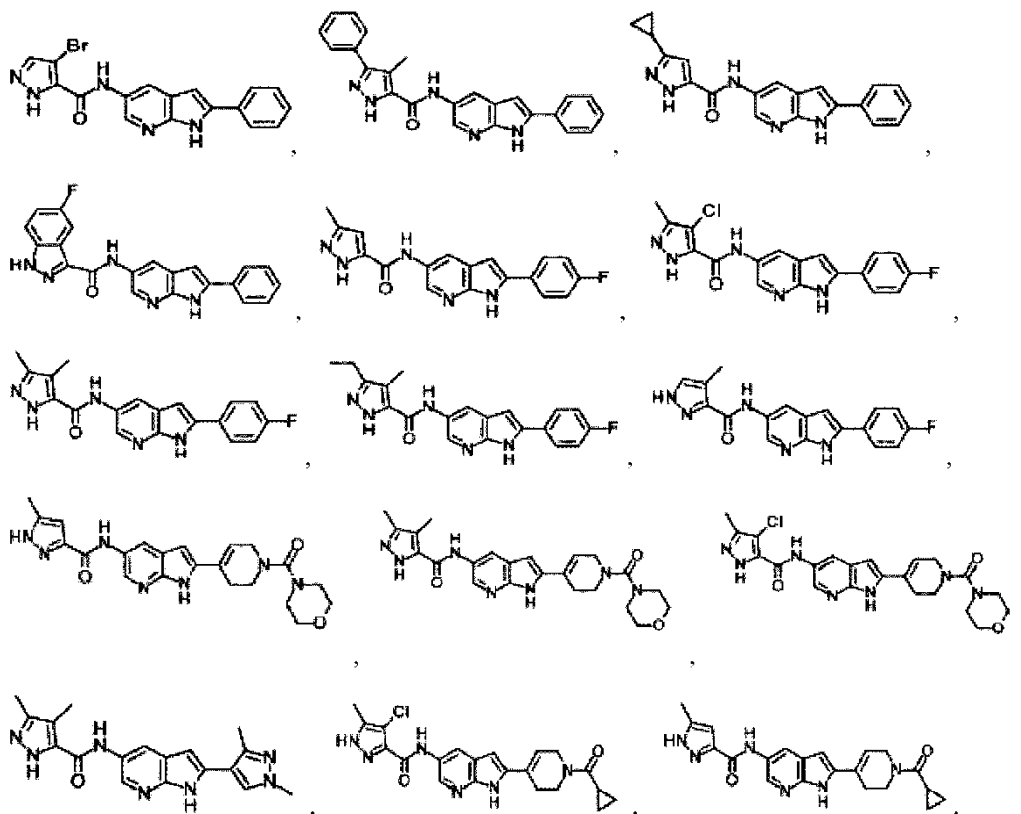
40 cada R⁵ es de forma independiente H o alquilo C₁₋₄.

