

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES ENDOSOMALES TIPO PEAJE

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nro. 62/385726, presentada el 09 de septiembre de 2016, que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina y compuestos de 4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina, su uso para inhibir un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier combinación de los mismos (incluidos, entre
10 otros, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9), el uso de los mismos para inhibir una ruta de receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), y cualquier combinación de los mismos, y métodos para tratar enfermedades autoinmunes usando tales compuestos.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

15 La detección temprana de clases específicas de patógenos se logra mediante el sistema inmune innato con la ayuda de receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Los receptores tipo Peaje (TLR) son receptores de reconocimiento de patrones que desempeñan un papel esencial en la inmunidad innata, reconociendo la invasión de patógenos microbianos e iniciando rutas de
20 transducción de señales intracelulares para desencadenar la expresión de genes, cuyos productos pueden controlar las respuestas inmunes innatas. Hay 10 TLR en el genoma humano, donde TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 y TLR6 responden a estímulos extracelulares, mientras que TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 responden a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) intracitoplásmicos,
25 asociados con el compartimiento endolisosomal.

Los receptores tipo Peaje reconocen los patrones moleculares asociados a los patógenos presentes en moléculas ampliamente compartidas por patógenos,

pero que son estructuralmente distintas de las moléculas hospederas. Los ligandos para estos receptores son moléculas microbianas altamente conservadas tales como lipopolisacáridos (LPS) (reconocidos por TLR4), lipopéptidos (TLR2 en combinación con TLR1 o TLR6), flagelina (TLR5), ARN monocatenario (TLR7 y TLR8), ARN de hebra doble (TLR3), ADN que contiene el motivo CpG (reconocido por TLR9) y profilina presente en bacterias uropatógenas (TLR 11). Por lo tanto, los dímeros de TLR de superficie celular que incluyen TLR4–MD–2, TLR1–TLR2 y TLR6–TLR2 reconocen los lípidos de membrana microbiana, mientras que los receptores endosomales tipo Peaje TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 residen en orgánulos intracelulares y reconocen ácidos nucleicos microbianos.

TLR7, TLR8 y TLR9 pertenecen a una subfamilia de TLR en función de su estructura genómica, similitudes de secuencia y homología. TLR7, TLR8 y TLR9 se encuentran en compartimentos endolisosomales intracelulares y muestran un patrón único de expresión específica de tipo celular que se cree es responsable de diferentes perfiles de respuesta de patógenos.

Además de reconocer material extraño, los TLR pueden responder erróneamente a productos propios y causar enfermedades autoinmunes. TLR7 y 9, sensores inmunes innatos para ARN o ADN microbianos, respectivamente, han sido implicados en enfermedades autoinmunes como la psoriasis (véase Lande, *et al.*, "Células dendríticas plasmocitoides detectan auto-ADN acoplado con péptido antimicrobiano", *Nature* 449, pp 564–569, 2007), la artritis (véase Asagiri, *et al.*, "Señalización del receptor 9 tipo Peaje dependiente de catepsina K revelada en artritis experimental", *Science* 319, págs. 624–627, 2008) y el lupus eritematoso sistémico (SLE) (véase Pisitkun, P., *et al.*, "Respuestas de células B autorreactivas a antígenos relacionados con ARN debido a la duplicación del gen TLR7", *Science* 312, pp 1669–72, 2006; Deane, J.A., *et al.*, "El control de la expresión del receptor 7 tipo Peaje es esencial para restringir la autoinmunidad y la proliferación de células dendríticas", *Immunity*, 27, pp 801–10, 2007; Christensen, S.R. *et al.*, "Los receptores tipo Peaje 7 y TLR9 dictan especificidad de autoanticuerpo y tienen funciones inflamatorias y reguladoras opuestas en un modelo murino de lupus", *Immunity* 25, pp 417–428, 2006; Ehlers, M., *et al.*, "Se

requiere la señalización TLR9/MyD88 para el cambio de clase a autoanticuerpos IgG2a y 2b patogénicos en SLE", J. Exp. Med. 203, pp 553–561, 2006; Deane, J.A. y Bolland S. "TLR sensibles a ácidos nucleicos como modificadores de autoinmunidad", J. Immunol., 117, pp 6573–8, 2006; y Marshak–Rothstein, A., y Rifkin, I.R., "Autoantígenos inmunológicamente activos: el papel de los receptores tipo Peaje en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria crónica", Annu. Rev. Immunol., 25, pp 419–441, 2007).

Se ha demostrado que la autoinmunidad se ve agravada por el tráfico aberrante de ácidos nucleicos propios a endolisosomas (véase Lande, *et al.*, 2007; Marshak–Rothstein y Rifkin, 2007; y Leadbetter, *et al.*, "Los complejos de cromatina–IgG activan las células B mediante el doble compromiso de IgM y receptores tipo Peaje", Nature, 416, pp 603–607, 2002). En enfermedades autoinmunes como el LES, el auto–ARN y el auto–ADN forman complejos con autoanticuerpos contra el ácido nucleico o las nucleoproteínas, administrados en compartimentos endosomales a través de endocitosis mediada por FcγRII, lo que conduce a la activación de células dendríticas (DC) y la producción de interferón tipo I (IFN) (Barrat, *et al.*, "Los ácidos nucleicos de origen mamífero pueden actuar como ligandos endógenos para los receptores tipo Peaje y pueden promover el lupus eritematoso sistémico", J. Exp. Med. 202, pp 1131–1139, 2005). Mientras que en la psoriasis, el auto–ADN y el auto–ARN forman complejos con el péptido antimicrobiano catiónico LL37, obtienen acceso a TLR7 y 9 en endolisosomas de DC, e inducen la producción aberrante de IFN–α (Ganguly *et al.*, "Los complejos auto–ARN–péptidos antimicrobianos activan las células dendríticas humanas a través de TLR7 y TLR8", J. Exp. Med. 206, pp 1983–1994, 2009, y Lande, *et al.*, 2007). En la artritis reumatoide (AR), la membrana sinovial está infiltrada por células inmunes activadas, predominantemente macrófagos y células T, lo que resulta en la producción crónica de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas de la matriz. El TNF desempeña un papel central en la AR y se ha demostrado que la inhibición de TLR8 inhibe la producción de TNF (véase Sandra M. Sacre , *et al.*, "Los Inhibidores de TLR8 reducen la producción de TNF a partir de cultivos de membrana sinovial reumatoide humana", J. Immun., 81, pp 8002–8009, 2008).

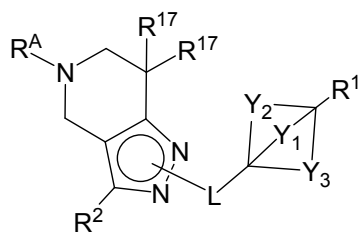
Debido a su asociación con enfermedades autoinmunes, se ha sugerido

que TLR7, TLR8 y TLR9 son objetivos terapéuticos importantes para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la psoriasis y otras enfermedades autoinmunes.

5 SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

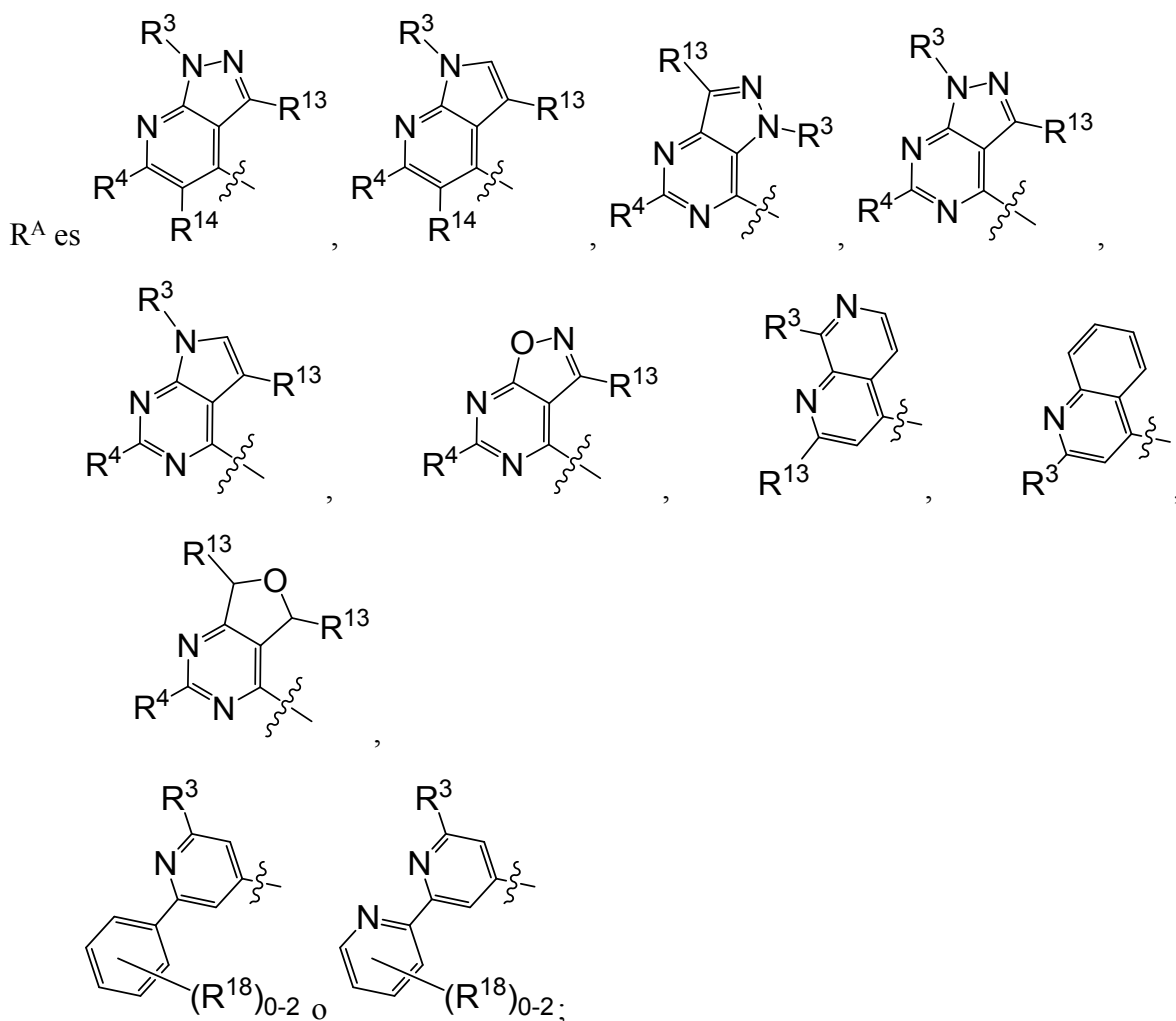
Sigue existiendo la necesidad de nuevos tratamientos y terapias para enfermedades autoinmunes, en particular enfermedades autoinmunes asociadas con TLR7, TLR8 y/o actividad de TLR9. La invención proporciona compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos, que pueden inhibir un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero sin limitación, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9). Además, los compuestos de la invención pueden inhibir una ruta endosomal del receptor tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier combinación de los mismos. La invención proporciona adicionalmente métodos para tratar, prevenir o mejorar enfermedades autoinmunes asociadas con la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero sin limitación, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9), que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. Diversas formas de realización de la invención se describen en la presente.

En un aspecto de la invención, son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (A), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que pueden inhibir un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero no limitado a, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9). Adicionalmente, los compuestos de la Fórmula (A) pueden inhibir una ruta endosomal de receptor tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), y cualquier combinación de los mismos:



Fórmula (A)

en donde:



L es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

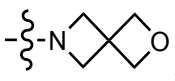
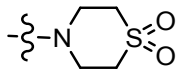
Y₁ es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

10 Y₂ es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Y₃ es $-\text{CH}_2-$, $-\text{XCH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{X}-$;

X es $-\text{CH}_2-$ u O;

R¹ es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NHR}^5$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_m\text{NHR}^5$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, -

- $\text{NHC(=O)(CH}_2)_n\text{OR}^9$, $-\text{NHC(=O)OR}^9$, $-\text{NH(CH}_2)_m\text{C(=O)N(R}^5)_2$, $-\text{NH(CHR}^9)_n\text{C(=O)R}^6$, $\text{NHC(=O)(CHR}^9)_n\text{R}^6$, $-\text{NHC(=O)(CHR}^9)_n\text{N(R}^8)_2$, $-\text{NHC(=O)(CHR}^9)_n\text{NHR}^8$, $-\text{NH(CHR}^9)_n\text{C(=O)N(R}^8)_2$, $-\text{NH(CHR}^9)_m\text{C(=O)R}^6$, $-\text{NHR}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N(R}^5)_2$, $-\text{NHR}^5$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{N(R}^6\text{R}^8)$, $-\text{NH(C(R}^9)_2)_n\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C(=O)OR}^{11}$, $-\text{NH(CH}_2)_n\text{R}^6$, $-\text{NH(CHR}^9)_n\text{R}^6$, $-\text{N(R}^6)_2$, $-\text{NHC(=O)(CH}_2)_n\text{N(CD}_3)_2$, $-\text{NH(CHR}^9)_n\text{CH}_2\text{OR}^9$, $-\text{NHCH}_2(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$, $-\text{NH(CHR}^9)_n\text{OR}^9$, $-\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$, $-\text{NHCH}_2(\text{C(R}^9)_2)_n\text{OR}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{NR}^9\text{C(=O)R}^5$, $-\text{NR}^9\text{C(=O)(CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{NR}^9\text{C(=O)OR}^5$, $-\text{NHS(=O)}_2\text{R}^5$, $-\text{NHC(=O)(CH}_2)_n\text{NR}^9\text{C(=O)R}^5$, $-\text{NHC(=O)(CH}_2)_n\text{NR}^9\text{S(=O)}_2\text{R}^5$,
 $-\zeta-\text{N}$ , $-\zeta-\text{N}$ , un 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, un heteroarilo de 5-6 miembros que tiene de 1 a 3 miembros de anillo seleccionados independientemente de N, O y S, y un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene de 1 a 2 miembros de anillo seleccionados independientemente de N, NH, NR^{16} y O que no está sustituido o está sustituido con 1-2 grupos R^7 ;
- R^2 es H, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ o alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ sustituido por 1-2 grupos R^{15} ;
- R^3 es H, alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, $-\text{CD}_3$ o bencilo sustituido por 1-2 grupos R^{10} ;
- R^4 es H, NH_2 , alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, halo o un fenilo sustituido por 0-2 grupos R^{18} ;
- cada R^5 se selecciona independientemente a partir de alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, $-\text{CD}_3$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$;
- R^6 es un cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_6$, un oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano, o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tienen 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR^{16} y O el cual es no sustituido o sustituido por 1-2 grupos R^{12} ;
- cada R^7 se selecciona independientemente a partir de alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, halo, hidroxilo, oxo y un alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ sustituido por 1 a 3 $-\text{OH}$;
- cada R^8 se selecciona independientemente a partir de haloalquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, $-(\text{C(R}^9)_2)_n\text{OR}^9$ y un alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ sustituido por 1 a 3 $-\text{OH}$;
- cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$;
- R^{10} es alcoxilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_6$;
- R^{11} es un cicloalquilo $\text{C}_3\text{--C}_6$ el cual no está sustituido o está sustituido por 1 a 3 grupos alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$;
- cada R^{12} se selecciona independientemente a partir de alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$, hidroxilo, halo y un alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ sustituido por 1 a 3 $-\text{OH}$;
- R^{13} es H o alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$;

R^{14} es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^{15} es $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nN(R^8)_2$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$, $-NHR^6$, $-NH_2$, $-N(R^5)_2$, $-NHR^8$, $-N(R^6R^8)$, $-NH(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-NR^9C(=O)OR^{11}$, $-NH(CHR^9)_nR^6$, $-N(R^6)_2$, $-N(CD_3)_2$, $-NH(CHR^9)_nOR^9$ o $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$;

cada R^{16} es alquilo C_1-C_6 ;

cada R^{17} se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

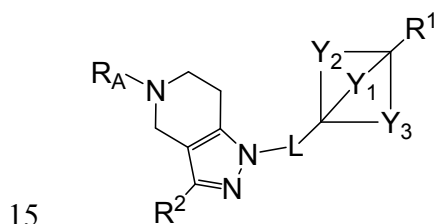
cada R^{18} se selecciona independientemente a partir de halo, $-CN$, alcoxi C_1-C_6 y alquilo

C_1-C_6 ;

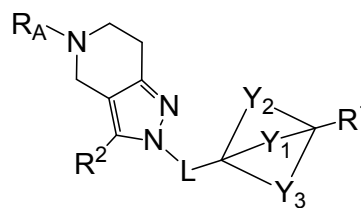
m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6

En ciertas formas de realización, dichos compuestos de la Fórmula (A) son compuestos de la Fórmula (I) y la Fórmula (II):



Fórmula (I)



Fórmula (II).

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II) o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II), o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluidos, entre otros, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9).

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II), o subfórmula del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una

enfermedad autoinmune asociada con

- i) actividad de TLR7, o
- ii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8, o
- iii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8 y actividad de TLR9.

5 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de una ruta endosomal del receptor tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), y cualquier combinación
10 de los mismos.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad autoinmune.

15 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad autoinmune, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso lupus, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar
20 primaria, trombocitopénica púrpura inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis. En una forma de realización de este aspecto, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, síndrome de Sjögren o psoriasis.

25 Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero sin limitación, TLR7/8, TLR7)/8/9, TLR7/9 y TLR8/9), en donde el método incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una
30 cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II), o subfórmulas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tratando así la enfermedad.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad autoinmune asociada con:

- i) actividad de TLR7, o
- ii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8, o
- 5 iii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8 y actividad de TLR9.

donde el método incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (A), la Fórmula (I) o la Fórmula (II), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tratando de este modo la enfermedad.

- 10 Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de una ruta endosomal del receptor tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), y cualquier combinación de las mismas, en donde el método incluye la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (A), la Fórmula (I)
- 15 o la Fórmula (II), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tratando de ese modo la enfermedad.

- Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de TLR7, donde el método incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento en una cantidad efectiva de
- 20 un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II), o subfórmulas de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tratando de ese modo la enfermedad.

- Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de TLR7 y TLR8, donde el método incluye
- 25 administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento en una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II), o subfórmulas de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tratando de ese modo la enfermedad.

- Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad
- 30 autoinmune asociada con la actividad de TLR7, TLR8 y TLR9, donde el método incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento en una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II), o

subfórmulas de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tratando de ese modo la enfermedad.

En ciertas formas de realización de tales métodos de tratamiento, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis. En otra forma de realización, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, síndrome de Sjögren o psoriasis.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, discoide lupus, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, trombocitopenia inmune púrpura, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoidea o psoriasis. En una forma de realización de este aspecto, la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, síndrome de Sjögren o psoriasis.

Otro aspecto de la invención es una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I) o Fórmula (II), o subfórmulas del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales y opcionalmente, que comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona independientemente de agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, citocinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), compuestos antipalúdicos, compuestos antirreumáticos, inhibidores de factor de activación de células B (BAFF), inhibidores del estimulador de linfocitos B (BLyS) y hormonas esteroideas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Diversas formas de realización enumeradas de la invención se describen en la

presente Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar formas de realización adicionales de la presente invención.

5 Definiciones

El término "alquilo C_1-C_6 ", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburo ramificada o no ramificada completamente saturada que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de "grupos" alquilo C_1-C_6 " incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo y hexilo.

El término "alcoxi- C_1-C_6 ", tal como se usa aquí, se refiere al grupo -Oalquilo C_1-C_6 , en el que el grupo alquilo- C_1-C_6 " es como se define en la presente. Los ejemplos no limitantes de grupos "alcoxi C_1-C_6 -" incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, n-pentiloxi, isopentiloxi y hexiloxi.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo, monocíclico, bicíclico condensado, tricíclico condensado o policíclico puenteado saturado. Los ejemplos no limitantes de sistemas de anillo bicíclicos o policíclicos condensados puenteados en puente incluyen biciclo[1.1.1]pentano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[2.2.2]octano y adamantanilo. Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo C_3-C_6 " se refiere a un grupo monocíclico saturado que tiene al menos 3, y como máximo 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de tales grupos " C_3-C_6 cicloalquilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "haloalquilo C_1-C_6 ", como se usa en la presente, se refiere al respectivo "alquilo C_1-C_6 -" como se define en la presente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del "alquilo C_1-C_6 " es reemplazado por un átomo de halo. Los grupos haloalquilo C_1-C_6 pueden ser mono-haloalquilo C_1-C_6 , en donde dichos grupos haloalquilo C_1-C_6 tienen un yodo, un bromo, un cloro o un flúor. Adicionalmente, los grupos haloalquilo C_1-C_6 pueden ser dihaloalquilo C_1-C_6 en donde tales grupos haloalquilo C_1-C_6 pueden tener dos átomos de halógeno

seleccionados independientemente de entre yodo, bromo, cloro o fluoro. Además, los grupos haloalquilo C_1-C_6 pueden ser polihaloalquilo C_1-C_6 en donde tales grupos haloalquilo C_{1-6} pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de dos o más átomos halo diferentes. Tal polihaloalquilo C_1-C_6 puede ser perhalo-haloalquilo C_1-C_6 donde todos los átomos de hidrógeno del respectivo alquilo C_1-C_6 han sido reemplazados con átomos de halógeno y los átomos de halógeno puede iguales o una combinación de diferentes átomos de halo. Los ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo C_1-C_6 incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo.

Los términos "halo" o "halógeno", como se usan en la presente memoria, se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heteroarilo de 5-6 miembros", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de anillo aromático monocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo, donde 1 a 3 miembros de anillo se seleccionan independientemente de los heteroátomos N, O y S. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos de 5-6 miembros incluyen 2- o 3-furilo; 2- o 3-tienilo; 1-, 2- o 3-pirrolilo; 2-, 4- o 5-oxazolilo; 2-, 4- o 5-tiazolilo; 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo; 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo; 3-, 4- o 5-isoxazolilo; 3-, 4- o 5-isotiazolilo; 4- o 5-1,2,3-oxadiazolilo; 4- o 5-1,2,3-triazolilo; 2- o 5-1,3,4-tiadiazolilo; 2-, 3- o 4-piridilo; 3-, 4-, 5- o 6-piridazinilo; 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, y 2- o 3-pirazinilo.