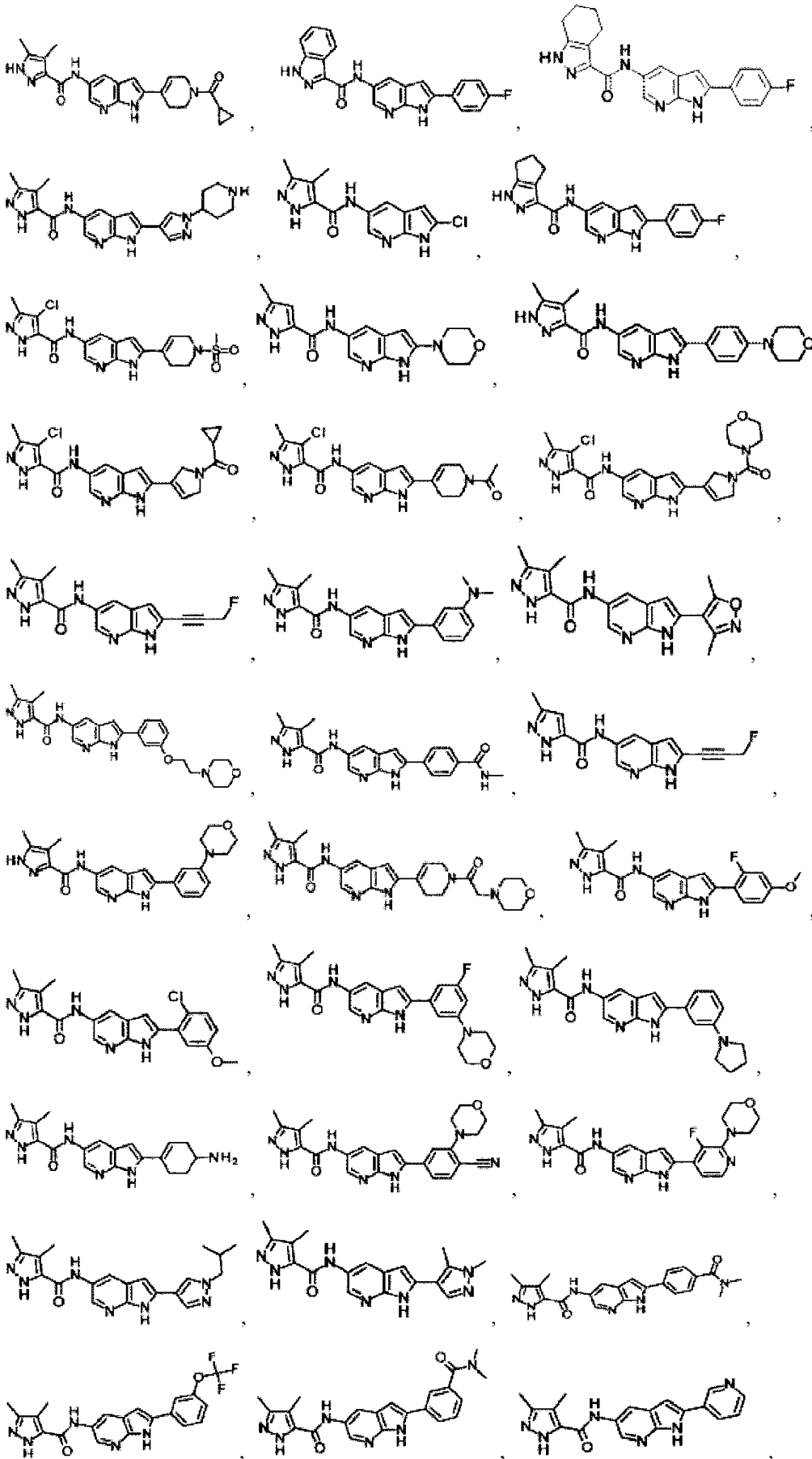
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹⁰ es H.

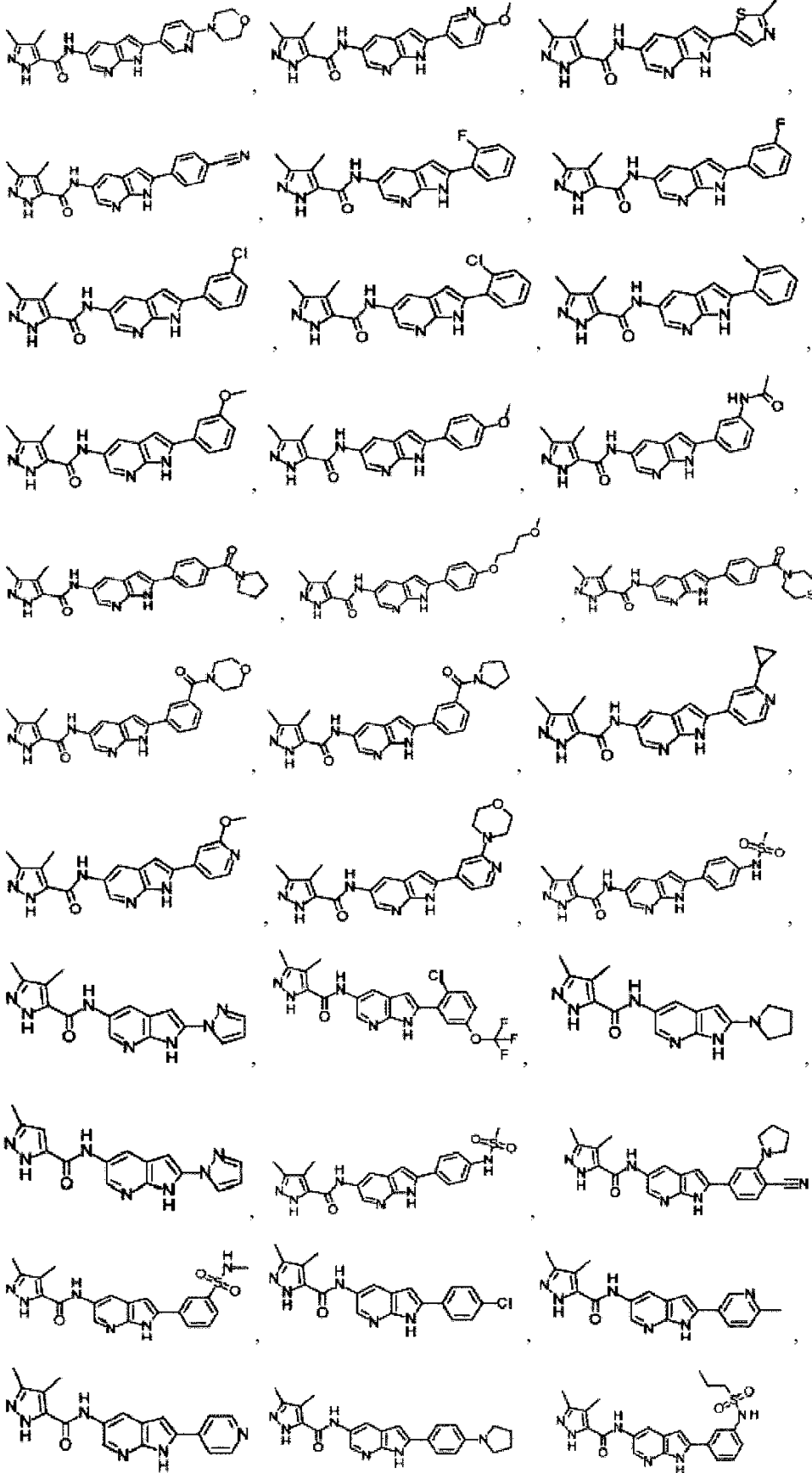
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R³ y R⁴ son cada uno de forma independiente H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciclopropilo, -CN, haloalquilo C₁₋₄, o haloalcoxi C₁₋₄; o R³ y R⁴ se toman junto con los átomos con los que están unidos para formar un anillo de 5 a 8 miembros fusionado opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos seleccionados de N y S.