El término "heteroátomos" como se usa en el presente documento, se refiere a átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

El término "heterocicloalquilo de 4-6 miembros", tal como se utiliza aquí se refiere a una estructura de anillo monocíclico que tiene de 4 a 6 miembros de anillo, en el que uno a dos de los miembros de anillo se seleccionan independientemente de N, NH, NR^{16} , O o $-S-$, en el que R^{16} es alquilo C_1-C_6 . En formas de realización preferidas un heterocicloalquilo de 4-6 miembros es una estructura de anillo monocíclico que tiene de 4 a 6 miembros en el anillo en el que uno a dos de los miembros del anillo se seleccionan independientemente de N, NH, NR^{16} y O, en donde R^{16} es alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos no limitantes de

grupos heterocicloalquilo de 4–6 miembros, como se usan en el presente documento, incluyen azetadinilo, azetadin–1–ilo, azetadin–2–ilo, azetadin–3–ilo, oxetanilo, oxetan–2–ilo, oxetan–3–ilo, oxetan–4–ilo, tietanilo, tietan–2–ilo, tietan–3–ilo, tietan–4–ilo, pirrolidinilo, pirrolidin–1–ilo, pirrolidin–2–ilo, pirrolidin–3–ilo, 5 pirrolidin–4 –ilo, pirrolidin–5–ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuran–2–ilo, tetrahidrofuran–3–ilo, tetrahidrofuran–4–ilo, tetrahidrofuran–5–ilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotien–2–ilo, tetrahidrotien–3–ilo, tetrahidrotieno–4–ilo, tetrahidrotieno–5–ilo, piperidinilo, piperidin–1–ilo, piperidin–2–ilo, piperidin–3–ilo, piperidin–4–ilo, piperidin–5–ilo, piperidin–6–ilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiran–2–ilo, 10 tetrahidropiran–3–ilo, tetrahidropiran–4–ilo, tetrahidropiran–5–ilo, tetrahidropiran–6–ilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiran–2–ilo, tetrahidrotiopiran–3–ilo, tetrahidrotiopiran–4–ilo, tetrahidrotiopiran–5–ilo, tetrahidrotiopiran–6–ilo, piperazinilo, piperazin–1–ilo, piperazin–2–ilo, gaitero azin–3–ilo, piperazin–4–ilo, piperazin–5–ilo, piperazin–6–ilo, morfolinilo, morfolin–2–ilo, morfolin–3–ilo, 15 morfolin–4–ilo, morfolin–5–ilo, morfolin–6–ilo, tiomorfolinilo, tiomorfolin–2–ilo, tiomorfolin–3–ilo, tiomorfolin–4–ilo, tiomorfolin–5–ilo, tiomorfolin–6–ilo, oxatianoilo, oxatiano–2–ilo, oxatiano–3–ilo, oxatiano–5–ilo, oxatiano–6–ilo, ditianoilo, ditiano–2–ilo, ditiano–3–ilo, ditiano–5–ilo, ditiano–6–ilo, dioxolanilo, dioxolan–2–ilo, dioxolan–4–ilo, dioxolan–5–ilo, tioxanilo, tioxan–2–ilo, tioxan–3–ilo, tioxan–4–ilo, tioxan–5–ilo, 20 ditiolanilo, ditiolan–2–ilo, ditiolan–4–ilo, ditiolan–5–ilo, pirazolidinilo, pirazolidin–1–ilo, pirazolidin–2–ilo, pirazolidin–3–ilo, pirazolidin–4–ilo y pirazolidin–5–ilo.

El término "hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo –OH.

25 El término "oxo" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo =O.

El término "enfermedad autoinmune", o "trastorno autoinmune", como se utiliza en la presente, se refiere a enfermedades en donde las células atacan sin control los propios tejidos y órganos del cuerpo (autoinmunidad), produciendo reacciones inflamatorias y otros síntomas y enfermedades graves. Los ejemplos no limitantes 30 de enfermedades autoinmunes incluyen púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica, lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), esclerosis sistémica, diabetes

mellitus tipo 1 o inmunomediada, glomerulonefritis mediada inmune, esclerodermia, anemia perniciosa, alopecia, pénfigo, pénfigo vulgar, miastenia gravis, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de Crohn, enfermedad de Graves, psoriasis, enfermedades tiroideas autoinmunes, enfermedad de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, polimiositis, dermatomiositis, síndrome CREST, síndrome de Goodpasture, enfermedad mixta del tejido conectivo, miastenia gravis pseudoparalítica, oftalmia simpática, uveítis falcigénica, hepatitis crónica agresiva, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad de Werlof, vitiligo vulgar, enfermedad de Behcet, enfermedad del colágeno, uveítis, síndrome de Sjögren, miocarditis autoinmune, enfermedades hepáticas autoinmunes, gastritis autoinmune, pénfigo, síndrome de Guillain–Barré, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, espondilitis anquilosante, trombocitopenia idiopática, poliarteritis nodosa, esclerosis biliar primaria, sarcoidosis, colangitis esclerosante, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener y mielopatía asociada a HTLV–1.

El término "combinación" o "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales, se administran a un paciente de forma simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, a modo de ejemplo, un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales, son ambos administrados a un sujeto como entidades separadas ya sea simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente sin límites de tiempo específicos, en donde dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los ingredientes activos en el cuerpo del sujeto. Este último se aplica también a la terapia cóctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

Los términos "composición" o "composición farmacéutica," como se utiliza en la presente, se refieren a una mezcla de un compuesto de la invención con al menos uno y opcionalmente más de uno de otros componentes químicos

farmacéuticamente aceptables, tales como vehículos, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

5 Como se utiliza en la presente, el término "inhibir", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno, o enfermedad dada, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico.

10 El término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" como se utiliza en la presente, se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluyen isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente será fijado a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no poder ser superpuestas sobre su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son
15 superpuestas sobre su imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereoisómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden ser superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una
20 mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero los cuales no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta es especificada según el sistema R– S de Cahn– Ingold– Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse
25 por cualquiera R o S. Compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce pueden designarse (+) o (–) dependiendo de la dirección (dextro– o levorrotatoria) que rotan el plano de luz polarizada según la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y pueden así dar origen a enantiómeros,
30 diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas que serán definidas, en términos de la estereoquímica absoluta, como (R)– o (S)–.

Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente

aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antimicóticos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, 5 aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, edulcorantes, agentes sapófiros, tintes, y similares y combinaciones de los mismos, como se conocerá por aquellos con experiencia en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289– 1329). Excepto en lo que respecta a cualquier vehículo 10 convencional incompatible con el ingrediente activo, su uso es contemplado en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en la presente, se refiere a una sal que no anula la actividad biológica y propiedades de los compuestos de la invención, y no causa irritación significativa a un sujeto al que 15 se administra.

El término "sujeto", como se utiliza en la presente, abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, los seres humanos, chimpancés, gorilas, monos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, ratas, ratones, cobayas, y similares. Los ejemplos de no 20 mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. Con frecuencia el sujeto es un ser humano, y puede ser un ser humano que ha sido diagnosticado en necesidad de tratamiento para una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero sin 25 limitación a, TLR7/8, TLR7/ 8/9, TLR7/9 y TLR8/9), o asociado con una ruta endosomal del receptor tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier combinación.

El término "un sujeto en necesidad de tal tratamiento" se refiere a un sujeto que se beneficia biológicamente, médicamente o mejora su calidad de vida a partir de tal 30 tratamiento.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención

que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, reducción o inhibición de una actividad enzimática o proteica, o mejorar los síntomas, aliviar las afecciones, retrasar o retardar la progresión de la enfermedad, o prevenir una enfermedad, etc. En una forma de realización no

5 limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o aliviar una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) al menos parcialmente, mediado por un receptor endosomal tipo-Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier

10 combinación de los mismos (incluidos, entre otros, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9), o mediados por un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), y cualquier combinación de los mismos o (ii) asociado con un receptor endosomal tipo Peaje (p. por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier combinación de los mismos (incluidos, entre otros, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y

15 TLR8/9), o asociado con un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier combinación de los mismos, o (iii) caracterizada por actividad (normal o anormal) de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero no limitado a, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9); o (2) reducir o inhibir la actividad

20 de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier combinación de los mismos (incluidos, entre otros, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9, y TLR8/9); o (3) reducir o inhibir la expresión de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier combinación de los mismos (incluidos, entre otros, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9, y TLR8/9). En otra

25 forma de realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto proporcionado en la presente que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9) y cualquier

30 combinación de los mismos (incluidos, entre otros, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9, y TLR8/9), o inhibir la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), y cualquier combinación de los mismos.

Los términos "inhibidores de TLR7", "antagonista de TLR7", "inhibidor de TLR7" o "inhibidores de TLR7", como se usan en el presente documento, se refieren a un compuesto de la invención que inhibe el Receptor 7 tipo Peaje (TLR7). Los compuestos de la invención inhiben tanto al interferón tipo I como a las citoquinas proinflamatorias corriente debajo de TLR7.

Los términos "inhibidores de TLR8", "antagonista de TLR8", "inhibidor de TLR8" o "inhibidores de TLR8", como se usan en el presente documento, se refieren a un compuesto de la invención que inhibe el receptor 8 tipo Peaje (TLR8).

Los términos "inhibidores de TLR7 y TLR8", "antagonistas de TLR7 y TLR8", "inhibidor de TLR7 y TLR8" o "inhibidores de TLR7 y TLR8", como se usan en la presente memoria, se refieren a un compuesto de la invención que inhibe el receptor 7 tipo Peaje (TLR7) y el Receptor 8 tipo Peaje (TLR8). Los compuestos de la invención inhiben tanto el interferón tipo I corriente abajo de TLR7 como las citoquinas proinflamatorias corriente abajo de NF-KB en la señalización de TLR7 y TLR8. Un "inhibidor de TLR7 y TLR8" o "antagonista de TLR7 y TLR8" también se puede representar mediante el término "antagonista de TLR7/8".

Los términos "inhibidores de TLR7, TLR8 y TLR9", "antagonistas de TLR7, TLR8 y TLR9", "inhibidor de TLR7, TLR8 y TLR9" o "inhibidores de TLR7, TLR8 y TLR9", como se usan en la presente memoria, se refieren a un compuesto de la invención que inhibe el Receptor 7 tipo Peaje (TLR7), el Receptor 8 tipo Peaje (TLR8) y el Receptor 9 tipo Peaje (TLR9). Los compuestos de la invención inhiben tanto el interferón tipo I corriente abajo de TLR7 como las citoquinas proinflamatorias corriente abajo de NF-KB en la señalización de TLR7 y TLR8. Un "inhibidor de TLR7 y TLR8 y TLR9" o "antagonista de TLR7 y TLR8 y TLR9" también se puede representar mediante el término "antagonista de TLR7/8/9".

Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una forma de realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, retardar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra forma de realización "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernible por el

- paciente. En aún otra forma de realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra forma de realización,
- 5 "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

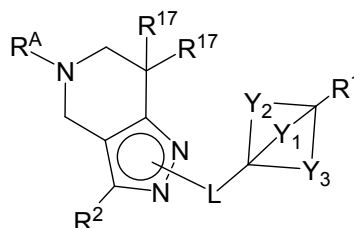
Los nombres de compuestos proporcionados en este documento se obtuvieron utilizando ChemDraw Ultra versión 12.0 (CambridgeSoft ®) o JChem versión 5.3.1 (ChemAxon).

- 10 A menos que se especifique lo contrario, el término "compuestos de la presente invención", "compuestos de la invención" o "compuestos proporcionados en este documento" se refiere a compuestos de la fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II) y subfórmulas de los mismos (tales como compuestos de la Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk), y sales farmacéuticamente aceptables,
- 15 estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (que incluyen sustituciones de deuterio), así como fracciones inherentemente formadas.

- Como se utiliza en la presente, el término "un," "una," "el", "los" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el
- 20 contexto de las reivindicaciones) se utilizan para cubrir formas tanto singulares como plurales a menos que se indique lo contrario o claramente sea contradicho por el contexto.

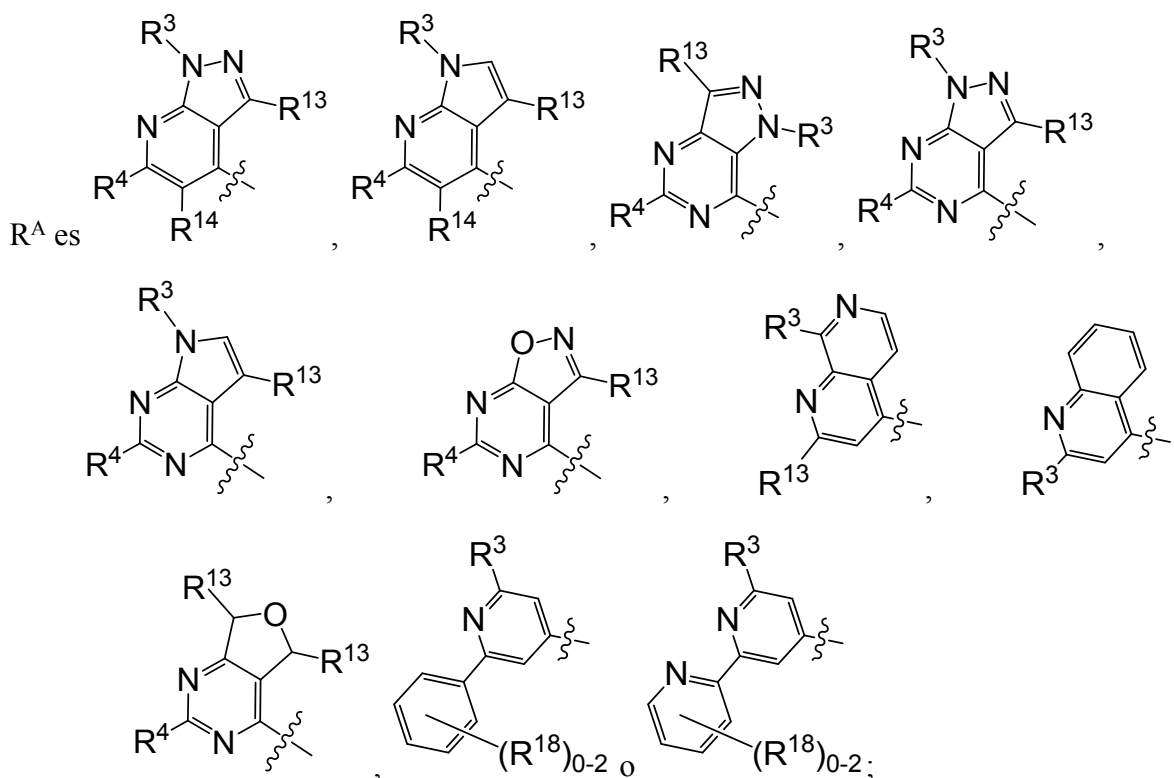
Compuestos de la Invención

- 25 Los compuestos de la invención son compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula (A)

en donde:



L es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

5 Y_1 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Y_2 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Y_3 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{XCH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{X}-$;

X es $-\text{CH}_2-$ u O;

R^1 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NHR}^5$,
 10 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_m\text{NHR}^5$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{NHR}^8$, $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_m\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHR}^6$,
 15 $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NHR}^5$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^6\text{R}^8)$, $-\text{NH}(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$, $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CD}_3)_2$,
 $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{CH}_2\text{OR}^9$, $-\text{NHCH}_2(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$, $-\text{NH}(\text{CHR}^9)_n\text{OR}^9$, $-\text{NR}^9(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$, $-\text{NHCH}_2(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$, $-\text{OR}^9$, $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$,
 $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^5$,

$-\zeta-\text{N}-\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$, $-\zeta-\text{N}-\text{C}_4\text{H}_7\text{S}(=\text{O})_2$, un 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, un heteroarilo de

20 5-6 miembros que tiene 1 a 3 miembros de anillo seleccionados independientemente de

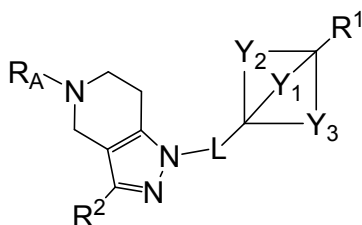
- N, O y S, y un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados entre N, NH, NR¹⁶ y O que no está sustituido o está sustituido con 1–2 grupos R⁷;
- R² es H, alquilo C₁–C₆, haloalquilo C₁–C₆ o alquilo C₁–C₆ sustituido por 1–2 grupos R¹⁵;
- 5 R³ es H, alquilo C₁–C₆, –CD₃ o bencilo sustituido por 1–2 grupos R¹⁰;
- R⁴ es H, NH₂, alquilo C₁–C₆, halo o un fenilo sustituido por 0–2 grupos R¹⁸;
- cada R⁵ se selecciona independientemente a partir de alquilo C₁–C₆, –CD₃ y –(CH₂)_nOR⁹;
- R⁶ es un cicloalquilo C₃–C₆, un oxa–3–azabicyclo[3.2.1]octano o un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a
- 10 partir de N, NH, NR¹⁶ y O el cual no está sustituido o está sustituido por 1–2 grupos R¹²;
- cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de alquilo C₁–C₆, halo, hidroxilo, oxo y un alquilo C₁–C₆ sustituido por 1 a 3 –OH;
- cada R⁸ se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C₁–C₆, –(C(R⁹))₂OR⁹ y
- 15 un alquilo C₁–C₆ sustituido por 1 a 3 –OH;
- cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁–C₆;
- R¹⁰ es alcoxilo C₁–C₆ o cicloalquilo C₃–C₆;
- R¹¹ es un cicloalquilo C₃–C₆ el cual no está sustituido o está sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C₁–C₆;
- 20 cada R¹² se selecciona independientemente a partir de alquilo C₁–C₆, hidroxilo, halo y un alquilo C₁–C₆ sustituido por 1 a 3 –OH;
- R¹³ es H o alquilo C₁–C₆;
- R¹⁴ es H o alquilo C₁–C₆;
- R¹⁵ es –NHC(=O)(CH₂)_mNHR⁵, –NHC(=O)(CH₂)_mN(R⁵)₂, –NHC(=O)(CH₂)_mNH₂, –
- 25 NHC(=O)(CHR⁹)_nR⁶, –NHC(=O)(CHR⁹)_nN(R⁸)₂, –NHC(=O)(CHR⁹)_nNHR⁸, –NH(CHR⁹)_nC(=O)N(R⁸)₂, –NH(CHR⁹)_nC(=O)R⁶, –NHR⁶, –NH₂, –N(R⁵)₂, –NHR⁸, –N(R⁶R⁸), –NH(C(R⁹))₂R¹⁰, –NR⁹C(=O)OR¹¹, –NH(CHR⁹)_nR⁶, –N(R⁶)₂, –N(CD₃)₂, –NH(CHR⁹)_nOR⁹ o –NHCH₂(C(R⁹))₂OR⁹;
- cada R¹⁶ es alquilo C₁–C₆;
- 30 cada R¹⁷ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁–C₆;
- cada R¹⁸ se selecciona independientemente a partir de halo, –CN, alcoxi C₁–C₆ y alquilo C₁–C₆;

m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y

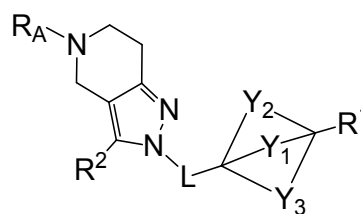
n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6

- Ciertos aspectos y ejemplos de los compuestos de la invención se proporcionan en la siguiente lista de formas de realización enumeradas adicionales. Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar formas de realización adicionales de la presente invención.

- Forma de realización 1. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I) o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



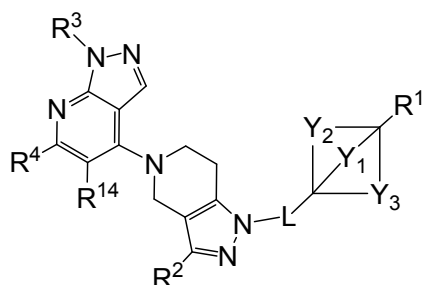
Fórmula (I)



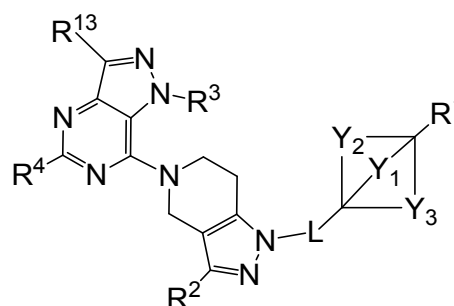
Fórmula (II).

en donde Y₁, Y₂, Y₃, L, R¹, R² y R_A son como se definen en la presente para compuestos de la Fórmula (A).

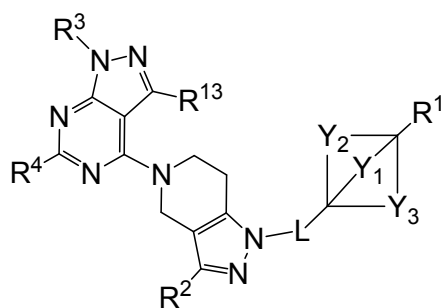
- Forma de realización 2. El compuesto que tiene la estructura de la fórmula (A) o fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic), fórmula (Id), fórmula (Ie), fórmula (If), Fórmula (Ig), Fórmula (Ih), Fórmula (Ii), Fórmula (Ij) o Fórmula (Ik), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



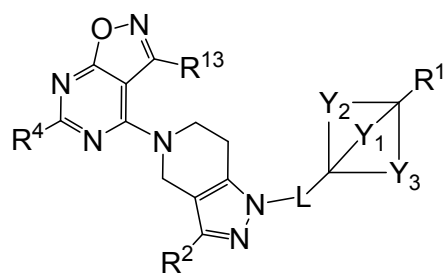
Fórmula (Ia)



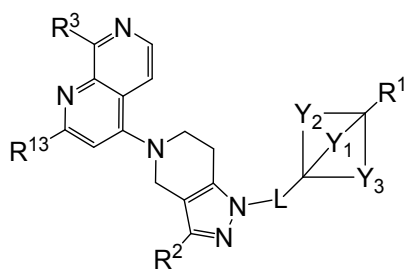
Fórmula (Ib)



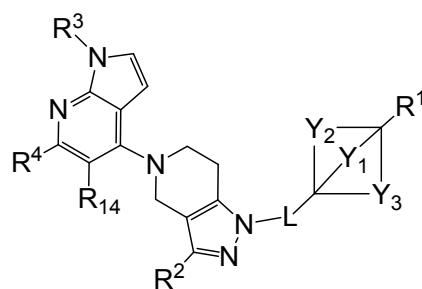
Fórmula (Ic)



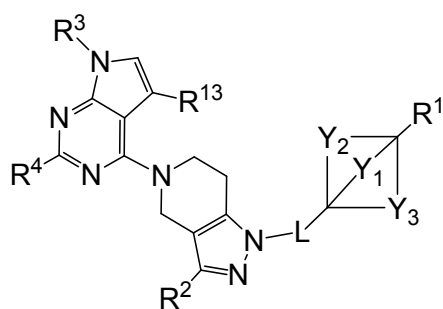
Fórmula (Id)



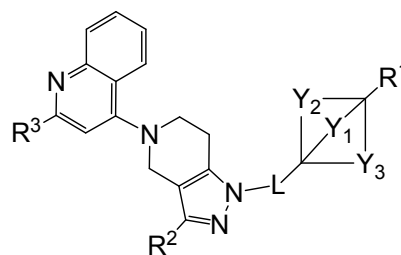
Fórmula (Ie)



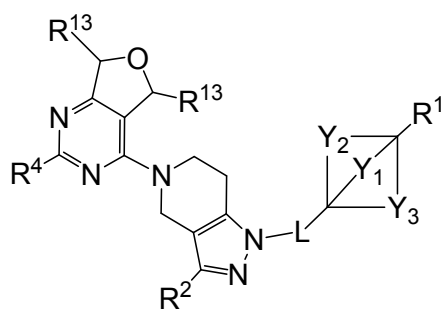
Fórmula (If)



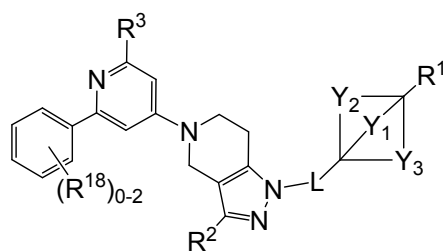
Fórmula (Ig)



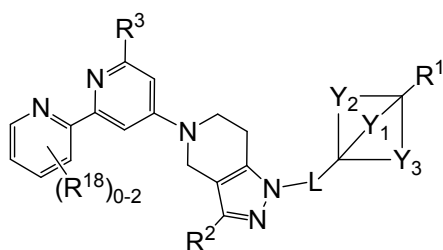
Fórmula (Ih)



Fórmula (Ii)



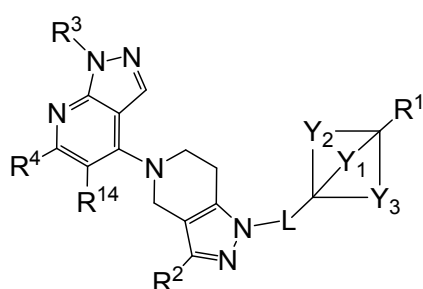
Fórmula (Ij)



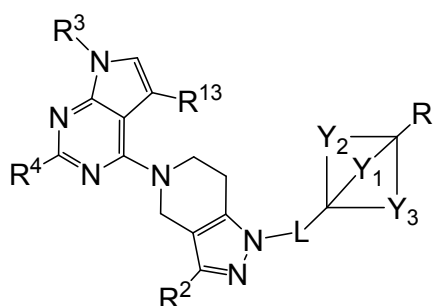
Fórmula (Ik)

en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , R^{14} y R^{18} son como se definen en la presente para los compuestos de la Fórmula (A).

Forma de realización 3. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ia) o Fórmula (Ig), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



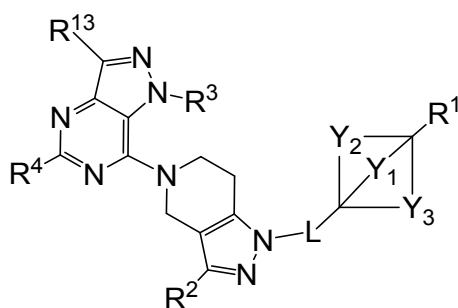
Fórmula (Ia)



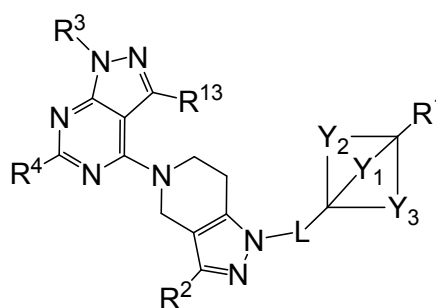
Fórmula (Ig)

en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^{13} son como se definen en la presente para los compuestos de la Fórmula (A).

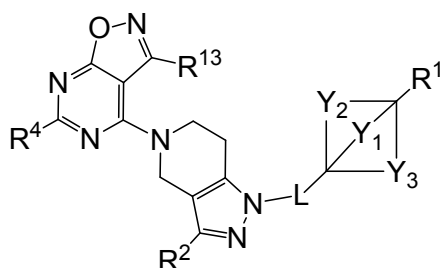
Forma de realización 4. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ib) o Fórmula (Ic), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (Ib)



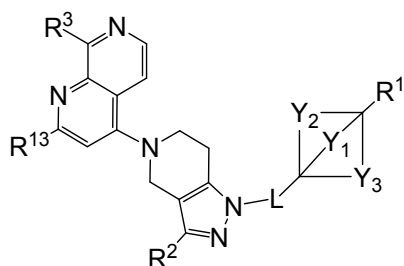
Fórmula (Ic)



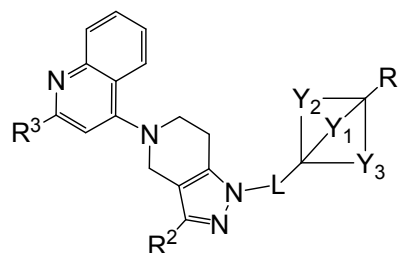
Fórmula (Id)

en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^{13} son como se definen en la presente para los compuestos de la Fórmula (A).

- Forma de realización 5. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ie) o
5 Fórmula (Ih), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



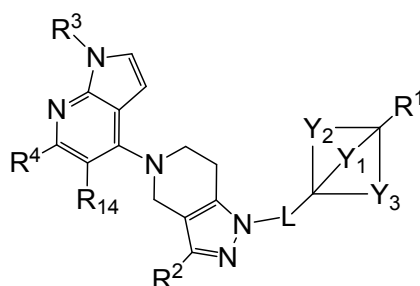
Fórmula (Ie)



Fórmula (Ih)

en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la presente para compuestos de la Fórmula (A).

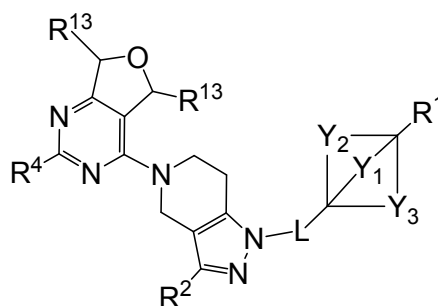
- 10 Forma de realización 6. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (If) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (If)

- 15 en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^{14} son como se definen en la presente para los compuestos de la Fórmula (A).

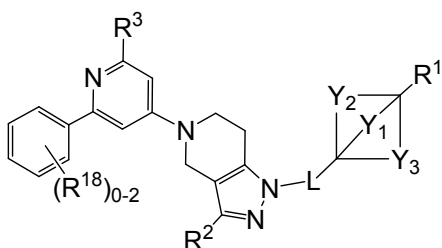
Forma de realización 7. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ii) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



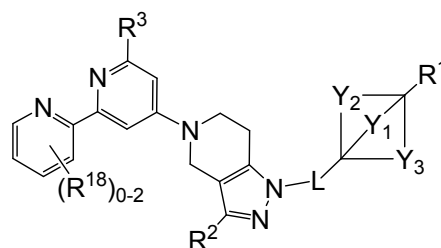
Fórmula (Ii)

en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^4 y cada R^{13} son como se definen para los compuestos de la Fórmula (A).

- 5 Forma de realización 8. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ij) o Fórmula (Ik), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



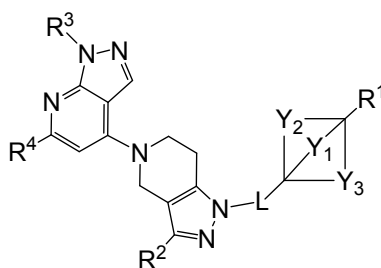
Fórmula (Ij)



Fórmula (Ik)

- 10 en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^3 y R^{18} son como se definen para los compuestos de la Fórmula (A).

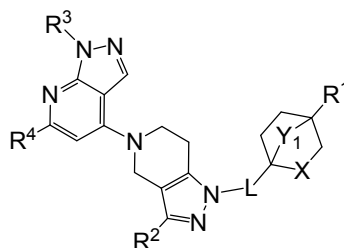
Forma de realización 9. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Im) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (Im)

en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definen para los compuestos de la Fórmula (A).

Forma de realización 10. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (In) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



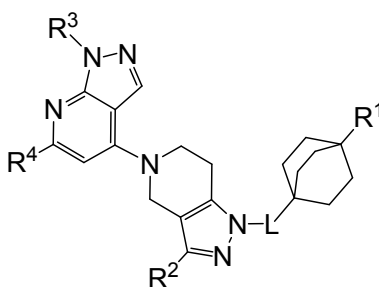
5

Fórmula (In)

en donde Y₁, X, L, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en la presente para compuestos de la Fórmula (A).

Forma de realización 11. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Io) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10

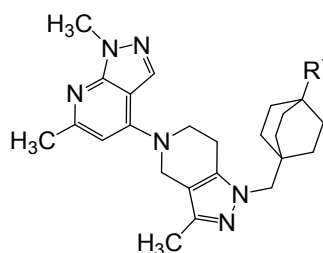


Fórmula (Io)

en donde L, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen en la presente para compuestos de la Fórmula (A).

Forma de realización 12. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (I) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ip) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

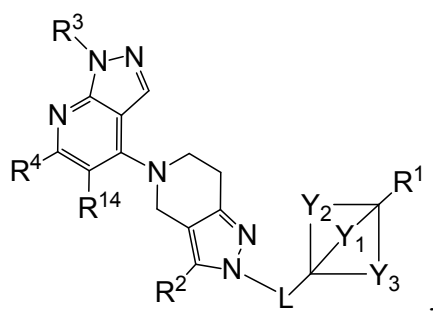
15



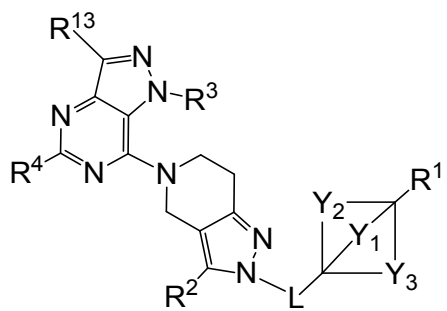
Fórmula (Ip)

en donde R¹ es como se define en la presente para los compuestos de la Fórmula (A).

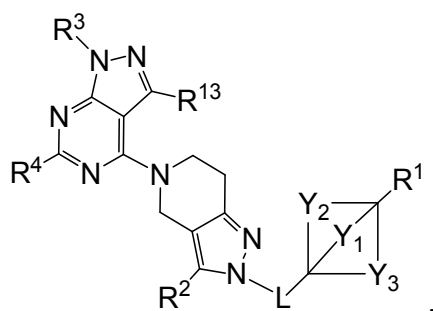
Forma de realización 13. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o
 Fórmula (II) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (IIa),
 Fórmula (IIb), Fórmula (IIc), Fórmula (IId), Fórmula (Ile), Fórmula (IIf), Fórmula
 5 (IIg), Fórmula (IIh), Fórmula (Iii), Fórmula (IIj) o la Fórmula (IIk), o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo:



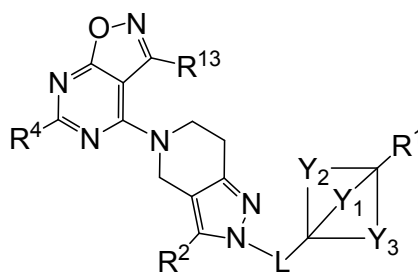
Fórmula (IIa)



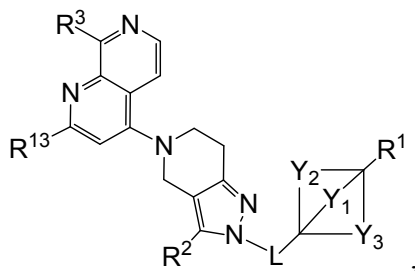
Fórmula (IIb)



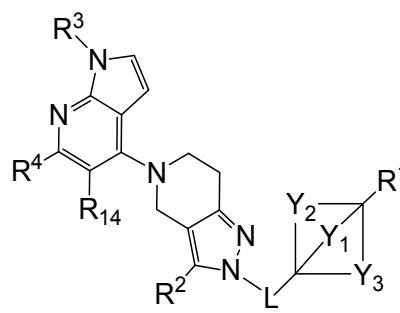
Fórmula (IIc)



Fórmula (IId)

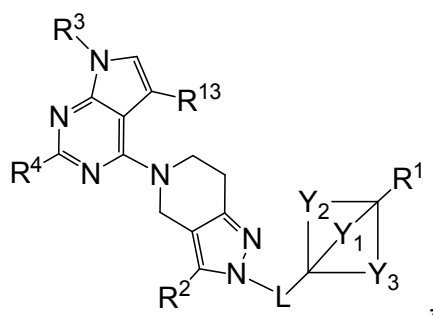


Fórmula (Ile)

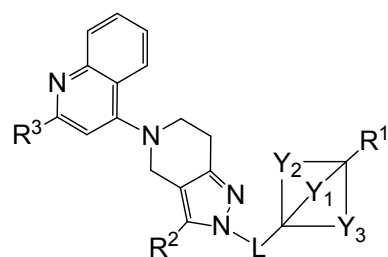


Fórmula (IIf)

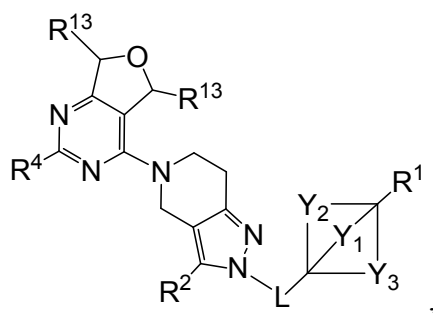
10



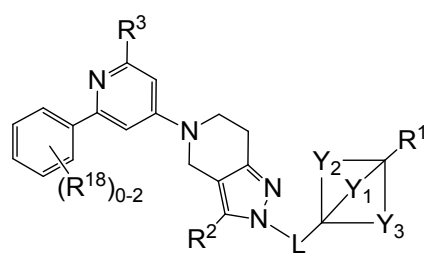
Fórmula (IIg)



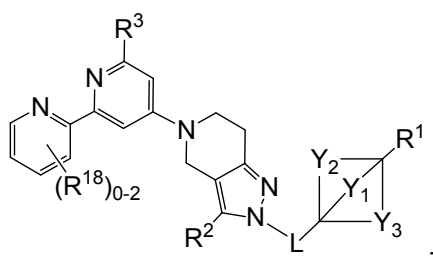
Fórmula (IIh)



Fórmula (IIi)



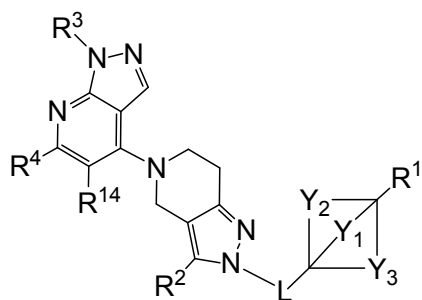
Fórmula (IIj)



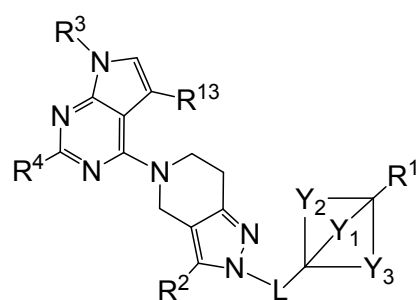
Fórmula (IIk)

en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} , R^{14} y R^{18} son como se definen en la presente para los compuestos de la Fórmula (A).

Forma de realización 14. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (II) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (IIa) o Fórmula (IIg), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



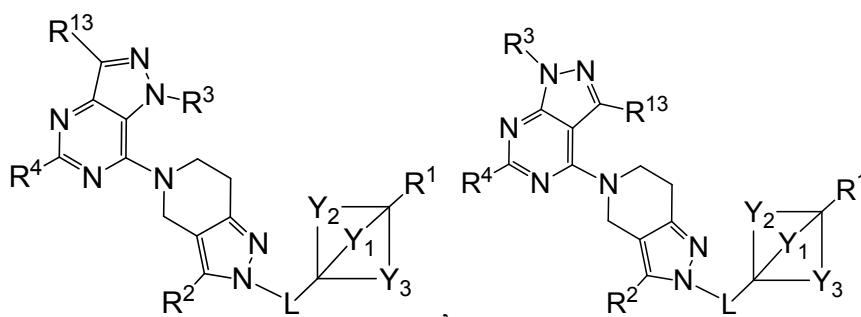
Fórmula (IIa)



Fórmula (IIg)

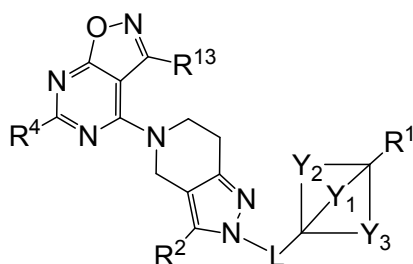
en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^{13} son como se definen en la presente para los compuestos de la Fórmula (A).

Forma de realización 15. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (II) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (IIb),
 5 Fórmula (IIc) o Fórmula (IId), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IIb)

Fórmula (IIc)

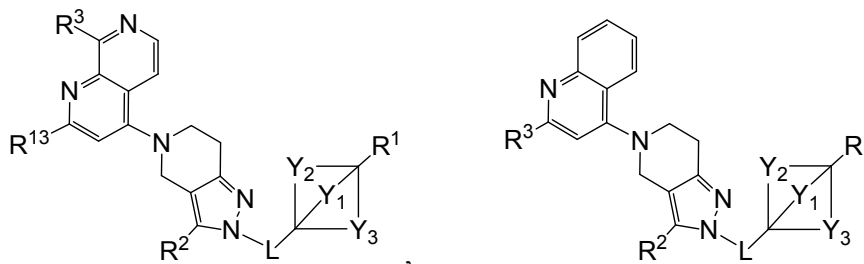


Fórmula (IId)

10

en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^{13} son como se definen en la presente para los compuestos de la Fórmula (A).

Forma de realización 16. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (II) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (IIe) o
 15 Fórmula (IIh), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

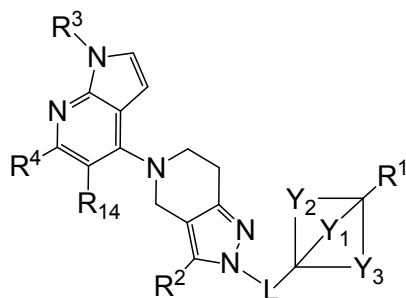


Fórmula (IIe)

Fórmula (IIh)

en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la presente para compuestos de la Fórmula (A).

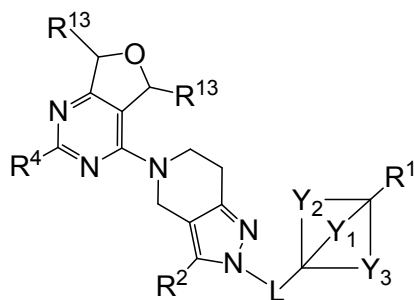
- Forma de realización 17. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (II) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (IIf) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IIf)

en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^{14} son como se definen en la presente para los compuestos de la Fórmula (A).

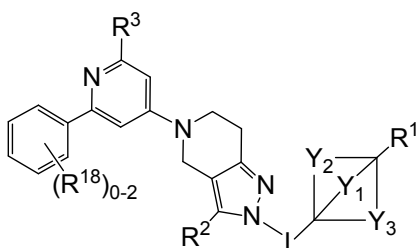
- 10 Forma de realización 18. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (II) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (IIi) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



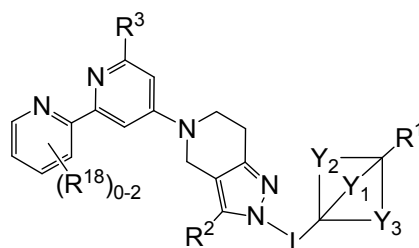
Fórmula (IIi)

- 15 en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^4 y cada R^{13} son como se definen para los compuestos de la Fórmula (A).

Forma de realización 19. El compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (A) o la Fórmula (II) es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (IIj) o Fórmula (IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IIj)



Fórmula (IIk)

en donde Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R^1 , R^2 , R^3 y R^{18} son como se definen para los compuestos de la Fórmula (A).

- 5 Forma de realización 20. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

L es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Y_1 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Y_2 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

10 Y_3 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{XCH}_2-$;

X es $-\text{CH}_2-$ u O ;

R^1 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NHR}^5$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_m\text{NHR}^5$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CHR}^9)_n\text{NHR}^8$, $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$, $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ o $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^5$;

R^2 es H , alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ;

R^3 es H , alquilo C_1-C_6 o $-\text{CD}_3$;

20 R^4 es H , NH_2 , alquilo C_1-C_6 o halo;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , $-\text{CD}_3$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^9$;

R^6 es un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N , NH , NR^{16} y O el cual es no sustituido o sustituido por 1-2 grupos R^{12} ;

25 cada R^8 se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C_1-C_6 , $-(\text{C}(\text{R}^9)_2)_n\text{OR}^9$ y un alquilo C_1-C_6 sustituido por 1 a 3 $-\text{OH}$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

- R^{11} es un cicloalquilo C_3-C_6 el cual no está sustituido o está sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C_1-C_6 ;
- cada R^{12} se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, halo y un alquilo C_1-C_6 sustituido por 1 a 3 $-OH$;
- 5 R^{13} es H o alquilo C_1-C_6 ;
- R^{14} es H o alquilo C_1-C_6 ;
- cada R^{16} es alquilo C_1-C_6 ;
- cada R^{17} se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;
- cada R^{18} se selecciona independientemente a partir de halo, $-CN$, alcoxi C_1-C_6 y
- 10 alquilo C_1-C_6 ;
- m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y
- n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.
- Forma de realización 21. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,
- 15 L es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;
- Y_1 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;
- Y_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;
- Y_3 es $-CH_2-$ o $-XCH_2-$;
- X es $-CH_2-$ u O;
- 20 R^1 es $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$, $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$, $-NH(CHR^9)_mC(=O)R^6$, $-NH(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-NH(CH_2)_nR^6$, $-NH(CHR^9)_nR^6$, $-NH(CHR^9)_nCH_2OR^9$, $-NHCH_2(CHR^9)_nOR^9$, $-NH(CHR^9)_nOR^9$, $-NR^9(CH_2)_nOR^9$, o $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$;
- R^2 es H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ;
- 25 R^3 es H, alquilo C_1-C_6 o $-CD_3$;
- R^4 es H, NH_2 , alquilo C_1-C_6 o halo;
- cada R^5 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , $-CD_3$ y $-(CH_2)_nOR^9$;
- R^6 es un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2
- 30 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR^{16} y O el cual es no sustituido o sustituido por 1-2 grupos R^{12} ;

- cada R^8 se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C_1-C_6 , $-(C(R^9)_2)_nOR^9$ y un alquilo C_1-C_6 sustituido por 1 a 3 $-OH$;
- cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;
- R^{10} es alcoxilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 ;
- 5 cada R^{12} se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, halo y un alquilo C_1-C_6 sustituido por 1 a 3 $-OH$;
- R^{13} es H o alquilo C_1-C_6 ;
- R^{14} es H o alquilo C_1-C_6 ;
- cada R^{16} es alquilo C_1-C_6 ;
- 10 cada R^{17} se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;
- cada R^{18} se selecciona independientemente a partir de halo, $-CN$, alcoxí C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 ;
- m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y
- n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.
- 15 Forma de realización 22. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,
- L es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;
- Y_1 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;
- Y_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$;
- 20 Y_3 es $-CH_2-$ o $-XCH_2-$;
- X es $-CH_2-$ u O;
- R^1 es $-NHR^6$, $-NR^5R^6$, $-NH_2$, $-N(R^5)_2$, $-NHR^5$, $-NHR^8$, $-N(R^6R^8)$ o $-N(R^6)_2$;
- R^2 es H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ;
- R^3 es H, alquilo C_1-C_6 o $-CD_3$;
- 25 R^4 es H, NH_2 , alquilo C_1-C_6 o halo;
- cada R^5 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , $-CD_3$ y $-(CH_2)_nOR^9$;
- R^6 es un cicloalquilo C_3-C_6 o un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR^{16} y O el cual es no sustituido o sustituido por 1–2 grupos R^{12} ;
- 30 cada R^8 se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C_1-C_6 , $-(C(R^9)_2)_nOR^9$ y un alquilo C_1-C_6 sustituido por 1 a 3 $-OH$;

cada R^{12} se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, halo y un alquilo C_1-C_6 sustituido por 1 a 3 $-OH$;

R^{13} es H o alquilo C_1-C_6 ;

R^{14} es H o alquilo C_1-C_6 ;

5 cada R^{16} es alquilo C_1-C_6 ;

cada R^{17} se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

cada R^{18} se selecciona independientemente a partir de halo, $-CN$, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 ;

m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y

10 n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Forma de realización 23. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

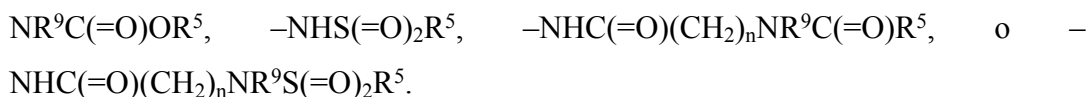
15 R^1 es $-NHC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$, $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$, $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$, $-NHC(=O)(CH_2)_nOR^9$, $-NHC(=O)OR^9$, $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nN(R^8)_2$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$, $-NH(CHR^9)_mC(=O)R^6$, $-NHR^6$, $-NR^5R^6$, $-NH_2$, $-N(R^5)_2$, $-NHR^5$, $-NHR^8$, $-N(R^6R^8)$, $-NH(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-NR^9C(=O)OR^{11}$, $-NH(CH_2)_nR^6$, $-NH(CHR^9)_nR^6$, $-N(R^6)_2$, $-NHC(=O)(CH_2)_nN(CD_3)_2$, $-NH(CHR^9)_nCH_2OR^9$, $-NHCH_2(CHR^9)_nOR^9$, $-NH(CHR^9)_nOR^9$, $-NR^9(CH_2)_nOR^9$, $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$, $-OR^9$, $-NR^9C(=O)R^5$, $-NR^9C(=O)(CH_2)_nR^5$, $-NR^9C(=O)OR^5$, $-NHS(=O)_2R^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9C(=O)R^5$, o $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9S(=O)_2R^5$.