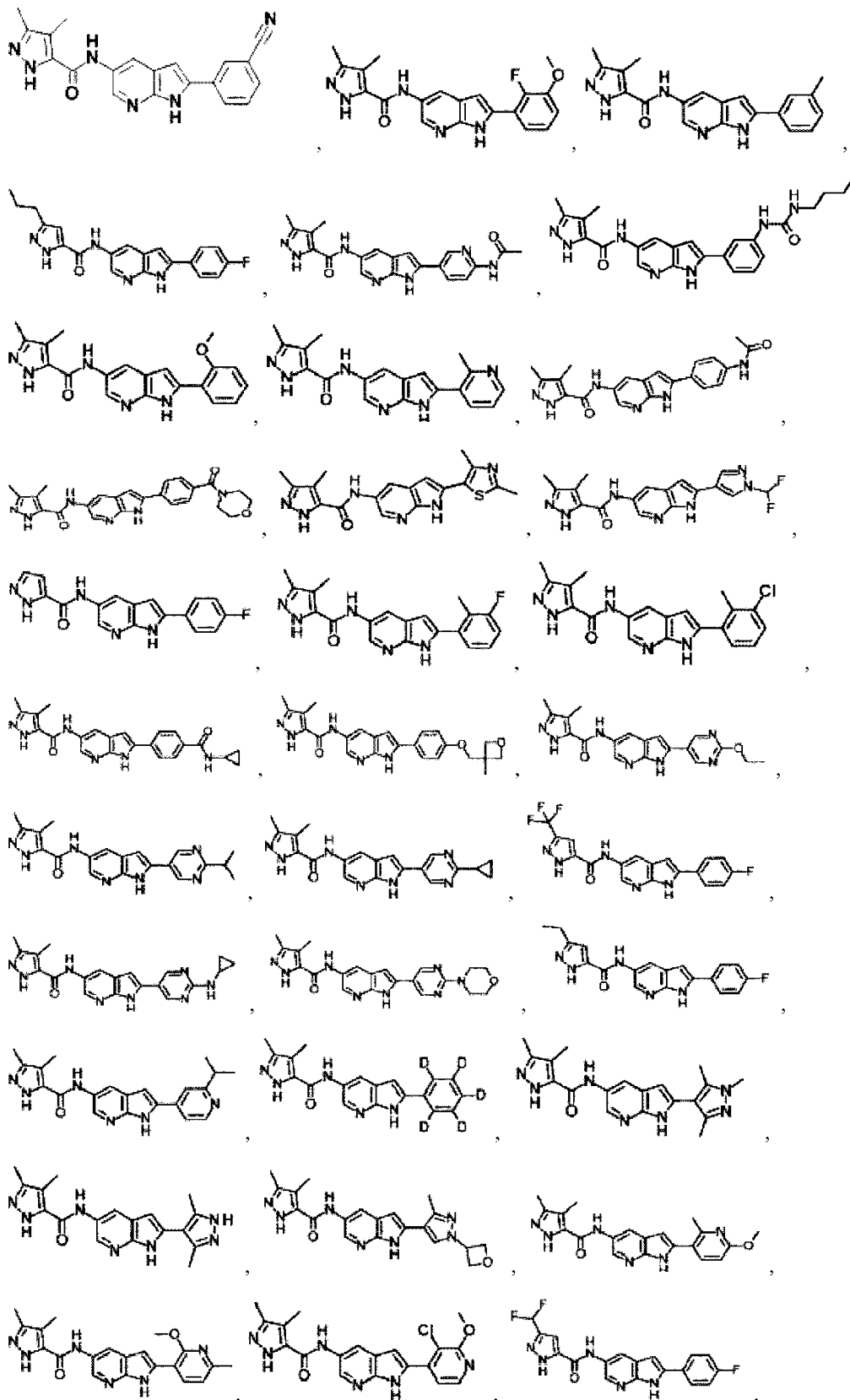
45

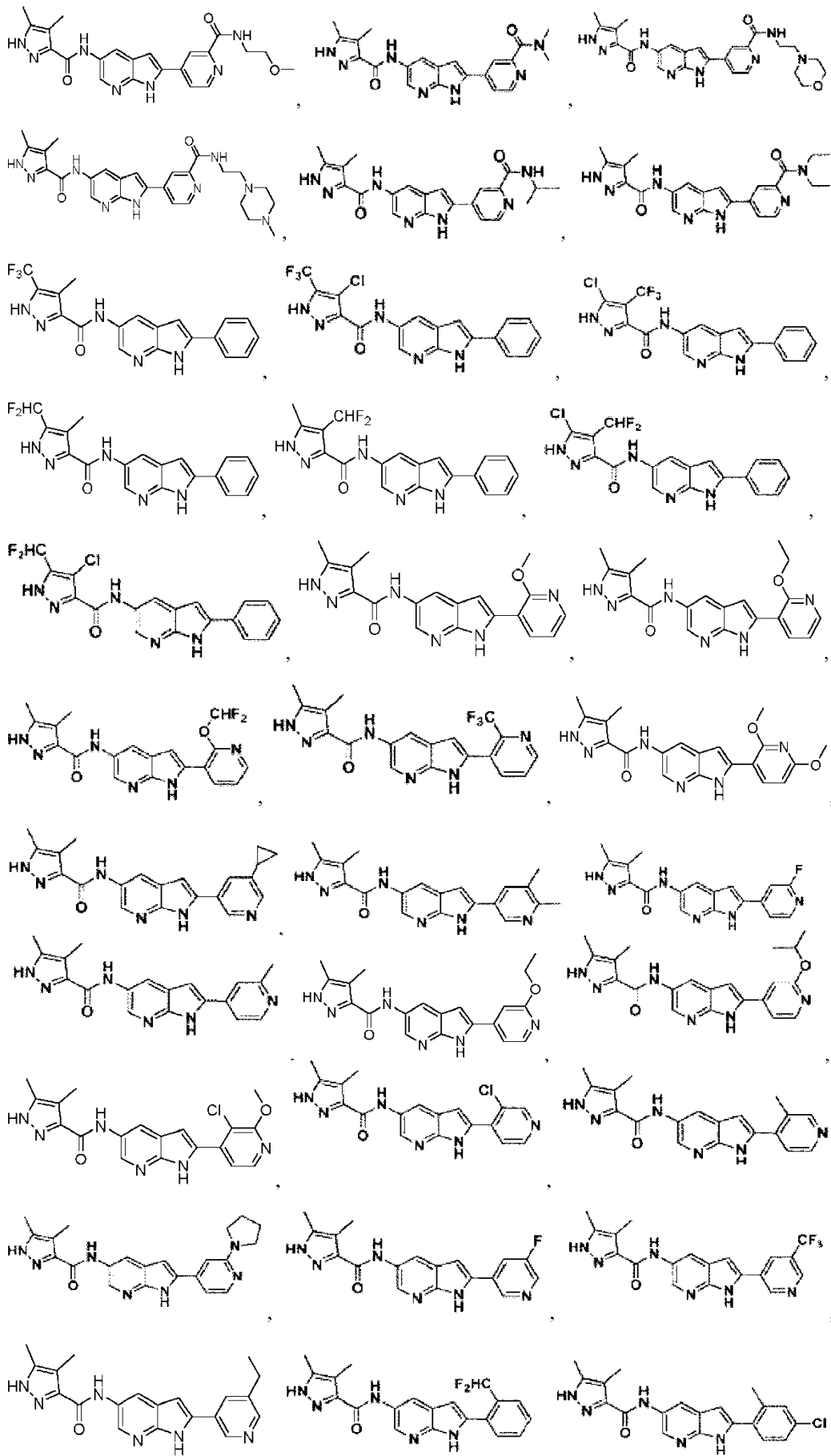
4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R^3 y R^4 se seleccionan cada uno de forma independiente de H, Br, Cl, metilo, etilo, ciclopropilo, -CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$ o $-OCH_2F$, $CNCH_2-$, $NH_2C(O)-$, CH_3NHCO- y $CH_3C(O)NH-$; o R^3 y R^4 se toman junto con los átomos con los que están unidos para formar un anillo fusionado seleccionado de benceno, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclooctano y ciclooctatrieno.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que cada R^9 se selecciona de forma independiente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , arilo, arilo-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilo-alquilo C_{1-2} , heterociclo y heterociclo-alquilo C_{1-4} .
- 10 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^7 es vinilo, etinilo, alquilo C_{1-6} deuterado, alquilo C_{1-6} , halógeno, alcoxi C_{1-6} , 2-ciclopropiletinilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, fenilo, bencilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiozolilo, 4-tiozolilo, 5-tiozolilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, benzoilo, fenilcarbamoilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo o 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido
- 15 opcionalmente con 1-4 miembros de R^{11} seleccionados de forma independiente de halógeno, -OH, $-NH_2$, $-CH_3$, etilo, propilo, isopropilo, 2-metilpropilo, $-CD_3$, $-OCH_3$, -CN, $-CH_2F$, $-CF_2H$, $-CF_3$, CF_2O- , CHF_2O- , CH_2FO- , $-N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, CH_3CONH- , $NH_2C(O)-$, $CH_3NHC(O)-$, $(CH_3)_2NC(O)-$, ciclopropilo, $-SO_2NHR^{13}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-C(O)NHR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, y $-OR^{13}$, en los que cada R^{13} es de forma independiente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heterocicloalquilo C_{4-5} , o heterocicloalquilo C_{4-5} -alquilo C_{1-2} , en los que cada R^{13} está además opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .
- 20 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^7 se selecciona de Cl, Br, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 1-ciclopropilcarbonil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1-morfolinocarbonilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,3-dimetil-pirazol-4-ilo, 1-(4-piperidinil)pirazol-4-ilo, 3,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, 1-(ciclopropilcarbonil)-2,5-dihidro-pirrol-3-ilo, 3-fluoro-propinilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo y 5-tiazolilo.
- 25 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^5 es H.
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