20

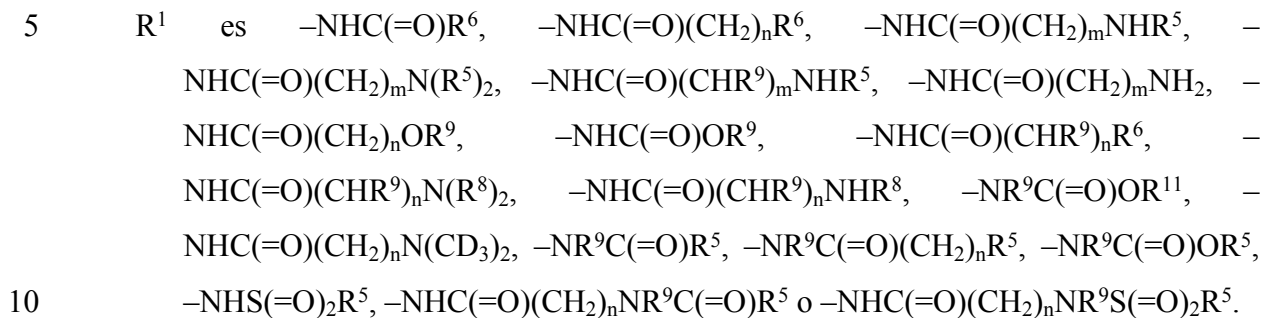
Forma de realización 24. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

25 R^1 es $-NHC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$, $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$, $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$, $-NHC(=O)(CH_2)_nOR^9$, $-NHC(=O)OR^9$, $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$, $-NH(CHR^9)_mC(=O)R^6$, $-NHR^6$, $-NR^5R^6$, $-NH_2$, $-N(R^5)_2$, $-NHR^5$, $-NHR^8$, $-NR^9C(=O)OR^{11}$, $-NH(CH_2)_nR^6$, $-N(R^6)_2$, $-NHC(=O)(CH_2)_nN(CD_3)_2$, $-NH(CHR^9)_nCH_2OR^9$, $-NHCH_2(CHR^9)_nOR^9$, $-NH(CHR^9)_nOR^9$, $-NR^9(CH_2)_nOR^9$, $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$, $-OR^9$, $-NR^9C(=O)R^5$, $-NR^9C(=O)(CH_2)_nR^5$, $-NR^9C(=O)OR^5$, $-NHS(=O)_2R^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9C(=O)R^5$, o $-NHC(=O)(CH_2)_nNR^9S(=O)_2R^5$.

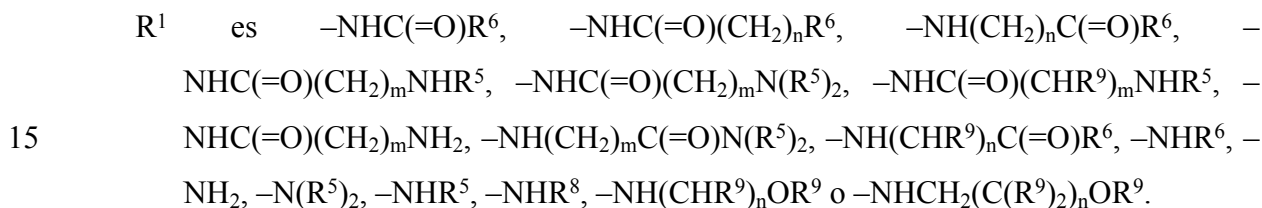
30



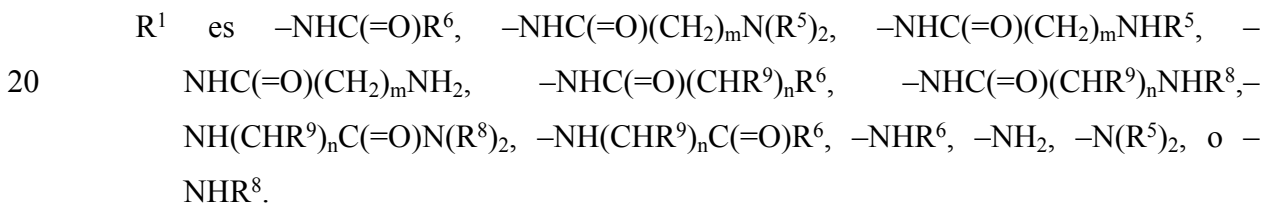
Forma de realización 25. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,



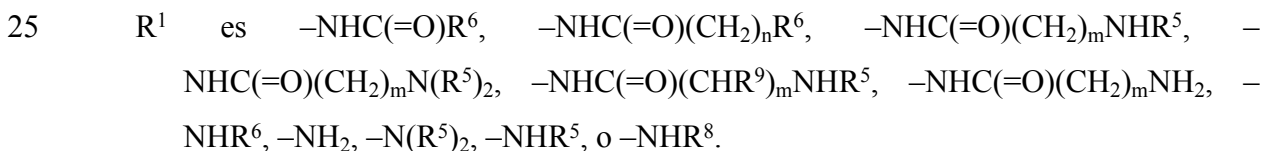
Forma de realización 26. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,



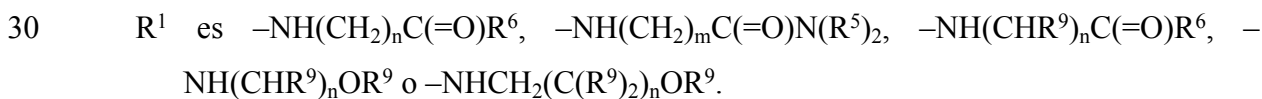
Forma de realización 27. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,



Forma de realización 28. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,



Forma de realización 29. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,



Forma de realización 30. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula

(II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^1 es $-NHC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$, $-NHR^6$ o $-NH_2$.

Forma de realización 31. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^1 es $-NHC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ o $-NHR^6$;

Forma de realización 32. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R^1 es $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$, $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$, $-NH(CHR^9)_mC(=O)R^6$, $-NH(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-NH(CH_2)_nR^6$, $-NH(CHR^9)_nR^6$, $-NH(CHR^9)_nCH_2OR^9$, $-NHCH_2(CHR^9)_nOR^9$, $-NH(CHR^9)_nOR^9$, $-NR^9(CH_2)_nOR^9$, o $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$.

Forma de realización 33. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R^1 es $-NHR^6$, $-NR^5R^6$, $-NH_2$, $-N(R^5)_2$, $-NHR^5$, $-NHR^8$, $-N(R^6R^8)$ o $-N(R^6)_2$.

Forma de realización 34. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R^1 es $-NHC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$, $-NHR^6$, $-NH_2$, $-N(R^5)_2$, $-NHR^8$,

un 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo,  o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR^{16} u O el cual no está sustituido o está sustituido por 1-2 grupos R^7 .

Forma de realización 35. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R^1 es $-NHC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$, $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$, $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$, $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$, $-NHR^6$, $-NH_2$, $-N(R^5)_2$, $-NHR^5$, $-NHR^8$, $-NH(CHR^9)_nOR^9$, $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$, un 8-

oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo,  o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a

partir de N, NH, NR¹⁶ u O el cual no está sustituido o está sustituido por 1–2 grupos R⁷.

Forma de realización 36. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

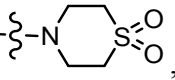
5 L es –CH₂– o –CH₂CH₂–;

Y₁ es –CH₂– o –CH₂CH₂–;

Y₂ es –CH₂– o –CH₂CH₂–;

Y₃ es –CH₂– o –XCH₂–;

X es –CH₂– u O;

10 R¹ es , , –OR⁹, un 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, un heteroarilo de 5–6 miembros que tiene 1 a 3 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, O y S, o un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR¹⁶ u O el cual no está sustituido o está sustituido por 1–2 grupos R⁷;

15 R² es H, alquilo C₁–C₆ o haloalquilo C₁–C₆;

R³ es H, alquilo C₁–C₆ o –CD₃;

R⁴ es H, NH₂, alquilo C₁–C₆ o halo;

cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de alquilo C₁–C₆, halo, hidroxilo, oxo y un alquilo C₁–C₆ sustituido por 1 a 3 –OH;

20 cada R⁹ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁–C₆;

R¹³ es H o alquilo C₁–C₆;

R¹⁴ es H o alquilo C₁–C₆;

cada R¹⁶ es alquilo C₁–C₆;

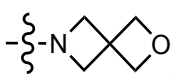
25 cada R¹⁷ se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C₁–C₆;

cada R¹⁸ se selecciona independientemente a partir de halo, –CN, alcoxi C₁–C₆ y alquilo C₁–C₆;

m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

30 Forma de realización 37. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R¹ es 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, , un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR¹⁶ y O, o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR¹⁶ u O sustituido por 1-2 grupos R⁷ en donde cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, hidroxilo y oxo.

Forma de realización 38. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

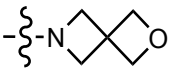
R¹ es un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR¹⁶ y O, o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR¹⁶ u O sustituido por 1-2 grupos R⁷ en donde cada R⁷ se selecciona independientemente a partir de alquilo C₁-C₆, hidroxilo y oxo.

Forma de realización 39. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R¹ es azetadinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo, o

R¹ es azetadinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o imidazolilo sustituido por 1-2 grupos R⁷, en donde cada R⁷ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₆, hidroxilo y oxo.

Forma de realización 40. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R¹ es un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR¹⁶ y O, un 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, , o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR¹⁶ u O sustituido por 1-2 grupos R⁷.

Forma de realización 41. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R^1 es un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR^{16} u O el cual no está sustituido o está sustituido por 1–2 grupos R^7 .

5 Forma de realización 42. Los compuestos de la Fórmula (A), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^1 es azetadinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo.

10 Forma de realización 43. Los compuestos de la Fórmula (A), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia a Ip) y fórmula (IIa a IIk) en donde, R^1 es azetadinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales es sustituido por 1–2 grupos R^7 .

Forma de realización 44. Los compuestos de la Fórmula (A), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia a Ip) y fórmula (IIa a IIk) en donde, R^1 es un 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, o .

15 Forma de realización 45. Los compuestos de la Fórmula (A), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^6 es un cicloalquilo C_3 – C_6 o un heterocicloalquilo no sustituido de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados independientemente entre N, NH y O.

20 Forma de realización 46. Los compuestos de la Fórmula (A), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^6 es un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados independientemente entre N, NH y O.

25 Forma de realización 47. Los compuestos de la Fórmula (A), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^6 es un heterocicloalquilo no sustituido de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados independientemente entre N, NH, NR^{16} y O.

30 Forma de realización 48. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^6 es un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH y O sustituido por 1–2 grupos R^{12} , en donde cada R^{12} se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1 – C_6 , hidroxilo y un alquilo C_1 – C_6 sustituido por 1 a 3 –OH.

Forma de realización 49. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula

(II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R^6 es un heterocicloalquilo de 4–6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR^{16} y O sustituido por 1–2 grupos R^{12} , en donde cada R^{12} se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1 – C_6 , hidroxilo y un alquilo C_1 – C_6 sustituido por 1 a 3 –OH.

Forma de realización 50. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^6 es un cicloalquilo C_3 – C_6 .

Forma de realización 51. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) donde, R^6 es ciclobutilo, oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o azetadinilo.

Forma de realización 52. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R^6 es ciclobutilo, oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o azetadinilo cada uno de los cuales está sustituido con 1–2 grupos R^{12} , en el que cada R^{12} se selecciona independientemente entre alquilo C_1 – C_6 , hidroxilo y un alquilo C_1 – C_6 sustituido por 1 a 3 –OH.

Forma de realización 53. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) donde, R^6 es oxetanilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo o azetadinilo.

Forma de realización 54. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^6 es ciclobutilo.

Forma de realización 55. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

L es $-CH_2-$; Y_1 es $-CH_2CH_2-$; Y_2 es $-CH_2CH_2-$; Y_3 es $-XCH_2-$; y X es $-CH_2-$ u O.

Forma de realización 56. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

L es $-CH_2-$; Y_1 es $-CH_2CH_2-$; Y_2 es $-CH_2CH_2-$; Y_3 es $-XCH_2-$; y X es $-CH_2-$.

Forma de realización 57. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

L es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; Y_1 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; Y_2 es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$; Y_3 es $-CH_2-$ o $-XCH_2-$; y X es $-CH_2-$ u O.

Forma de realización 58. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

L es $-\text{CH}_2-$; Y_1 es $-\text{CH}_2-$; Y_2 es $-\text{CH}_2-$; Y_3 es $-\text{CH}_2-$; y X es $-\text{CH}_2-$.

Forma de realización 59. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

L es $-\text{CH}_2-$; Y_1 es $-\text{CH}_2-$; Y_2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; Y_3 es $-\text{XCH}_2-$; y X es $-\text{CH}_2-$ u O.

Forma de realización 60. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

L es $-\text{CH}_2-$; Y_1 es $-\text{CH}_2-$; Y_2 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; Y_3 es $-\text{XCH}_2-$; y X es $-\text{CH}_2-$.

Forma de realización 61. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^2 es alquilo C_1-C_6 ; R^3 es alquilo C_1-C_6 , y R^4 es alquilo C_1-C_6 .

Forma de realización 62. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^2 es metilo; R^3 es metilo, y R^4 es metilo.

Forma de realización 63. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^2 es H, alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 .

Forma de realización 64. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^2 es H o alquilo C_1-C_6 .

Forma de realización 65. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^3 es H, alquilo C_1-C_6 o $-\text{CD}_3$.

Forma de realización 66. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^3 es H o alquilo C_1-C_6 .

Forma de realización 67. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^4 es H, NH_2 , alquilo C_1-C_6 o halo.

Forma de realización 68. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^4 es H, NH_2 o alquilo C_1-C_6 .

Forma de realización 69. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^4 es H o alquilo C_1-C_6 .

Forma de realización 70. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, cada R^5 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 y $-(CH_2)_nOR^9$.

5 Forma de realización 71. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, cada R^5 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 y $-CD_3$.

10 Forma de realización 72. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, cada R^5 se selecciona independientemente a partir de metilo, etilo, isopropilo, ter-butilo, $-CD_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2OCH_3$.

Forma de realización 73. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, cada R^7 se selecciona independientemente a partir de metilo, etilo y oxo.

15 Forma de realización 74. El compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (Ia), Fórmula (Ib) y la Fórmula (Ic), en donde, cada R^8 se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C_1-C_6 $-(C(R^9)_2)_nOR^9$ y un alquilo C_1-C_6 sustituido por 1 a 3 $-OH$.

20 Forma de realización 75. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, cada R^8 se selecciona independientemente a partir de $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ y $-CH_2C(CH_3)_2OH$.

Forma de realización 76. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 .

25 Forma de realización 77. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H, metilo y etilo.

Forma de realización 78. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^{13} es H.

30 Forma de realización 79. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^{13} es alquilo C_1-C_6 .

Forma de realización 80. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^{14} es H.

Forma de realización 81. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, R^{13} es H y R^{14} es H.

- 5 Forma de realización 82. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, m es 1, 2 o 3 y n es 1, 2, 3 o 4.

Forma de realización 83. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde, m es 1, 2 o 3.

- 10 Forma de realización 84. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) en donde, m es 1, 2, 3 o 4.

Forma de realización 85. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

- 15 R^1 es $-NHC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_nR^6$, $-NH(CH_2)_nC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$, $-NHC(=O)(CHR^9)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$, $-NH(CH_2)_mC(=O)N(R^5)_2$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$, $-NHR^6$, $-NH_2$, $-N(R^5)_2$, $-NHR^5$, $-NHR^8$, $-NH(CHR^9)_nOR^9$, $-NHCH_2(C(R^9)_2)_nOR^9$, un 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo,  o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR^{16} u O el cual no está sustituido o está sustituido por 1-2 grupos R^7 .
- 20

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 y $-(CH_2)_nOR^9$;

R^6 es un heterocicloalquilo no sustituido de 4-6 miembros que tiene de 1 a 2 miembros de anillo seleccionados independientemente de N, NH y O, o un cicloalquilo C_3-C_6 ;

25

cada R^7 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , hidroxilo y oxo;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de haloalquilo C_1-C_6 , y $-(C(R^9)_2)_nOR^9$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

- 30 R^{16} es alquilo C_1-C_6 ;

m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6

y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Forma de realización 86. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

- 5 R^1 es $-NHC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$, $-NHR^6$, $-NH_2$, $-N(R^5)_2$, $-NHR^8$,
 un 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octanilo,  o un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR^{16} u O el cual no está sustituido o está sustituido por 1-2 grupos R^7 .

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 y $-(CH_2)_nOR^9$;

R^6 es un heterocicloalquilo de 4-6 miembros que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR^{16} y O, o un cicloalquilo C_3-C_6 ;

- 15 cada R^7 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , hidroxilo y oxo;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , y $-(C(R^9)_2)_nOR^9$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y

- 20 n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Forma de realización 87. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

- 25 R^1 es $-NHC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$, $-NHR^6$, $-NH_2$, $-N(R^5)_2$, o $-NHR^8$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 y $-(CH_2)_nOR^9$;

R^6 es un heterocicloalquilo de 4-6 miembros no sustituido que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR^{16} y O, o un cicloalquilo C_3-C_6 ;

- 30

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , $-(C(R^9)_2)_nOR^9$ y un alquilo C_1-C_6 sustituido por 1 a 3 $-OH$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Forma de realización 88. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula

5 (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R^1 es $-NHC(=O)(CH_2)_mN(R^5)_2$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNHR^5$, $-NHC(=O)(CH_2)_mNH_2$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nNHR^8$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)N(R^8)_2$, $-NH_2$, $-N(R^5)_2$, o $-NHR^8$;

cada R^5 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 y $-(CH_2)_nOR^9$;

cada R^8 se selecciona independientemente a partir de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 ,

10 $-(C(R^9)_2)_nOR^9$ y un alquilo C_1-C_6 sustituido por 1 a 3 $-OH$;

cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Forma de realización 89. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula

15 (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

R^1 es $-NHC(=O)R^6$, $-NHC(=O)(CHR^9)_nR^6$, $-NH(CHR^9)_nC(=O)R^6$ o $-NHR^6$;

R^6 es un heterocicloalquilo de 4–6 miembros no sustituido que tiene 1 a 2 miembros de anillo independientemente seleccionados a partir de N, NH, NR^{16} y O, o un cicloalquilo C_3-C_6 ;

20 cada R^9 se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_1-C_6 ;

m es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Forma de realización 90. Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula

(II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) en donde,

25 L es $-CH_2-$;

Y_1 es $-CH_2CH_2-$;

Y_2 es $-CH_2CH_2-$;

Y_3 es $-XCH_2-$;

X es $-CH_2-$;

30 R^1 es $-NHC(=O)R^6$;

R^2 es alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es alquilo C_1-C_6 ;

R⁴ es alquilo C₁–C₆;

R⁶ es un heterocicloalquilo de 4–6 miembros no sustituido que tiene 1 a 2 miembros de anillo seleccionados independientemente de N, NH y O.

R¹³ es H;

5 R¹⁴ es H; y

cada R¹⁷ es H.

Forma de realización 91. El compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:

- 10 4–((5–(1,6–dimetil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–4–il)–3–metil–4,5,6,7–tetrahydro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–amina;
- 4–((3–metil–5–(6–metil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–4–il)–4,5,6,7–tetrahydro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–amina;
- 4–((3–metil–5–(2–metil–1,7–naftiridin–4–il)–4,5,6,7–tetrahydro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–amina;
- 15 4–((3–metil–5–(2–metil–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–il)–4,5,6,7–tetrahydro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–amina;
- 4–((5–(1,6–dimetil–1H–pirrolo[2,3–b]piridin–4–il)–3–metil–4,5,6,7–tetrahydro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–amina;
- 20 N–(4–((5–(1,6–dimetil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–4–il)–3–metil–4,5,6,7–tetrahydro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)oxetan–3–amina;
- N–(4–((5–(1,6–dimetil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–4–il)–3–metil–4,5,6,7–tetrahydro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)–2–
- 25 (dimetilamino)acetamida
- (S)–N–(4–((5–(1,6–dimetil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–4–il)–3–metil–4,5,6,7–tetrahydro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)morfolina–3–carboxamida;

- (R)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida;
- 5 6-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano;
- 4-(1-((4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina;
- 10 4-(2-((4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina;
- 4-(1-((4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina;
- 4-(2-((4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-metil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina;
- 15 4-((5-(5-cloro-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 1,6-dimetil-4-(3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 1,3,5-trimetil-7-(3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;
- 20 N-(2-metoxietil)-4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina;
- 25 2-(etilamino)-N-(4-((3-metil-5-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida;

- 4-(4-((3-metil-5-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina;
- 2-(etilamino)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida;
- 4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(oxetan-3-ilmetil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 3-(dimetilamino)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanamida;
- 4-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina;
- 4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- N-ciclobutil-4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- N,N-diciclobutil-4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 6-metil-4-(3-metil-1-((4-(piperidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 6-metil-4-(3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- (3-(((4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)metil)oxetan-3-il)metanol;
- N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)azetidina-3-carboxamida;

- (S)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida;
- 5 (S)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-2-carboxamida;
- (R)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida;
- 10 (R)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-2-carboxamida;
- 3,6-dimetil-4-(3-metil-1-((4-morfolinobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)isoxazolo[5,4-d]pirimidina;
- 15 1,3,5-trimetil-7-(3-metil-1-((4-(piperidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina;
- 1,6-dimetil-4-(3-metil-1-((4-(piperidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;
- 20 4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-bis(trideuterometil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((3-metil-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((3-metil-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 25 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-amina;
- 30 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;

- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-ol;
- N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida;
- 5 N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanosulfonamida;
- (4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(metil)carbamato de
- 10 ter-butilo;
- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- (4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de 1-
- 15 metilciclopropilo;
- 3-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina;
- 4-((5-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-
- 20 amina;
- N-ciclobutil-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-isopropilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 25 2-((4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)propan-1-ol;
- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-etilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 30 5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

- 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina;
- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 5 N-(2,2-difluoroetil)-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- (3-metil-5-(2-metilquinolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 10 4-((3-metil-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 1-((4-(azetidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 15 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 1,1-dióxido de 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)tiomorfolina;
- 20 5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-1-((4-(piperidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 1-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)azetidin-3-ol;
- 25 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-bis(2-metoxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 30 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-etoxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;

- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-bis(2-etoxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 5 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- (3S,4R)-1-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)pirrolidina-3,4-diol;
- 10 (S)-1-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)pirrolidin-3-ol;
- 2-((4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)-N,N-dimetilacetamida;
- 15 N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-metiloxetan-3-amina;
- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-isopropil-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 20 N-ciclobutil-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 25 (3S,4S)-1-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)pirrolidina-3,4-diol;
- 1-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-amina;
- 30 5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;

- 4-((5-(6-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-(4-(1-((4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)piridin-2-il)benzonitrilo;
- 3-metil-5-(2-fenilpiridin-4-il)-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 2-metil-4-(3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1,7-naftiridina;
- 4-((5-(2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((5-(2-(2-fluoro-4-metilfenil)piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((5-(2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((3-metil-5-(2-(p-tolil)piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-(2-(5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)etil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((5-(2,8-dimetil-1,7-naftiridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((3-metil-5-(2-metil-6-fenilpiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((5-([2,2'-bipiridin]-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-1-((4-(piperidin-1-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(1-metoxipropan-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-etil-N-metilbicyclo[2.2.2]octan-1-amina;

- 1-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-dimetil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-amina;
- 2-((4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)amino)-1-(piperidin-1-il)etanona;
- 5 N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
- 10 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)bicyclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 15 1-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxietil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-amina;
- 4-((5-(2-cloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)bicyclo[2.2.2]octan-1-amina;
- 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metilpiperazin-2-ona;
- 20 N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-3-(dimetilamino)propanamida;
- 2-((4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)amino)-1-(pirrolidin-1-il)etanona;
- 25 (R)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-2-metilmorfolina;
- 30 1-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metilpiperazin-2-ona;

- (S)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-metilmorfolina;
- 5 (2S,6R)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2,6-dimetilmorfolina;
- (2S,6S)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2,6-dimetilmorfolina;
- 10 N-(ciclobutilmetil)-1-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-amina;
- (2R,6R)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2,6-
- 15 dimetilmorfolina;
- N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(etilamino)acetamida;
- 3-amino-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-
- 20 tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanamida;
- 6-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano;
- 25 (R)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(metilamino)propanamida;
- (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-
- 30 (metilamino)propanamida;

- 1-((4-(1H-imidazol-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina;
- 5 (1R,5S)-3-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano;
- N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(metilamino)acetamida;
- 10 N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metilmorfolina-3-carboxamida;
- 1-((4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)-2-
- 15 metilpropan-2-ol;
- 2-(etilamino)-N-(4-((3-metil-5-(5-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida;
- N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-
- 20 il)morfolina-2-carboxamida;
- N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-
- (etilamino)propanamida;
- 25 N-etil-4-((3-metil-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- (S)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-
- metilmorfolina;
- 30 (R)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-
- metilmorfolina;

- N-(2-metoxietil)-4-((3-metil-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)azetidina-3-carboxamida;
- 5 N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(etil(metil)amino)acetamida;
- 10 N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3-fluoroazetidin-1-il)acetamida;
- 2-(bis(trideuterometil)amino)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida;
- 15 N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-hidroxyacetamida;
- N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3-hidroxyazetidin-1-il)acetamida;
- 20 (3-(((4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)metil)oxetan-3-il)metanol;
- N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(N-metilmetilsulfonamido)acetamida;
- 25 N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(N-metilacetamido)acetamida
- 30 4-((3-metil-5-(6-metil-1-(trideuterometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;

- (S)-N-(4-((5-(1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida;
- 5 N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-(metilamino)propanamida;
- N-ciclobutil-1-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-amina;
- 10 N-ciclobutil-4-((3-metil-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina;
- ter-butil 4-((5-(1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato;
- 15 ter-butil 4-((3-metil-5-(2-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato;
- (4-((3-metil-5-(2-metil-1,7-naftiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter butilo;
- 20 (4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de ter-butilo;
- 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina, y
- 25 4-((5-(1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina.
- Forma de realización 92. El compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:
- 30 N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxetan-3-amina;

- N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(dimetilamino)acetamida;
- (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida;
- (R)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida, y
- 6-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano.

Dependiendo de la elección de los materiales de inicio y los procedimientos, ciertas formas de realización de los compuestos de la presente invención están presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, en función del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención se entiende incluye todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o - trans. Todas las formas tautoméricas también están incluidas.

En ciertas formas de realización, los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) se preparan como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), con una cantidad estequiométrica de un ácido orgánico o ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable apropiado o un reactivo de intercambio de anión adecuado.

Ciertos compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de adición de ácido en virtud de la presencia de grupos amino o grupos similares a los mismos. Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) se preparan usando sales de los
 5 materiales de partida o compuestos intermedios.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. El ácido orgánico o ácidos inorgánicos utilizados para formar ciertas sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula
 10 (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk), incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, ácido carbónico, ácido sulfónico de alcanfor, ácido cáprico, cloroteofilinato, ácido cítrico, ácido etanodisulfónico, ácido fumárico, ácido D-glicero-D-gulo-heptónico, ácido galactárico, ácido galactárico/ ácido mícico, ácido glucéptico, ácido
 15 glucoheptonóico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido lauril sulfúrico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesílico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico,
 20 ácido naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido octadecanoico, ácido oleico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido poligalacturónico, ácido propiónico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfosalicílico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido
 25 trifenilacético.

Se pueden encontrar listas de sales de adición de ácido apropiadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-
 30 VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las formas de sal de los compuestos de la invención se pueden convertir en los compuestos libres por tratamiento con un agente básico adecuado.

- Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk) incluyen, pero no se limitan a, un acetato, adipato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bencenosulfonato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, bromuro/bromhidrato, alcanfor sulfonato, camsilato, caprato, cloruro/hidrocloreuro, cloroteofilinato, citrato, edisilato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, glucoheptonato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, 2-napsilato, naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato / dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato, trifenatato, trifenilacetato y formas de sal de xinafoato.
- En una forma de realización, la presente invención proporciona N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxetan-3-amina en un acetato, adipato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bencenosulfonato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, bromuro/bromhidrato, alcanfor sulfonato, camsilato, caprato, cloruro/hidrocloreuro, cloroteofilinato, citrato, edisilato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, glucoheptonato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, 2-napsilato, naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato / dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato, trifenatato, trifenilacetato y formas de sal de xinafoato.
- En una forma de realización, la presente invención proporciona N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-

(dimetilamino)acetamida en un acetato, adipato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bencenosulfonato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, bromuro/bromhidrato, alcanfor sulfonato, camsilato, caprato, cloruro/hidrocloruro, cloroteofilinato, citrato, edisilato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, glucoheptonato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, 2-napsilato, naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/ hidrógeno fosfato / dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato, trifenatato, trifenilacetato y formas de sal de xinafoato.

En una forma de realización, la presente invención proporciona (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida en un acetato, adipato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bencenosulfonato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, bromuro/bromhidrato, alcanfor sulfonato, camsilato, caprato, cloruro/hidrocloruro, cloroteofilinato, citrato, edisilato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, glucoheptonato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, 2-napsilato, naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/ hidrógeno fosfato / dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato, trifenatato, trifenilacetato y formas de sal de xinafoato.

En una forma de realización, la presente invención proporciona (R)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida en un acetato, adipato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bencenosulfonato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, bromuro/bromhidrato,

alcanfor sulfonato, camsilato, caprato, cloruro/hidrocloruro, cloroteofilinato, citrato, edisilato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, glucoheptonato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, 2-napsilato, naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/ hidrógeno fosfato / dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato, trifenatato, trifenilacetato y formas de sal de xinafoato.

En una forma de realización, la presente invención proporciona 6-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano en un acetato, adipato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bencenosulfonato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, bromuro/bromhidrato, alcanfor sulfonato, camsilato, caprato, cloruro/hidrocloruro, cloroteofilinato, citrato, edisilato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, glucoheptonato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, 2-napsilato, naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/ hidrógeno fosfato / dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, p-toluenosulfonato, trifluoroacetato, trifenatato, trifenilacetato y formas de sal de xinafoato.

Cualquiera fórmula dada en la presente también tiene el propósito de representar formas no rotuladas así como también formas isotópicamente rotuladas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente rotulados tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono,

nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente rotulados como se definen en la presente, por ejemplo aquellos en los cuales isótopos radioactivos, tales como ^3H , y ^{14}C , o aquellos en los cuales isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos rotulados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^2H o ^3H), técnicas de detección o visualización, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT) incluyen ensayo de distribución tisular de sustratos o fármacos, o tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un ^{18}F o un compuesto rotulado puede ser particularmente deseado para estudios PET o SPECT. Compuestos isotópicamente rotulados de la fórmula (I) pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en el estado de la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones anexas utilizando un reactivo isotópicamente rotulado apropiado en cambio del reactivo no rotulado previamente empleado.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan a partir de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media in vivo aumentada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, será definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se utiliza en la presente se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de

incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales apropiados. Estos co-cristales pueden prepararse a partir de compuestos de la invención mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Tales procedimientos incluyen solubilidad diferencial, calentamiento, co-sublimación, co-fundición, o poner en contacto en solución los compuestos de la presente invención con el formador co-cristales bajo condiciones de cristalización y aislamiento de co-cristales así formados. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona además co-cristales que comprenden un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y la Fórmula (IIa a IIk).

Todos los métodos descritos en la presente pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente o de otra manera sea contradicho claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los Ejemplos, o terminología de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionada en la presente pretende solamente ilustrar mejor la invención y no implica limitación sobre el alcance de la invención de otra manera reivindicada.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) de los compuestos de la presente invención puede presentarse en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (*R*)-, (*S*)- o (*R,S*)-. En ciertas formas de realización, cada átomo asimétrico tiene al menos 50 % de exceso enantiomérico, al menos 60 % de exceso enantiomérico,

al menos 70 % de exceso enantiomérico, al menos 80 % de exceso enantiomérico, al menos 90 % de exceso enantiomérico, al menos 95 % de exceso enantiomérico, o al menos 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces no saturados
5 pueden, si es posible, estar presentes en la forma *cis*- (*Z*)- o *trans*- (*E*)-.

En consecuencia, como se utiliza en la presente un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros
10 ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccional. Los racematos
15 resultantes de los productos finales o intermedios pueden ser resueltos en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoisoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o alcalino ópticamente activo. En particular, una fracción alcalina puede emplearse para
20 separar los compuestos de la presente invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di- O,O'- *p*- toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden
25 separarse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un absorbente quiral.

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en la forma de sus hidratos, o incluir otros solvatos utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden
30 inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por lo tanto, se pretende que la invención incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un

complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con una o más moléculas solventes. Tales moléculas solventes son las comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que son conocidas por ser inocuas para el receptor, por ejemplo, 5 agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

10 Procesos para preparar los compuestos de Fórmula (A) y subfórmulas de los mismos

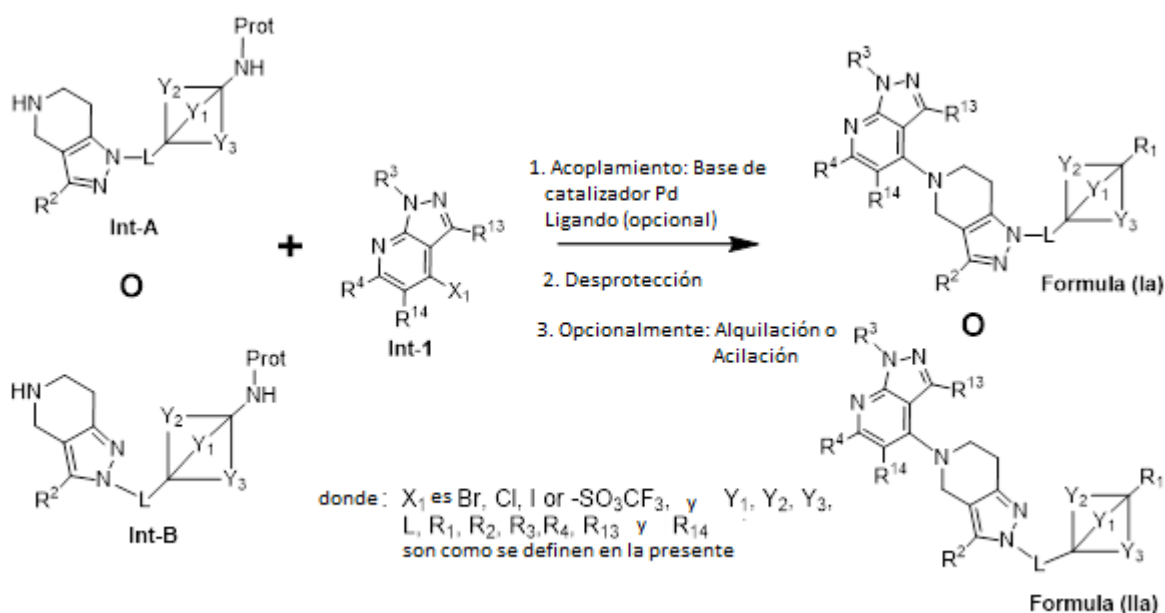
Los procedimientos generales para preparar compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) y Fórmula (IIa a IIk) se describen en este documento. En las reacciones descritas, los grupos funcionales reactivos, 15 por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, pueden ser protegidos para evitar su participación indeseada en las reacciones. Dentro del alcance de este texto, solamente un grupo fácilmente removible que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos 20 funcionales mediante tales protectores de grupo, los protectores de grupo mismos, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tal como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London y New York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, New York 25 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London y New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Houben Weyl, 4a edición, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, 30 "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, Péptidos, Proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de

Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden quitar fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas) por ejemplo por solvólisis, reducción, fotólisis o, alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk) se preparan por los procesos descritos en este documento y como se ilustra en los Ejemplos. Los ejemplos no limitantes de esquemas sintéticos usados para preparar compuestos de la invención se ilustran en el Esquema 1 y el Esquema 2.

El Esquema 1 ilustra una forma de realización para preparar los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I) y la Fórmula (II) usando Aminación de Buchwald–Hartwig, donde el acoplamiento cruzado catalizado por Pd del intermedio de amina protegida (Int–A) o intermedio amina protegida (Int. –B) con un intermedio de haluro de heteroarilo (Int–1), seguido de desprotección proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia) o fórmula (IIa), respectivamente, donde R¹ es NH₂. Alquilación o acilación adicional da lugar a compuestos de la Fórmula (Ia) o la fórmula (IIa), donde R¹ es como se define adicionalmente en este documento.

Esquema 1: Aminación de Buchwald–Hartwig



En formas de realización adicionales, los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I) y Fórmula (II) se pueden obtener reemplazando el intermedio (Int-1) por cualquiera de los intermedios Int-2, Int-3, Int-4, Int-5, Int-6, Int-7, Int-8, Int-9, Int-10 o Int-11, compuestos resultantes de Fórmula (Ic), Fórmula (Ib), Fórmula (If), Fórmula (Ig), Fórmula (Id), Fórmula (Ie), fórmula (Ij), fórmula (Ii), fórmula (Ik), fórmula (Ih), fórmula (Ilc), fórmula (Ilb), fórmula (Ilf), fórmula (Ilg), fórmula (Ild)), Fórmula (Ile), Fórmula (Ilj), Fórmula (Ili), Fórmula (Ilk) y Fórmula (Ilh), respectivamente. La Tabla 1 muestra los productos intermedios alternativos y los productos respectivos,

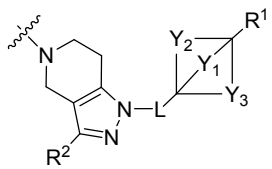
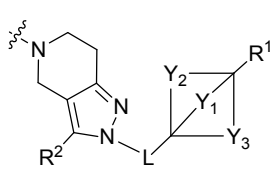
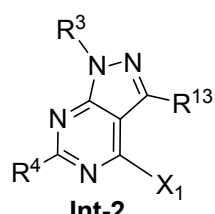
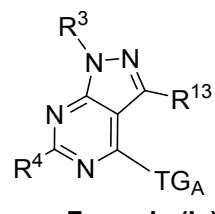
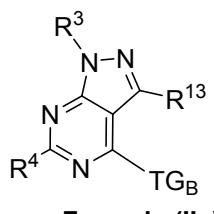
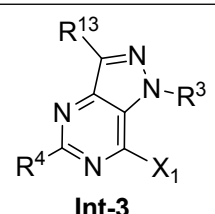
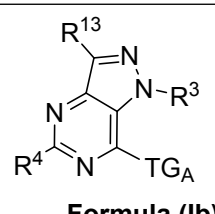
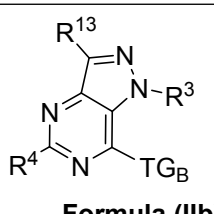
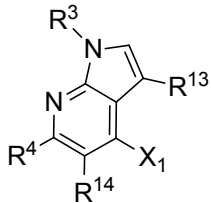
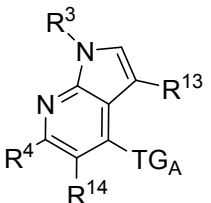
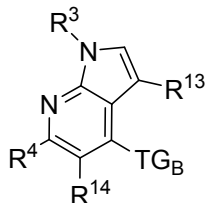
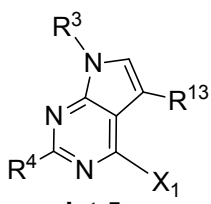
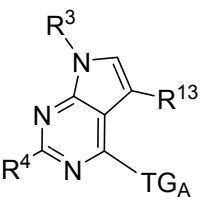
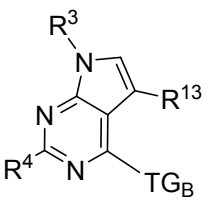
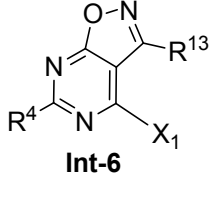
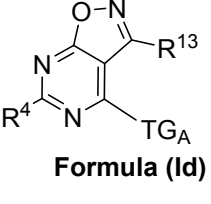
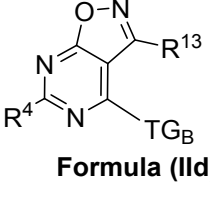
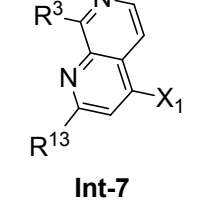
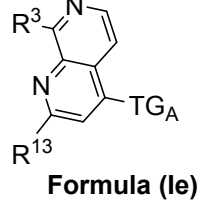
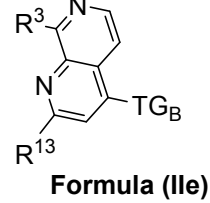
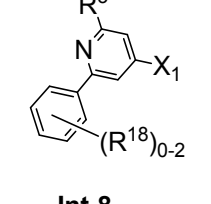
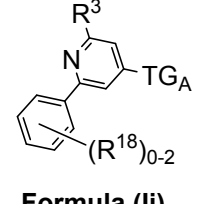
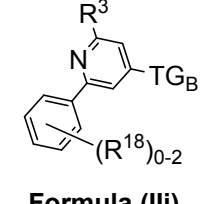
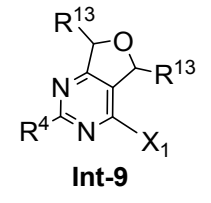
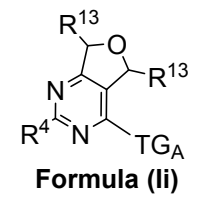
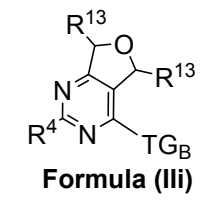
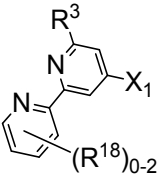
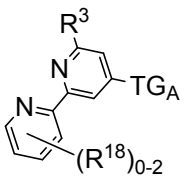
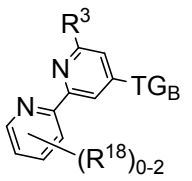
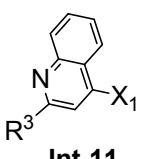
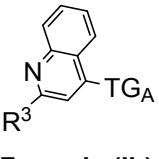
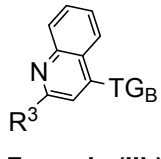
10 donde TG_A es , TG_B es , X_1 es Br, Cl, I o SO_3CF_3 , y Y_1 , Y_2 , Y_3 , L, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{13} y R^{14} son como se definen en la presente.

Tabla 1

Alternativa a Int-1	Producto con Int-A después de desprotección y alquilación opcional o acilación	Producto con Int-B después de desprotección y alquilación opcional o acilación
 Int-2	 Formula (Ic)	 Formula (Ilc)
 Int-3	 Formula (Ib)	 Formula (Ilb)

Alternativa a Int-1	Producto con Int-A después de desprotección y alquilación opcional o acilación	Producto con Int-B después de desprotección y alquilación opcional o acilación
 Int-4	 Formula (If)	 Formula (Ilf)
 Int-5	 Formula (Ig)	 Formula (IIg)
 Int-6	 Formula (Id)	 Formula (IId)
 Int-7	 Formula (Ie)	 Formula (Ile)
 Int-8	 Formula (Ij)	 Formula (IIj)
 Int-9	 Formula (Ii)	 Formula (IIIi)

Alternativa a Int-1	Producto con Int-A después de desprotección y alquilación opcional o acilación	Producto con Int-B después de desprotección y alquilación opcional o acilación
 Int-10	 Formula (Ik)	 Formula (Ilk)
 Int-11	 Formula (Ih)	 Formula (Ilh)

El catalizador de Pd utilizado en las reacciones de acoplamiento del esquema 1 se selecciona de catalizadores de Pd(II), por ejemplo, dicloruro de bis (tri-*o*-tolilfosfina) paladio (II), bis(tri-*o*-tolilfosfina)Pd(dba)₂, bis(tri-*o*-tolilfosfina)Pd₂(dba)₃, PdCl₂(dppf), (tri-*o*-tolilfosfina)Pd(OAc)₂, Pd(OAc)₂ y un paladaciclo.

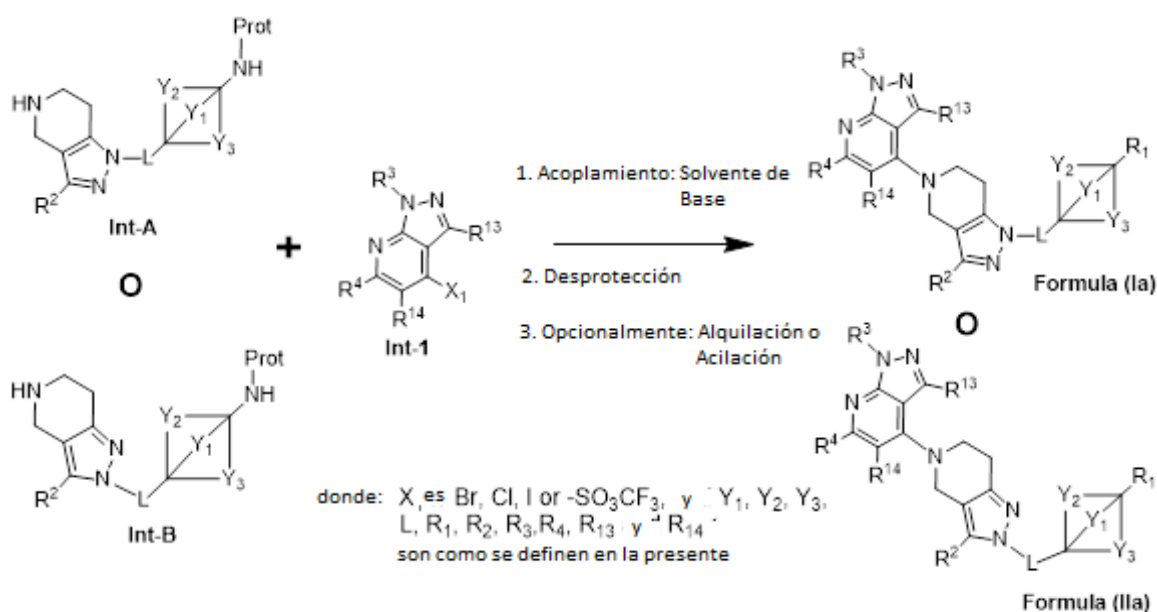
El ligando opcional del Esquema 1 se selecciona a partir de difenilfosfinobinaftilo (BINAP), difenilfosfinoferroceno (DPPF), tri-*o*-tolilfosfina (P(*o*-tol)₃), trifenilfosfina (PPh₃), tri-*ter*-butilfosfina (P(*t*-Bu)₃), 2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil (BrettPhos), 2-(di-*ter*-butilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenil (*t*-BuBrettPhos), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), 2-di-*ter*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (*t*-BuXPhos), 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos), 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (DavePhos), 2'-(di-*ter*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina, 2-di-*ter*-butilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (*t*-BuDavePhos), 2-difenilfosfino-2',6'-bis(dimetilamino)-1,1'-bifenil (PhCPhos), 2-Di(*ter*-butil)fosfino-2',4',6'-triisopropil-3-metoxi-6-metilbifenilo (RockPhos), 2-(di-adamantanilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo (AdBrettPhos), di-*ter*-butil(2',4',6'-tricyclohexil-3,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, di-*ter*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina, 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

(Xantphos), 2-(2-diciclohexilfosfanilfenil)-N1,N1,N3,N3-tetrametil-benceno-1,3-diamina (CPhos), 2'-(Difenilfosfino)-N,N'-dimetil-(1,1'-bifenil)-2-amina (PhDavePhos), 2-{Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]fosfino}-3,6-dimetoxi -2',4',6'-triiisopropil-1,1'-bifenilo (JackiePhos), (2-Bifenil)di-*ter*-butilfosfina (JohnPhos),
 5 (2-Bifenil)diciclohexilfosfina (CyJohnPhos), 2-Diciclohexilfosfino-2'-metilbifenil (MePhos), 2-Di-*t*-butilfosfino-2'-metil-1,1'-bifenil (*t*-BuMePhos), 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (SPhos), 2'-diciclohexilfosfino-2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil-3-sulfonato hidrato de sodio (sSPhos), *rac*-2-(Di-*ter*-butilfosfino)-1,1'-binaftil (TrixiePhos), 2-di-*ter*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-
 10 2',4',6'-triiisopropilbifenilo (Me₄ *t*-BuXPhos), Sal de sodio de hidrato de 2'-Diciclohexilfosfino-2,6-di-*i*-propil-4-sulfonato-1,1'-bifenilo (XPhos-SO₃Na), di-*ter*-butil(2',4',6'-triiisopropil-4,5-dimetoxi-3,6-dimetil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina y 2'-(diciclohexilfosfino)-N,N'-dimetil-[1,1'-bifenil]-4-amina y triciclohexilfosfina (P(Cy)₃).