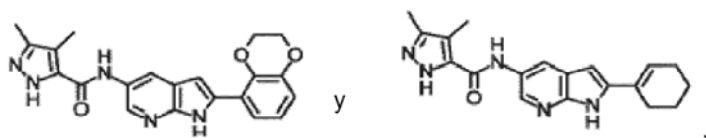






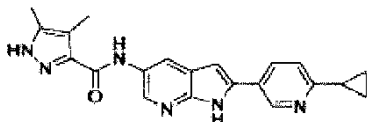






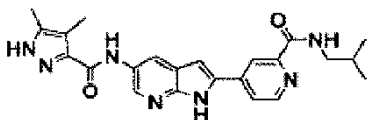
o una sal, hidrato, solvato, tautómero o estereoisómero de los mismos farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



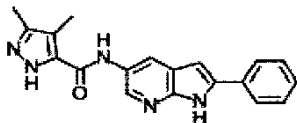
5 o una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

11. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



o una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

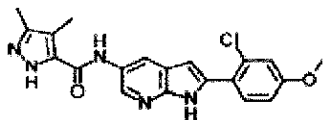
12. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



10

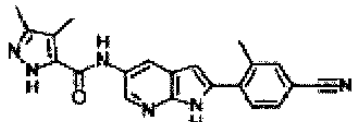
o una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



o una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 14. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



o una sal, un hidrato, un solvato, un tautómero o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 15. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para uso en el tratamiento de melanoma, glioma, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, sarcoma, cáncer de hígado, cáncer del tracto biliar, colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer renal, cáncer ovárico, cáncer adrenocortical, cáncer de próstata, linfoma histiocítico, neurofibromatosis, tumores del estroma gastrointestinal, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia, angiogénesis tumoral, cáncer de tiroides medular, carcinoide, cáncer de pulmón microcítico, sarcoma de Kaposi, feocromocitoma, dolor agudo, dolor crónico o enfermedad de riñón poliquístico.

25 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una composición de la reivindicación 16, y otro agente terapéutico.

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una composición de la reivindicación 16 o 17, para uso en el tratamiento de cáncer, leucemia mielocítica aguda (LMA), tumores del estroma gastrointestinal o mastocitosis.

5 19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una composición de la reivindicación 16 o 17, para uso en el tratamiento de tumores del estroma gastrointestinal.