15 Las bases utilizadas en tales reacciones de acoplamiento del Esquema 1 incluyen KOAc, NaOAc, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaOEt, KO^{*t*}Bu, NaO^{*t*}Bu, LiHMDS, Cs₂CO₃, K₃PO₄, NaOH, KOH, *t*BuOH y NEt₃. Dichas reacciones de acoplamiento se agitan a temperaturas en el intervalo de 100–180 °C aproximadamente, o se
 20 llevan a cabo en un horno de microondas. Además, se usan disolventes, por ejemplo benceno, tolueno, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, DCM, DMF, THF, dioxano y N-metil-2-pirrolidona. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

El Esquema 2 ilustra otra forma de realización para preparar compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I) y la Fórmula (II) usando acoplamiento cruzado catalizado
 25 por bases de intermedio de amina protegida (Int-A) o intermedio de amina protegida (Int-B) con un intermedio de haluro de heteroarilo (Int-1), seguido de desprotección da un compuesto de la Fórmula (Ia) o fórmula (IIa), respectivamente, donde R¹ es NH₂. Alquilación o acilación adicional da lugar a compuestos de la Fórmula (Ia) o la fórmula (IIa), donde R¹ es como se define
 30 adicionalmente en este documento.

Esquema 2: Acoplamiento cruzado catalizado por base



En formas de realización adicionales, los compuestos de la Fórmula (A), Fórmula (I) y Fórmula (II) se pueden obtener reemplazando el intermedio (Int-1) por cualquiera de los intermedios Int-2, Int-3, Int-4, Int-5, Int-6, Int-7, Int-8, Int-9, Int-10 o Int-11, compuestos resultantes de Fórmula (Ic), Fórmula (Ib), Fórmula (If), Fórmula (Ig), Fórmula (Id), Fórmula (Ie), fórmula (Ij), fórmula (Ii), fórmula (Ik), fórmula (Ih), fórmula (IIc), fórmula (IIb), fórmula (IIf), fórmula (IIg), fórmula (IId), Fórmula (Ile), Fórmula (IIj), Fórmula (Ili), Fórmula (IIk) y Fórmula (IIh), respectivamente. La Tabla 2 muestra los productos intermedios alternativos y los productos respectivos,

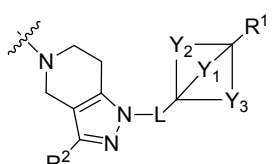
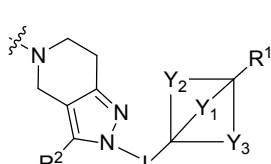
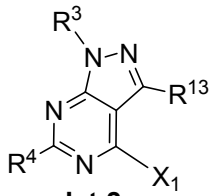
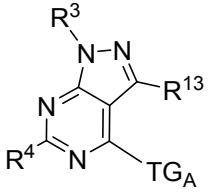
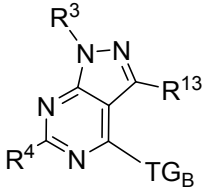
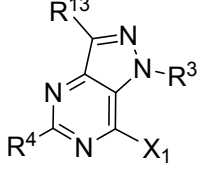
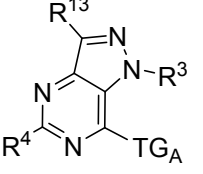
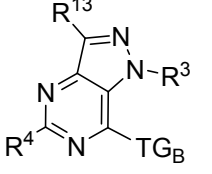
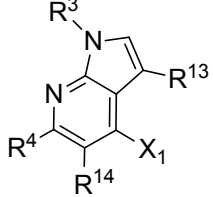
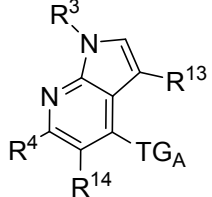
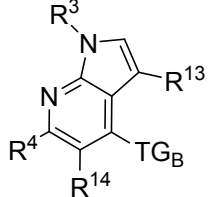
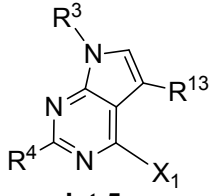
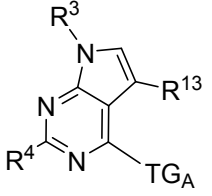
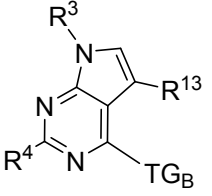
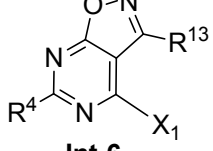
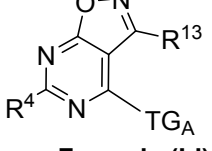
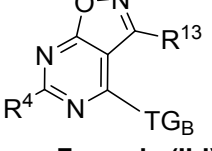
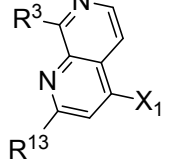
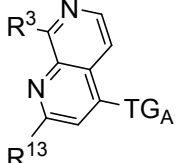
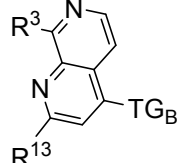
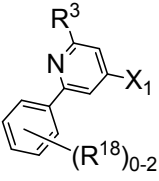
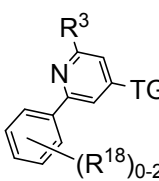
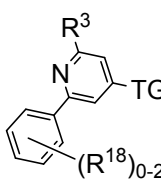
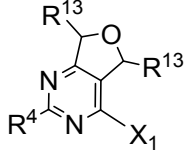
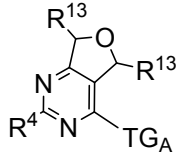
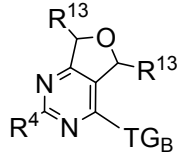
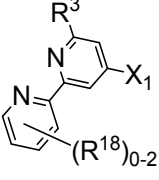
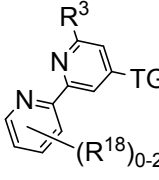
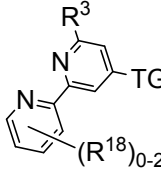
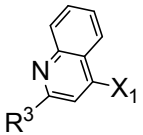
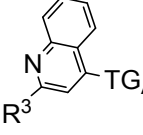
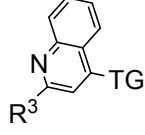
donde TG_A es , TG_B es , X_1 es Br, Cl, I o $-\text{SO}_3\text{CF}_3$, y $Y_1, Y_2, Y_3, L, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{13}$ y R_{14} son como se definen en la presente.

Tabla 2

Alternativa para Int-1	Producto con Int-A después de desprotección y alquilación opcional o acilación	Producto con Int-B después de desprotección y alquilación opcional o acilación
------------------------	--	--

Alternativa para Int-1	Producto con Int-A después de desprotección y alquilación opcional o acilación	Producto con Int-B después de desprotección y alquilación opcional o acilación
 Int-2	 Formula (Ic)	 Formula (IIc)
 Int-3	 Formula (Ib)	 Formula (IIb)
 Int-4	 Formula (If)	 Formula (IIf)
 Int-5	 Formula (Ig)	 Formula (IIg)
 Int-6	 Formula (Id)	 Formula (IIId)
 Int-7	 Formula (Ie)	 Formula (IIe)

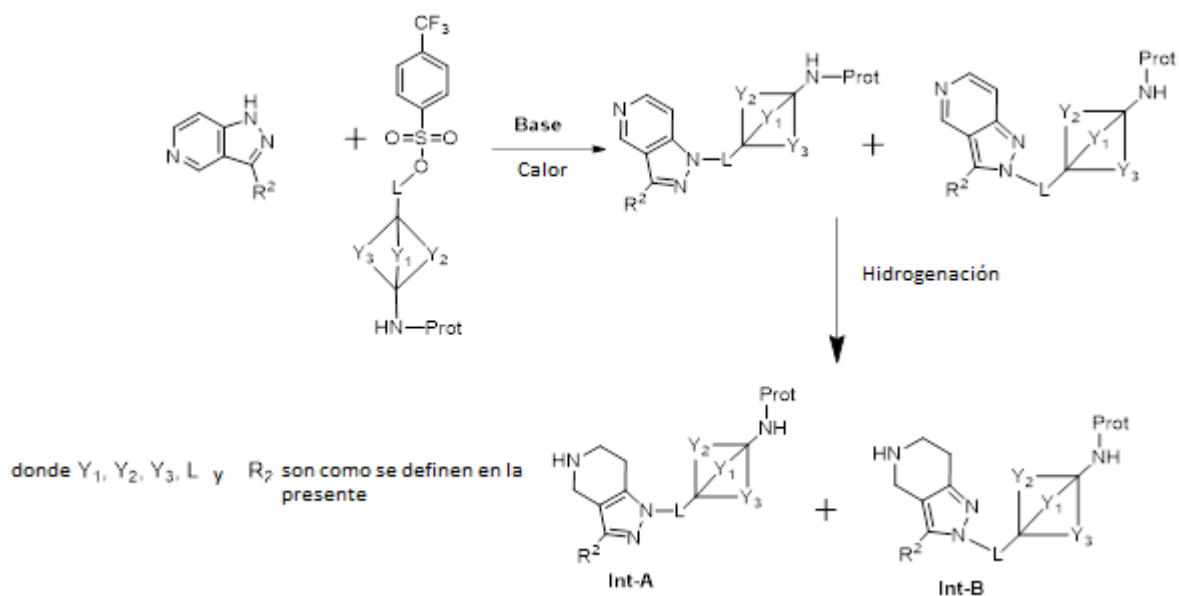
Alternativa para Int-1	Producto con Int-A después de desprotección y alquilación opcional o acilación	Producto con Int-B después de desprotección y alquilación opcional o acilación
 Int-8	 Formula (Ij)	 Formula (IIj)
 Int-9	 Formula (Ii)	 Formula (IIIi)
 Int-10	 Formula (Ik)	 Formula (IIIk)
 Int-11	 Formula (Ih)	 Formula (IIh)

Las bases utilizadas en tales reacciones de acoplamiento del Esquema 2 incluyen, DIPEA, Cs₂CO₃, 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), NEt₃, K₂CO₃, CaCO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, KF, KOAc, NaOEt, KOtBu y NaOH. Dichas reacciones de acoplamiento se agitan a temperaturas en el intervalo de 80–180 °C aproximadamente, o se llevan a cabo en un horno de microondas. El disolvente utilizado en tales reacciones de acoplamiento del Esquema (VII) y el Esquema (VIII) incluye H₂O, 2-metil-THF, 2-metil-THF/H₂O (1: 1), THF, MeOH, butanol, *t*-butanol, EtOAc, CAN, ACN, DMSO, NMP, tolueno dimetilacetamida y DMF. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente bajo un gas inerte tal como nitrógeno o argón.

Intermedios Int-A e Int-B

El esquema 3 ilustra una forma de realización para fabricar los productos intermedios Int-A e Int-B.

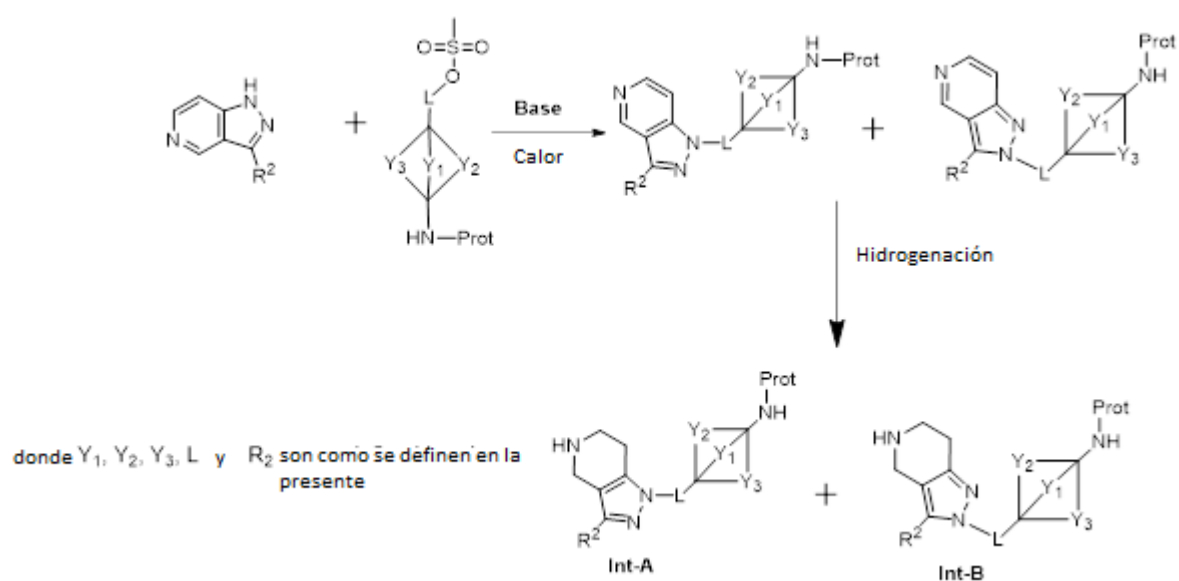
Esquema 3



5

El esquema 4 ilustra una forma de realización para fabricar los productos intermedios Int-A e Int-B.

Esquema 4



10

El grupo protector de amina (Prot) en los Esquemas 1 a 4 se selecciona de carbamato de metilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de t-butilo Boc), carbamato de 2- (trimetilsilil)etilo (Teoc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de bencilo (Cbz), bencilidenamina, p-toluenosulfonamida, trifluoroacetamida, acetamida, ftalimida, bencilamina, 4-metoxibencil amina (PMB), alilamina y tritilamina.

La invención también incluye cualquier variante de estos procesos, en los cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa de los mismos se utiliza como material de partida y el resto de pasos se llevan a cabo, o en los que los materiales de partida se forman *in situ* bajo condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de reacción se utilizan en la forma de sus sales o material ópticamente puro.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir unos en otros según métodos generalmente conocidos por expertos en el estado de la técnica.

EJEMPLOS

Los compuestos de la presente invención se pueden producir como se muestra en los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Las temperaturas son dadas en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones son realizadas bajo presión reducida, preferiblemente entre 15 mm Hg y 100 mm Hg aproximadamente (=20– 133 mbar). La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de inicio es confirmada por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

Todos los materiales de inicio, precursores de síntesis, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están comercialmente disponibles o pueden ser producidos por métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en el estado de la técnica o se pueden producir por métodos de síntesis orgánica como se describen en la presente.

Abreviaturas:

	BH ₃ -DMS	dimetil sulfuro de borano
	salmuera	solución acuosa concentrada de cloruro de sodio
	CPME	éter ciclopentilmetílico
5	d	doblete
	dd	doblete de dobletes
	DCM	diclorometano
	DMA	dimetilacetamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
10	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DIPEA	diisopropiletilamina
	ESI	ionización por electroatomización
15	ESIMS	espectrometría de masas con ionización por electrospray
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	eq	equivalente
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
20	hr	hora
	hrs	horas
	IPA	alcohol isopropílico
	LC-MS o LC/MS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
	MeOH	metanol
25	MS	espectrometría de masas
	m	multiplete
	mg	miligramo
	min	minutos
	ml	mililitro
30	mm	milímetro
	mmol	milimol
	m/z	relación masa a carga

	nm	nanómetro
	nM	nanomolar
	NMR	resonancia magnética nuclear
	RT	tiempo de retención
5	rt	temperatura ambiente
	s	singulete
	t	tripleto
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
10	UV	ultra violeta
	μm	micrómetro

Instrumentación

Métodos LC–MS

- 15 Método 1: El instrumento estaba compuesto por un sistema Agilent LC/MS con una bomba HPLC 1200sl y un espectrómetro de masas cuadrupolar serie 6100 con ionización por electrospray (ESI). La muestra se inyectó en una columna Waters Acquity® HSS T3 C18 de 1.8 μm 2,1x 50 mm a 60°C. El método de la bomba de gradiente utilizó una tasa de flujo de
- 20 0.9mL/min a lo largo de la corrida de 2.25 minutos, con la fase móvil A: TFA al 0.05% en H₂O y fase móvil B: TFA al 0.035% en acetonitrilo, 10%B – 100%B en 1.36 min.

- Método 2: 3.5MIN_10TO100B: El instrumento estaba compuesto por un sistema
- 25 Agilent LC/MS con una bomba HPLC 1200sl y un espectrómetro de masas cuadrupolar serie 6100 con ionización por electrospray (ESI). La muestra se inyectó en una columna Waters Acquity® HSS T3 C18 de 1.8 μm 2,1x 50 mm a 60°C. El método de la bomba de gradiente utilizó una tasa de flujo de 0.9mL/min a lo largo de la corrida de 2.25 minutos, con la fase móvil A: TFA al 0.05% en H₂O y fase móvil B: TFA al
- 30 0.035% en acetonitrilo, 10%B – 100%B en 1.36 min.

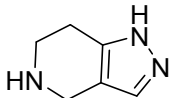
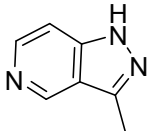
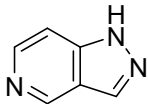
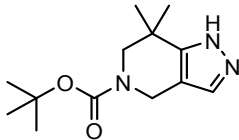
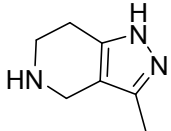
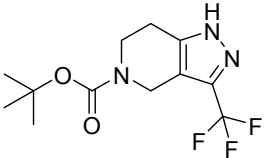
Grupos de Cola

Los intermedios del Grupo de Cola usados para obtener los compuestos de la

invención se muestran a continuación en la Tabla 4, con su síntesis respectiva también descrita a continuación. A menos que se compre, la síntesis de ciertos reactivos usados para obtener estos productos intermedios también se describe a continuación.

5

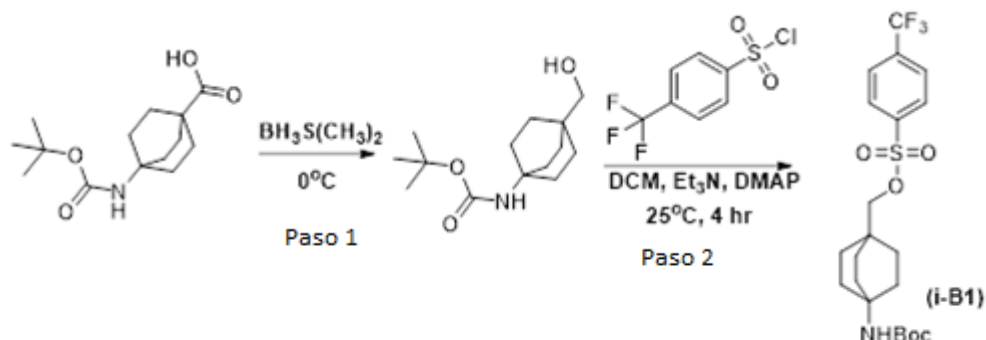
Reactivos comprados

Reactivo No.	Estructura del Reactivo	Nombre del Reactivo
i-A0		4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina
i-A1		3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina
i-A2		1H-pirazolo[4,3-c]piridina
i-A3		7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de ter-butilo
i-A4		3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina
i-A6		3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[4,3-c]piridina
i-A7		3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de ter-butilo

Síntesis de ciertos intermedios utilizados en la síntesis de diversos grupos de cola

10 Síntesis de 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 4-((ter-

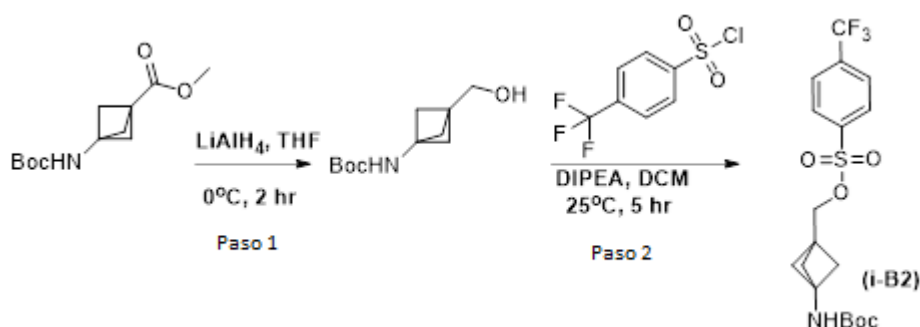
butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metilo (**i-B1**)



Paso 1: A una solución de ácido 4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (4.565 g, 16.9 mmol) en THF (30 ml) se añadió $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (5.15 ml, 3.0 eq) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó adicionalmente durante la noche a temperatura ambiente. LC/MS mostró que la reacción se completó. Luego la reacción se trató con la adición por goteo de ácido cítrico al 10%. El estudio acuoso seguido de purificación ISCO (hexano/EtOAc) proporcionó (4-(hidroximetil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *ter*-butilo como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.31 (s, 1H), 4.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 6H), 1.41 – 1.27 (m, 15H). ESIMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 256.20.

Paso 2: A una mezcla de (4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de *ter*-butilo (1.021 g, 4.0 mmol) y cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonilo (1.566 g, 6.4 mmol, 1.6 eq) y DCM (10 ml) se añadió Et_3N (1.12 ml, 2.0 eq) y DMAP (49 mg, 0.1 eq) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. LC/MS indicó que la reacción se completó: principalmente dos picos, pico del producto con m/z 408 ($\text{M}+\text{H}^+-56$) y pico intermedio con m/z 331. El estudio acuoso seguido de purificación ISCO (hexano/EtOAc) para obtener el producto (**i-B1**) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 1.75 – 1.57 (m, 6H), 1.42 – 1.26 (m, 15H). ESIMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 464.17, encontrado 408.00 ($\text{M}+\text{H}^+-56$).

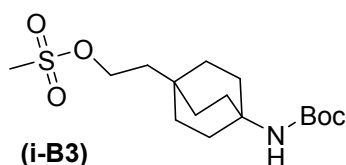
Síntesis de 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de (3-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il) metilo (**i-B2**)



Paso 1: Se disolvió LiAlH_4 (83 mg, 2.188 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. El material de partida 3-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (240 mg, 0.995 mmol) se disolvió en 5 ml de THF, luego se añadió a la solución de LiAlH_4 a 0° C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. luego se añadió una solución de Na_2SO_4 para apagar la reacción. Después de filtrar el solvente se eliminó para obtener (3-(hidroximetil) biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de ter-butilo para utilizarlo en la siguiente etapa.

Paso 2: (3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de ter-butilo (180 mg, 0.844 mmol), cloruro de 4-(trifluorometil) bencenosulfonilo (206 mg, 0.844 mmol) y DIPEA (0.295 ml, 1.688 mmol) se mezclaron en DCM (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. Después del estudio y preparación de LC-MS, se obtuvo (4-(trifluorometil)bencenosulfonato de (3-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metilo (**i-B2**) para su uso en el siguiente paso. ESIMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 422.1.

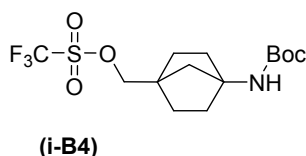
Síntesis de metanosulfonato de 2-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etilo (**i-B3**)



Se sintetizó metanosulfonato de 2-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etilo (**i-B3**) mezclando (287 mg, 1.065 mmol) de (4-(2-hidroxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo y trietilamina (216 mg, 2.131 mmol) en DCM (10.700 ml). A esta solución se añadió cloruro de metanosulfonilo (159 mg, 1.385 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la

mezcla resultante se agitó adicionalmente a 25 °C durante 18 horas. LC–MS indicó que la reacción se completó. Después del estudio (adicción y extracción de agua en DCM), la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.78 – 1.71 (m, 6H), 1.55 – 1.50 (m, 2H), 1.50 – 1.42 (m, 6H), 1.35 (s, 9H). ESIMS (*M*+*H*⁺) 348.2.

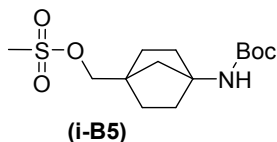
Síntesis de 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metilo (**i-B4**)



Se preparó trifluorometanosulfonato de 4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metilo (**i-B4**) siguiendo el método sintético para 2-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etilo de metanosulfonato (**i-B3**), excepto que se usó 4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato de metilo en lugar de 4-(2-hidroxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo. El trifluorometanosulfonato de 4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metilo (**i-B4**) se usó típicamente como producto en bruto.

20

Síntesis de metanosulfonato de 2-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.1]octan-1-il)etilo (**i-B5**)

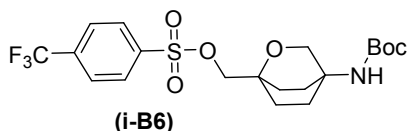


Se preparó metanosulfonato de 4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metilo (**i-B5**) siguiendo el método sintético para metanosulfonato de 2-(4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)etilo (**i-B3**), excepto que se usó 4-(2-hidroxietil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de ter-butilo en lugar de 4-(2-

25

hidroxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo. El metanosulfonato de (4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metilo (**i-B5**) se usó típicamente como producto en bruto.

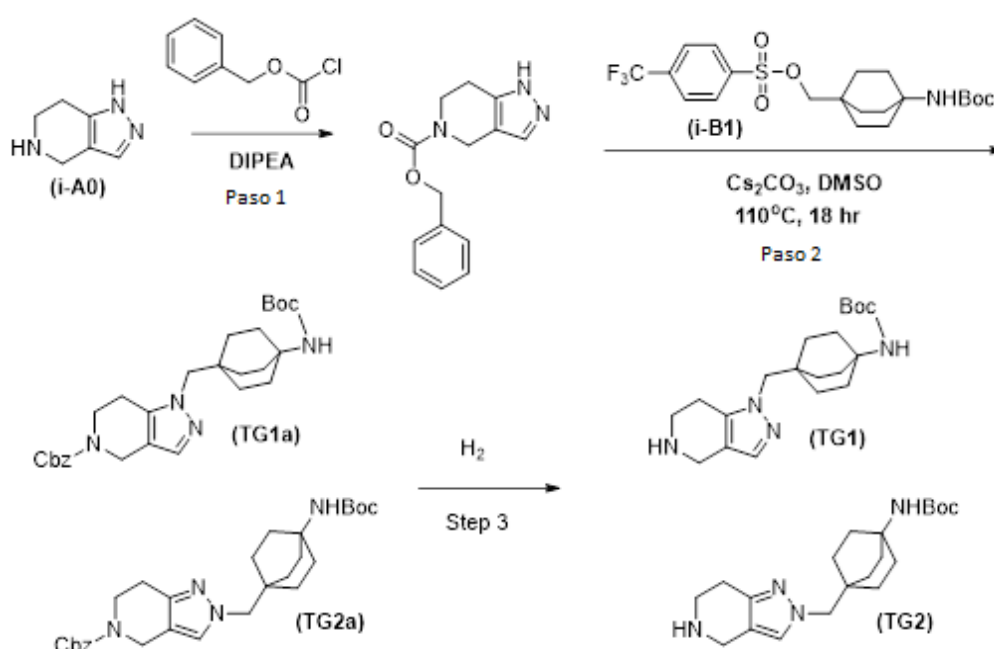
- 5 Síntesis de 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de (4-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-oxabicyclo[2.2.2]heptan-1-il)metilo (**i-B6**)



- Se preparó 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de (4-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metilo (**i-B6**) se preparó siguiendo el método sintético para 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de (3-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metilo (**i-B2**), excepto que se usó 4-((ter-butoxicarbonil)amino)-2-oxabicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo en lugar de 3-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo. RT (método 1): ESIMS calculado para $C_{20}H_{26}F_3NO_6S$ ($M+H^+$) 465.5, encontrado 488.5 (M+ Na)
- 10
- 15

Síntesis de Grupos de cola

- Síntesis de (4-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (**TG1**) y (4-((4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (**TG2**)
- 20



Paso 1: Una solución de 4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**(i-A0)**) (165 mg, 0.64 mmol) en metanol (13.5 ml) se trató con DIPEA (2.91 ml, 16.66 mmol), seguido de la adición por goteo de cloroformiato de bencilo (0.837 ml, 5.95 mmol). La mezcla completa se agitó durante 18 horas. LCMS mostró una reacción completa y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 24 g usando metanol al 10% en DCM para proporcionar 1,4,6,7-tetrahydro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de bencilo (MS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 258.1, encontrado 258.1).

- 5 Paso 2: A un vial de centelleo de 20 ml que contenía 1,4,6,7-tetrahydro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (165 mg, 0.641 mmol), se añadió 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 4-((*ter-butoxicarbonilo*)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metilo (**(i-B1)**) (446 mg, 0.962 mmol), carbonato de cesio (418 mg, 1.28 mmol) y DMSO anhidro (3.2 ml). La mezcla se calentó a 110°C durante 18 horas, antes de diluirse en acetato de etilo y agua. Se añadió ácido cítrico como sólido para neutralizar el pH. Después de la partición, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo tres veces. Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice 40 g usando metanol al 0-10% en DCM para proporcionar una mezcla de los dos
- 10
- 15
- 20

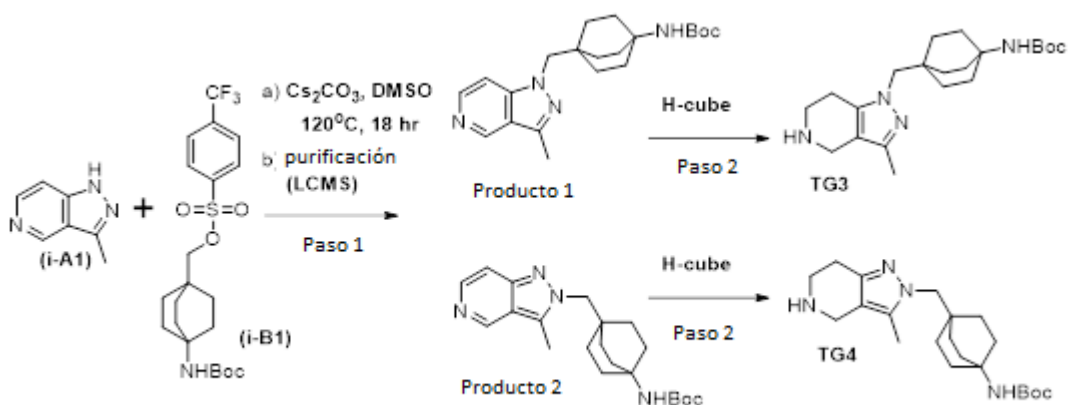
regioisómeros deseados (MS calculada para $C_{20}H_{32}N_4O_2$ ($M+H^+$) 361.3, encontrado 361.3.

Paso 3: A una mezcla de (TG1a) y (TG2a) (102 mg, 0.21 mmol), se añadió paladio sobre carbono (0.0220 g, 0.0207 mmol) y etanol (1 ml). La mezcla se agitó
 5 con hidrógeno (65 psi) durante 18 horas; LCMS mostró ~90% de conversión. La mezcla se filtró, se lavó con metanol y se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 40 g usando isopropanol al 0–80% en DCM con amoníaco al 2% como modificador para proporcionar el producto puro usado directamente en la etapa de separación (a continuación).

10 Separación de regioisómeros

56 mg (0.16 mmol) de **TG1** y **TG2** del paso dos se separaron usando cromatografía SFC en una columna de ciano de 21x250 mm (fase: 3 mM 4.6x50mm, ciano, la mezcla de solventes: CO_2 : 85%; 1/1 v/v IPA:MeOH + 10 mM NH_4OAc –15%; condiciones de preparación: 80g/min, 88/6/6 CO_2 /IPA/MeOH + 10
 15 mM NH_4OAc , ~ 115 bar, 2 min inyecciones apiladas, 5. 25 min de tiempo de elución) para proporcionar (4–((4,5,6, 7–tetrahidro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)carbamato de ter–butilo (**TG1**; pico 2, RT 2.1 min., ESIMS calculado para $C_{21}H_{34}N_4O_2$ ($M+H^+$) 361.3, encontrado 361.3) y (4–((4,5,6,7–tetrahidro–2H–pirazolo[4,3–c]piridin–2 –il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–
 20 il)carbamato de ter–butilo (**TG2**; pico 1, RT 1.71 min. ESIMS calculado para $C_{20}H_{32}N_4O_2$ ($M+H^+$) 361.3, encontrado 361.3.

Síntesis de (4–((3–metil–4,5,6,7–tetrahidro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)carbamato de ter–butilo (**TG3**) y (4–((3–metil–
 25 4,5,6,7–tetrahidro–2H–pirazolo[4,3–c]piridin–2–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)carbamato de ter–butilo (**TG4**)



Paso 1: Una suspensión de 3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**i-A1**) (2.66 g, 19.98 mmol), en DMSO (80 ml) se trató con 4-(trifluorometil) bencenosulfonato de (4-((ter-butoxicarbonil) amino))biciclo[2.2.2]octan-1-il)metilo(**i-B1**) (9.26 g, 19.98 mmol) y carbonato de cesio (13.02 g, 40.0 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 18 h para completarse, antes de enfriarse a temperatura ambiente y diluirse en acetato de etilo y agua. Después de particionar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 120 g usando 0-80% de acetato de etilo en hexano y se extendió a acetato de etilo al 80% en hexano para proporcionar los productos deseados de (4 -((3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il) carbamato de ter-butilo (producto 1). El gradiente fue acetato de etilo extendido al 100% para eluir el subproducto (4-((3-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (producto 2).

Producto 1: RT (LCMS Método 1): 1.510 min (masa -M+1- 371.2), ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.18 (ancho s, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.87 (dd, *J* = 10.0, 5.9 Hz, 6H), 1.66 (dd, *J* = 10.0, 5.9 Hz, 6H), 1.47 (s, 9H). ESIMS; calculado para C₂₁H₃₀N₄O₂ (M+H) 371.5, encontrado 371.5.

Producto 2: RT (LCMS Método 1): 1.47 min. ESIMS; calculado para C₂₁H₃₀N₄O₂ (M+H)+ 371.5, encontrado 371.5.

Paso 2: Hidrogenación del producto 1

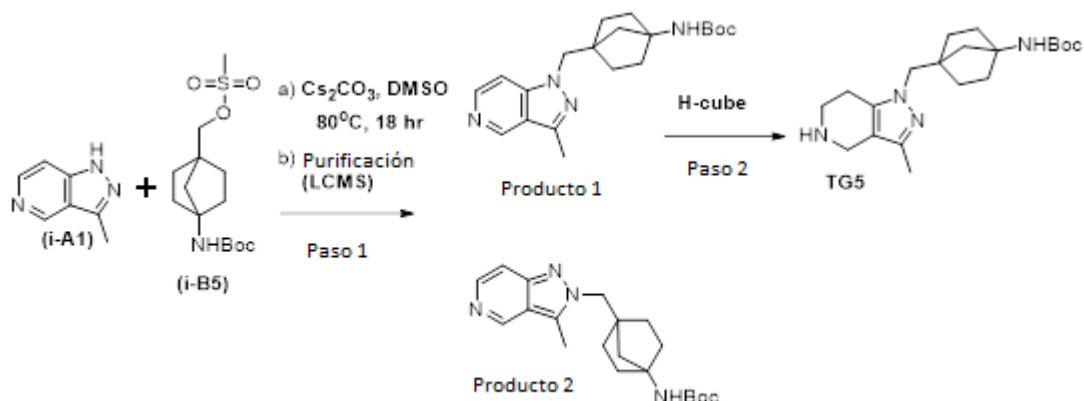
(4-((3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (producto 1) (3.6267 g, 9.79 mmol) se hidrogenó

usando un sistema H-cube. Una vez completa, la solución de reacción se concentró y se cargó en una columna de 120 g de gel de sílice usando IPA al 0–100% en DCM con amoníaco al 1% como modificador y luego se extendió a IPA al 100 con amoníaco al 1% como modificador para eluir (4–((3–metil–4,5,6,7–tetrahydro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)carbamato de ter–butilo (**TG3**): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3.73 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.04 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.87 – 1.74 (m, 6H), 1.61 – 1.47 (m, 6H), 1.39 (s, 9H); ESIMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 375.5, encontrado 375.5.

10 Paso 2: Hidrogenación del producto 2

(4–((3–metil–2H–pirazolo[4,3–c]piridin–2–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)carbamato de ter–butilo (1.011 g, 2.73 mmol) se hidrogenó usando un sistema H-cube. Una vez completa, la solución de reacción se concentró y se cargó en una columna de 24 g de gel de sílice usando IPA al 0–100% en DCM con NH_3 al 3% como modificador para proporcionar (4–((3–metil–4,5,6,7–tetrahydro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)carbamato de ter–butilo (**TG4**): ^1H RMN (400 MHz, Metanol– d_4) δ 4.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.75 (m 4H), 3.09 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (m, 6H), 1.54 (m, 6H), 1.40 (s, 9H). ESIMS; calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) 375.5, encontrado 375.5.

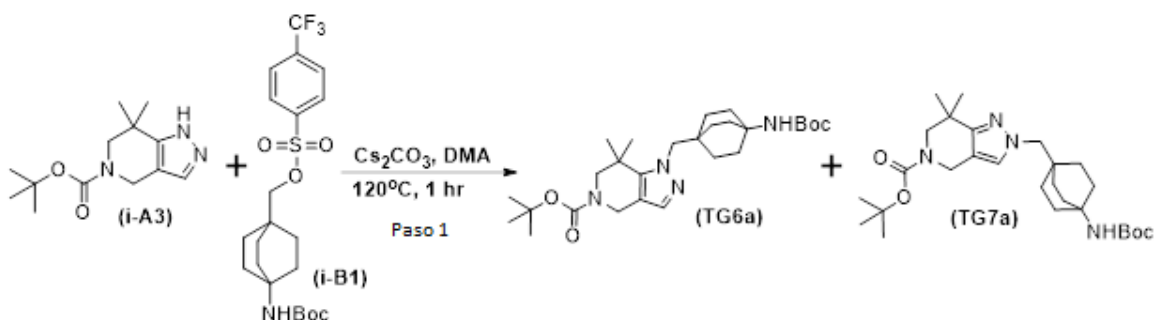
20 Síntesis de (4–((3–metil–4,5,6,7–tetrahydro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.1]heptan–1–il)carbamato de ter–butilo (**TG5**)



Paso 1. Una mezcla de 3–metil–1H–pirazolo[4,3–c]piridina (**i-A1**) (133 mg, 1.0 mmol), metanosulfonato de (4 –((ter–butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.1]heptano–1–il)metilo (**i-**

- B5)** (351 mg, 1.1 mmol) y Cs_2CO_3 en DMSO (2 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. LC-MS mostró la finalización de la reacción. Luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró. El producto en bruto se añadió (carga
- 5 sólida) a una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con EtOAc al 0–100% en hexanos. Se recolectaron las fracciones y se concentran para proporcionar el producto 1, (4-((3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-ilo)carbamato de ter-butilo y producto 2, (4-((3-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il) carbamato de ter-butilo.
- 10 Paso 2. 220 mg (0.617 mmol) de (4-((3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de ter-butilo se transformó en el producto deseado, (4-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de ter-butilo (**TG5**) usando H-Cube: 90 °C, 20 bar H_2 , 10% Pd/C, tasa de flujo 1 ml/min. RT (LCMS Método 2) 1.92 min. MS
- 15 calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 361.5, encontrado 361.5. Nota: El producto 2 no fue hidrogenado.

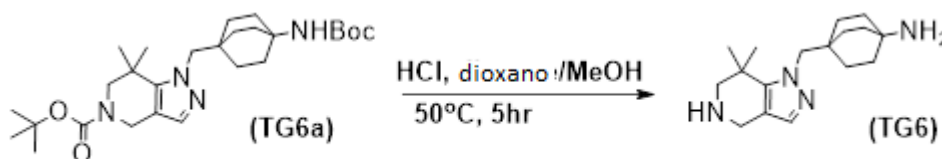
- Síntesis de 1-((4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de ter-butilo
- 20 (**TG6a**) y 2-((4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de ter-butilo (**TG7a**)



- Se mezcló 7,7-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de ter-butilo (**iA3**) (120 mg, 0.477 mmol), 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de (4-((ter-butoxicarbonil) amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metilo (**i-B1**) (220 mg, 0.477 mmol) y
- 25 Cs_2CO_3 (156 mg, 0.477 mmol) en DMA (10 ml) y se agitaron a 120 °C durante 1 hora.

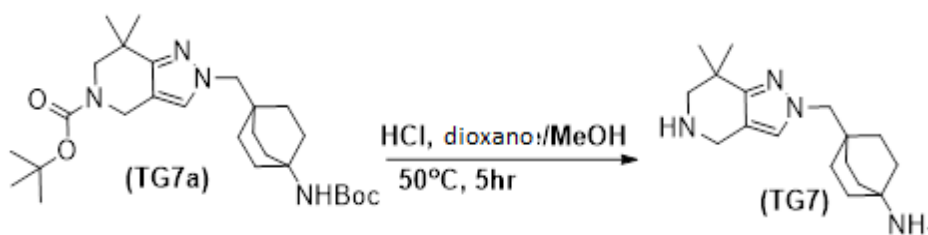
Después del estudio y preparación de LC-MS, se obtuvo 1-((4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de ter-butilo (**TG6a**) y 2-((4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de ter-butilo (**TG7a**).

Síntesis de 4-((7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**TG6**)



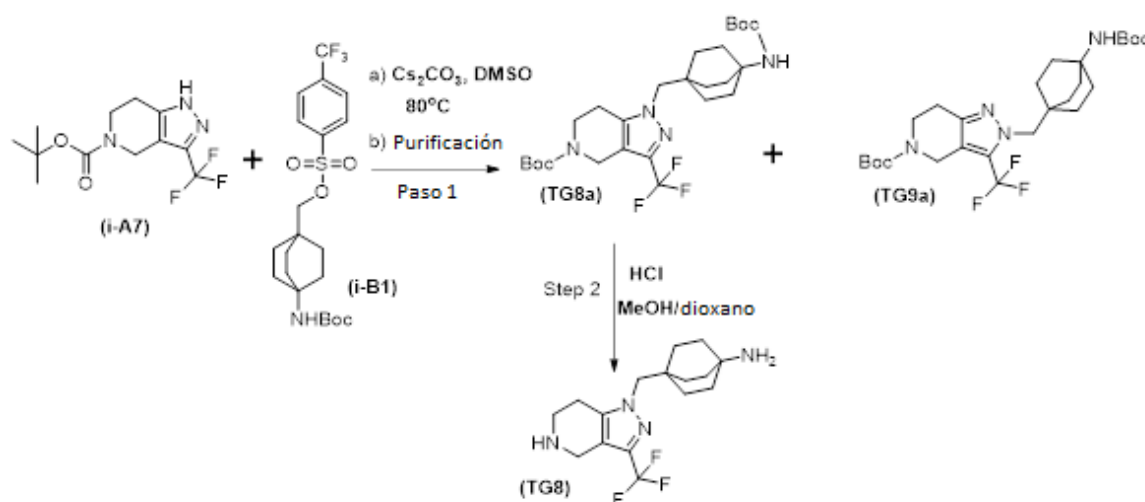
- 10 Se mezcló 1-((4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4, 3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de ter-butilo (**G6a**) (70 mg, 0.143 mmol) y HCl en dioxano (4N) (0.433 ml, 14.27 mmol) en MeOH (1 ml) y se agitaron a 50 °C durante 5 horas. Después del estudio y preparación LC-MS se obtuvo 4-((7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**TG6**).

Síntesis de 4-((7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**TG7**)



- 20 Se mezcló 2-((4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-7,7-dimetil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4, 3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de ter-butilo (**TG7a**) (70 mg, 0.143 mmol) y HCl en dioxano (4N) (0.433 ml, 14.27 mmol) en MeOH (1 ml) y se agitaron a 50 °C durante 5 horas. Después del estudio y preparación LC-MS se obtuvo 4-((7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**TG7**).

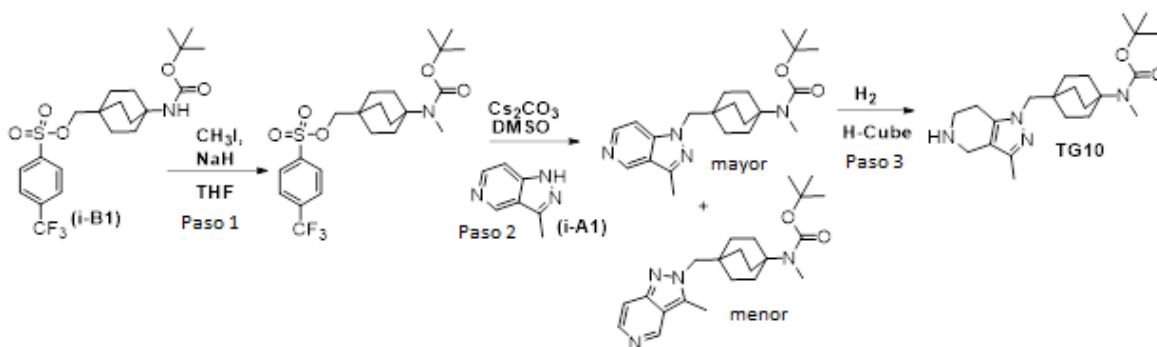
Síntesis de 4-((3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**TG8**)



- 5 Paso 1. Una mezcla de 291 mg (1 mmol) de 3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5 (4H)-carboxilato de ter-butilo (i-A7), 510 mg (1.1 mmol) de metanosulfonato de (4-((ter-butoxicarbonil) amino)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)metilo, metanosulfonato de (4 - ((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan- 1-il)metilo y carbonato de cesio (652 mg, 2.0 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 80°C durante la noche.
- 10 Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , luego se concentraron para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se añadió (carga sólida) a una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con EtOAc al 0-50% en hexanos. Las fracciones se recolectaron y se concentran
- 15 para proporcionar el producto deseado, 1-((4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de ter-butilo (**TG8a**) y una cantidad de trazas de 2-((4-((ter-butoxicarbonil) amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3- (trifluorometil)-2,4,6,7-tetrahidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxilato de ter-butilo (**TG9a**). **TG8a**:
- 20 ^1H RMN (500 MHz, cloruro de metileno- d_2) δ 4.51 – 4.46 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 6H), 1.59 – 1.52 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.38 (s, 9H). MS (ES⁺): 529.4 (M+1)⁺. **TG9a**: Método 1 (RT: 2.07 min), MS (ES⁺): 529.4 (M+1)⁺.

Paso 2: A una solución de 66 mg (0.125 mmol) de 1-((4-((ter-butoxicarbonil) amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-(trifluorometil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato de ter-butilo (**TG8a**) en dioxano/MeOH (0. ml / 0. ml) se añadió HCl (solución 4M en dioxano, 0. ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se liofilizó para proporcionar el producto final, 4-((3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metilo) biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**TG8**), como sal de HCl. Método 1 (RT = 0.9 min), MS (ES⁺): 329.2 (M+1)⁺.

10 Síntesis de metil(4-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]heptan-1-il)carbamato de ter-butilo (**TG5**)



Paso 1. A una solución de 1.85 g (4.0 mmol) de 4-(trifluorometil) bencenosulfonato de (4-((ter-butoxicarbonil)amino) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metilo (**i-B1**) en THF se añadió 208 mg (5.2 mmol) de NaH a 0 °C bajo N₂. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min y luego se enfrió de nuevo a 0 °C antes de añadir CH₃I (2.84 g, 20.0 mmol) por goteo. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. LC-MS mostró el producto deseado, pero la reacción no se completó. Se añadió NaH adicional (1.0 eq.) y CH₃I (5.0 eq.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó a 0 °C agregando por goteo 2.0 ml de 2-propanol, luego 3.0 ml de agua fría. Luego la mezcla se particionó entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ luego se concentraron. El producto en bruto se añadió a una columna de 80 g de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 0-30% en hexanos. Las fracciones se recolectaron y se concentran para proporcionar 4-(trifluorometil)bencenosulfonato de (4-((ter-butoxicarbonil)

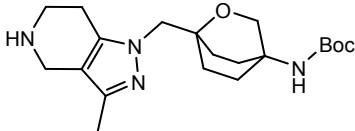
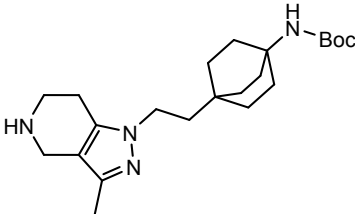
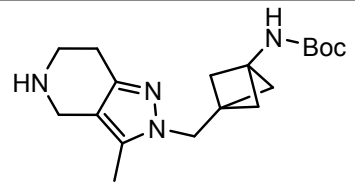
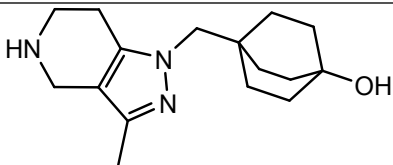
(metil)amino)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metilo. RT: 3.1 min, Método 2 ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.04 – 1.95 (m, 6H), 1.53 – 1.42 (m, 15H).

Paso 2. Una mezcla de 133 mg (1.0 mmol) de 3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina, 525 mg (1.1 mmol) de 4-(trifluorometil)bencenosulfonato (4 -((ter-butoxicarbonil)(metil)amino) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metilo y 652 mg (2.0 mmol) de Cs_2CO_3 en DMSO se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 luego se concentró. El producto en bruto se añadió (carga sólida) a una columna de gel de sílice de 40 g y se eluyó con EtOAc al 0–100% en hexanos. Las fracciones recolectadas y concentradas para proporcionar metil(4 -((3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il) carbamato de ter-butilo como producto principal (eluyendo primero) y metil(4-((3-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo como subproducto menor (segundo eluyente). Producto principal (metil(4-((3-metil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo): ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.99 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 6.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.10 – 4.07 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.01 – 1.94 (m, 6H), 1.63 – 1.56 (m, 6H), 1.43 (s, 9H). MS (ES+): 385.2 (M+1)+. Producto principal (metil(4-((3-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il) metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo): ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9.08 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 6H), 1.70 – 1.62 (m, 6H), 1.43 (s, 9H). MS (ES+): 385.2 (M+1)+.

Paso 3. metil(4-((3-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (233 mg), 0.606 mmol) se transformó en el producto deseado, metil(4-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-ilo)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato (**TG10**) usando H-Cube: 100 °C, 15 bar H_2 , 10% Pd/C, tasa de flujo 1 ml/min. El producto se usó directamente sin purificación. RT (método 2): 1.7 min), MS (ES+): 389.3 (M+1)+.

30

Tabla 4—Grupos de cola adicionales

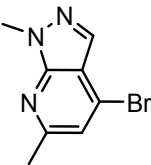
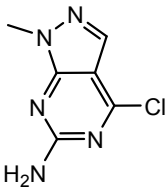
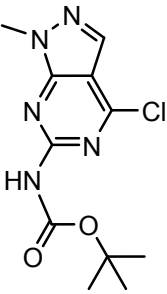
Código del grupo de cola	Grupo de cola	Caracterización	Método de síntesis
TG11	 (1-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-il)carbamato de ter-butilo	Método 1 (RT = 1.17 min), MS (ES+): 378.3 (M+1)	Ver Síntesis de TG3 Usar (i-B6) en lugar de (i-B1)
TG12	 (4-(2-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)etil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo	Método 1 (RT = 1.25 min), MS (ES+): 390.2 (M+1)	Ver Síntesis de TG3 Usar (i-B3) en lugar de (i-B1)
TG13	 (3-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de ter-butilo	Método 1 (RT = 1.09 min), MS (ES+): 334.2 (M+1)	Ver Síntesis de TG4 Usar (i-B2) en lugar de (i-B1)
TG14	 4-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)bicyclo[2.2.2]octan-4-ol		Ver síntesis de TG3. Usar ácido 4-hidroxibicyclo[2.2.2]octano-1-carboxílico como material de partida en

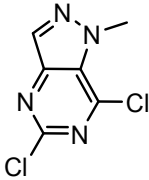
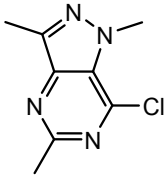
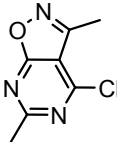
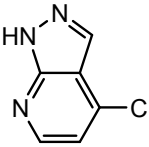
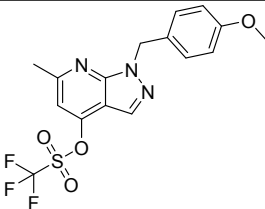
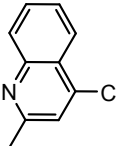
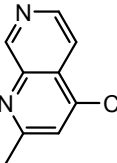
Código del grupo de cola	Grupo de cola	Caracterización	Método de síntesis
	1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-yi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-ol		lugar de ácido 4-((ter-butoxicarbonil)amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico

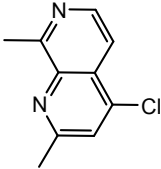
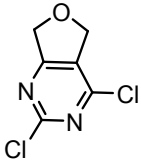
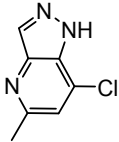
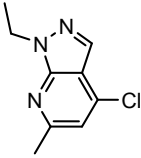
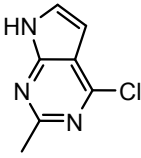
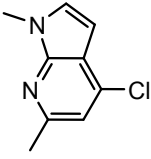
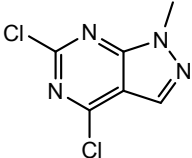
Grupos Principales

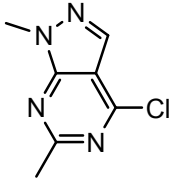
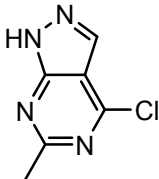
- Los intermedios del grupo principal utilizados para obtener los compuestos de la invención se muestran en la Tabla 5 y su síntesis se describe a continuación. A
- 5 menos que se compre, la síntesis de ciertos reactivos usados para obtener estos productos intermedios también se describe a continuación.

Tabla 5–Grupos principales

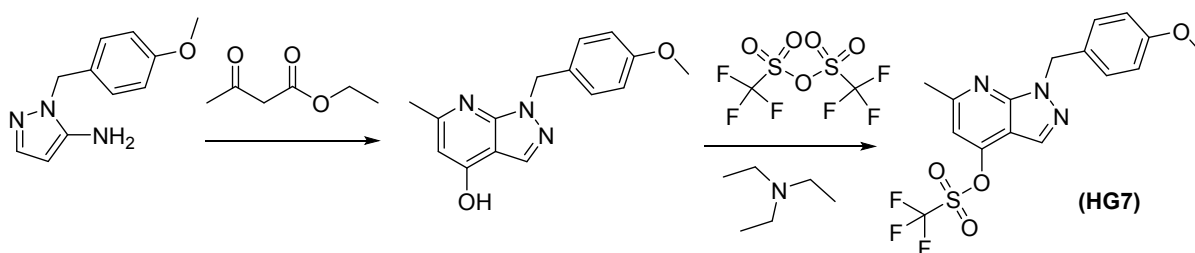
Código de Grupo Principal	Grupo Principal	Nombre de Grupo Principal	Método de síntesis o Compra
HG1		4-bromo-1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina	Comprado
HG2		4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina	Comprado
HG2a		(4-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)carbamato de ter-butilo	HG2 Boc protegido

Código de Grupo Principal	Grupo Principal	Nombre de Grupo Principal	Método de síntesis o Compra
HG3		5,7-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina	Comprado
HG4		7-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina	Comprado
HG5		4-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[5,4-d]pirimidina	Comprado
HG6		4-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina	Comprado
HG7		Trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilo	Véase abajo
HG8		4-cloro-2-metilquinolina	Comprado
HG9		4-cloro-2-metil-1,7-naftiridina	Comprado

Código de Grupo Principal	Grupo Principal	Nombre de Grupo Principal	Método de síntesis o Compra
HG10		4-cloro-2,8-dimetil-1,7-naftiridina	Véase abajo
HG11		2,4-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	Comprado
HG12		7-cloro-5-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridina	Comprado
HG13		4-cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina	Véase abajo
HG14		4-dicloro-2-metil-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina	Comprado
HG15		4-cloro-1,6-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina	Comprado
HG16		4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	Comprado

Código de Grupo Principal	Grupo Principal	Nombre de Grupo Principal	Método de síntesis o Compra
HG17		4-dicloro-1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	Comprado
HG18		4-dicloro-6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	Comprado

Síntesis de Trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilo (**HG7**)



5

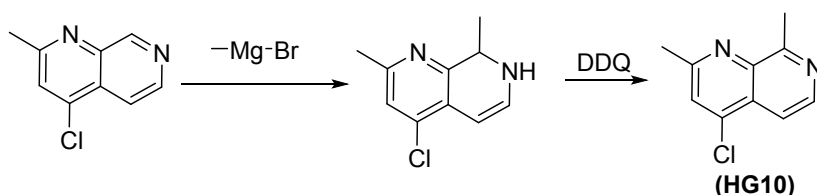
Paso 1: Una solución de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-amina y acetoacetato de etilo en ácido acético se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y luego se recogió en DOWTherma y se calentó en un recipiente sellado a 230 °C. La reacción se mantuvo a esta temperatura durante 40 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, ISCO, MeOH al 0-15% en diclorometano) para proporcionar el fenol deseado utilizado directamente en el siguiente paso.

Paso 2: A la solución de 1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ol (1.895 g, 7.04 mmol) en una mezcla solvente de DCM (100 ml, 3.33 partes) y THF (30 ml, 1 parte) a 0 °C se añadió trietilamina (7.36 ml, 52.8 mmol) seguido de anhídrido triflico (2.97 ml, 17.59 mmol). La reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente en 3 horas. La reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato de

15

sodio y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10% a 50% en hexano para proporcionar trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilo (**HG7**). RT (LC/MS método 2): 2.79 min. ESIMS calculado para $C_{16}H_{14}F_3N_3O_4$ (M+H⁺) 402.9, encontrado 402.9.

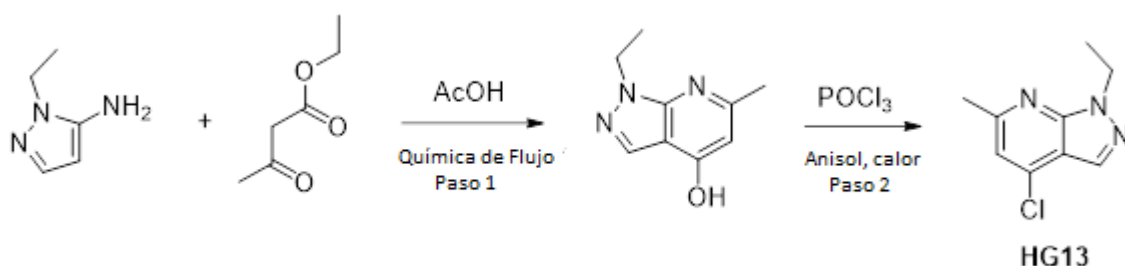
Síntesis de 4-cloro-2,8-dimetil-1,7-naftiridina (**HG10**)



A una solución de 4-cloro-2-metil-1,7-naftiridina (405 mg, 2.267 mmol) en THF (10 ml) se añadió intermitentemente bromuro de metilmagnesio (4.53 ml, 13.60 mmol, 3M en éter dietílico) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción cambió de una suspensión de color marrón claro a una verde oscuro. Después de agitar durante la noche, la reacción se detuvo y luego se inactivó mediante la adición de NH_4Cl saturado (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se lavó EtOAc con salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar el producto en bruto deseado 4-cloro-2,8-dimetil-7,8-dihidro-1,7-naftiridina. MS 195.1 (M+1), RT (método 1 de LC/MS) 0,4 min. Subproducto contenido MS 193.1 (M+1), RT (método 1 de LC/MS) 0.85 min. El producto en bruto se usó sin purificación en el siguiente paso.

La 4-cloro-2,8-dimetil-7,8-dihidro-1,7-naftiridina en bruto (440 mg, 2.260 mmol) anterior se disolvió en DCM (20 ml). Se añadió DDQ (513 mg, 2.260 mmol). La mezcla se soncó durante 2 min. LCMS mostró la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se filtró a través de una torta de filtro de Celite. La torta del filtro se lavó con EtOAc (50 ml). El orgánico se evaporó para proporcionar un residuo oscuro. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc: hex/0-100%) proporcionando 4-cloro-2,8-dimetil-1,7-naftiridina (**HG10**): MS 193.1 (M+1), RT 0.82 min. (método 1).

Síntesis de 4-cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (**HG13**)



Paso 1. Una mezcla de 2.5 g de 1-etil-1H-pirazol-5-amina (22.5 mmol), 23.4 g (180 mmol) de 3-oxobutanoato de etilo y 1.35 g (22.5 mmol) de AcOH se hizo reaccionar en flujo utilizando un

- 5 Vapourtec R2C+/R4 (presión de disparo ajustada a 40 bar; reactor de tubo SS; presión de solución ajustada por 250 psi BPR) en dioxano a una tasa de flujo de 0.2 ml/min a 250 °C. La reacción se inactivó usando MeOH (tasa de flujo 0.25 ml/min). La solución resultante se concentró y se trituró en EtOAc para proporcionar 1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ol como un sólido blancuzco. RT 0.95 min (método 2). MS (M+1): 178.2.

10 Paso 2.

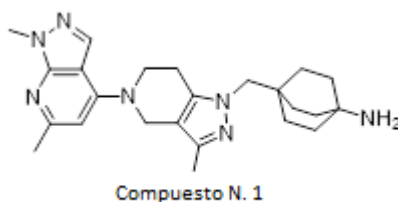
Un recipiente sellado cargado con 1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ol (1 g, 5.64 mmol) y POCl₃ (0.631 ml, 6.77 mmol) en anisol (8 ml) se calentó a 130 °C durante 2 h. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío y se secó para proporcionar 4-cloro-1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (**HG13**). RT 0.52 min

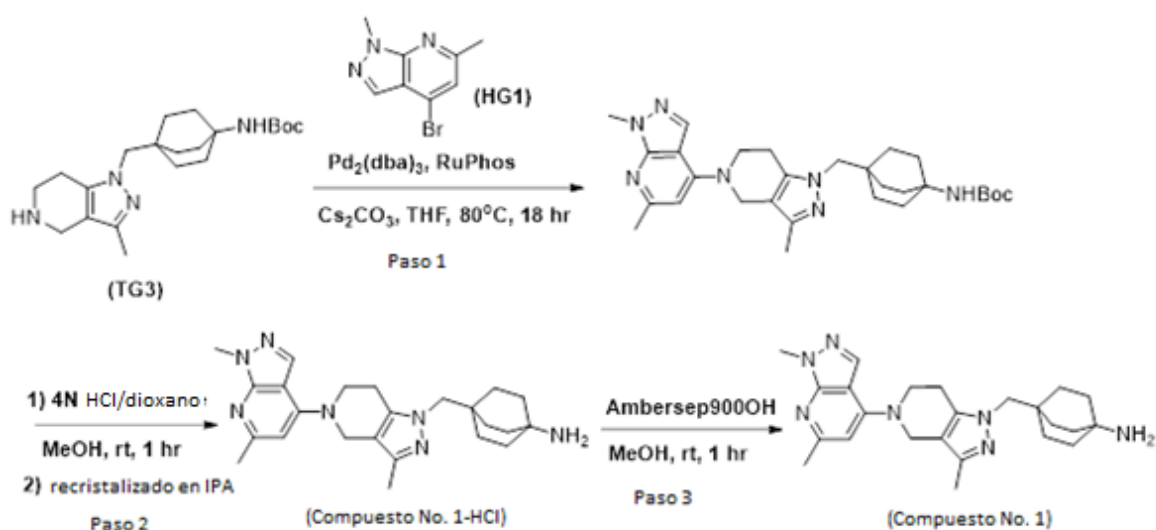
- 15 (LC/MS método 2). MS (M+1): 196.6.

Síntesis de Compuestos de Ejemplo

Ejemplo 1

- 20 **Síntesis de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 1)**





Paso 1: A un matraz de presión que contenía 4 – ((3–metil–4,5,6,7–tetrahidro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il)metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)carbamato de ter–butilo (**TG3**) (0.565 g, 42.5 mmol) se añadió 4–bromo–1,6–dimetil–1H–pirazolo[3,4–b]piridina (**HG1**) (0.94 g, 2.5 mmol), carbonato de cesio (1.63 g, 5.0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.057 g, 0.062 mmol), Ruphos (0.14 g, 0.3 mmol) y THF (25 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas hasta completar y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. Después de la partición, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez más. Ambas capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 0–100% B/A (A = heptano; B = etanol al 25% en acetato de etilo) para eluir 4 – ((5 – (1,6–dimetil–1H–)pirazolo[3,4–b]piridin–4–il)–3–metil–4,5,6,7–tetrahidro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il) metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)carbamato de ter–butilo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.94 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 6H), 1.58 (m, 6H), 1.42 (s, 9H); MS calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{72}\text{N}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 520.34, encontrado 520.4.

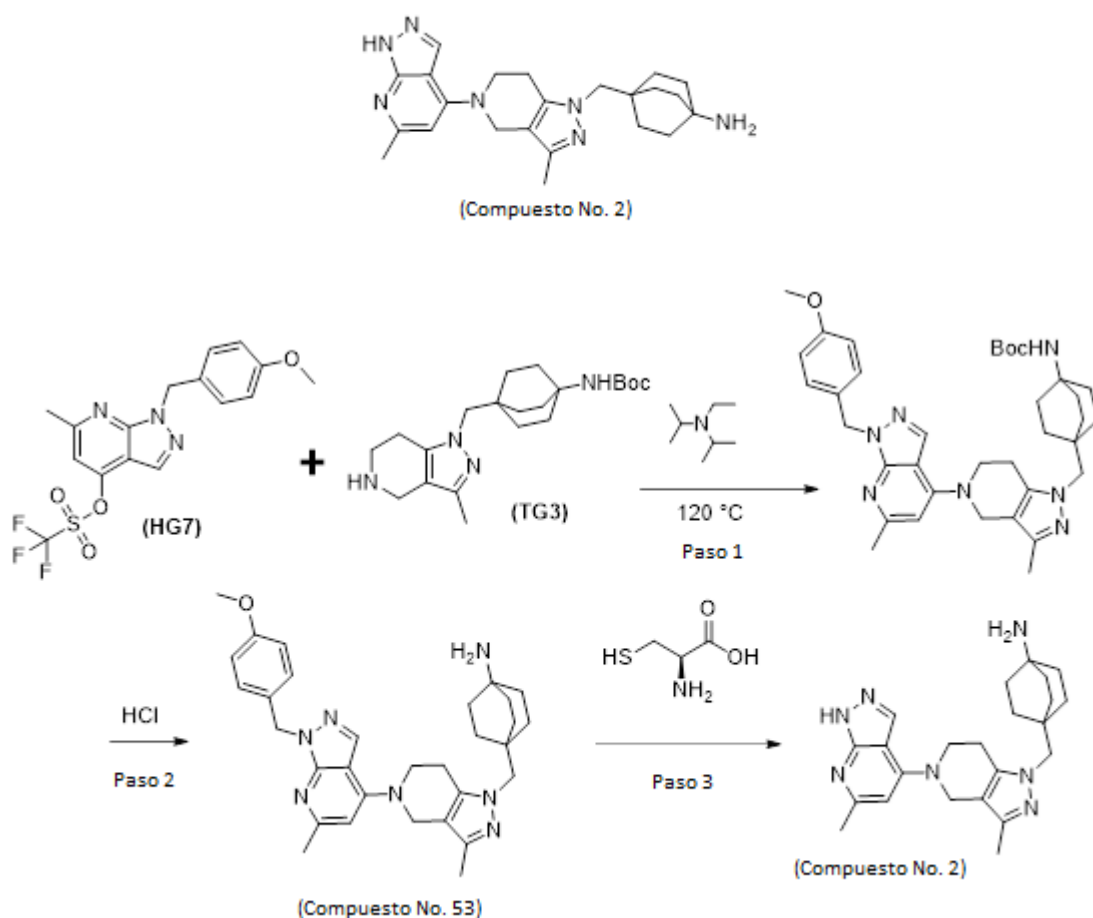
Paso 2: A un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía 4 – ((5 – (1,6–dimetil–1H–pirazolo[3,4–b]piridin–4–il)–3–metil–4,5,6,7–tetrahidro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–1–il) metil)biciclo[2.2.2]octan–1–il)carbamato de ter–butilo (1.5 g, 1.45 mmol)) se añadió metanol, luego HCl 4 N en dioxano (7.2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se trató con

isopropanol en porciones a 70 °C para obtener todo el sólido disuelto. La solución se enfrió de forma natural a temperatura ambiente y se maduró durante 18 horas. Luego el sólido se filtró y el filtrado se concentró y se repitió el proceso de cristalización. Ambos lotes se combinaron y se secaron al vacío a 40 °C durante 18 horas para proporcionar 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-amina como sal de HCl (**Compuesto No. 1-HCl**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.06 – 4.92 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.10 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.88 – 1.59 (m, 12H); MS (M+H⁺) encontrado 420.3.

- 10 Paso 3: Se añadió Ambersep 900OH (17 ml, 0.8 meq/ml, prelavado con 60 ml de MeOH) a una solución de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina como sal de HCl (**Compuesto No. 1-HCl**) (1.53 g, 2.7 mmol) en MeOH (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se filtró, se lavó con 50 ml
- 15 de MeOH y se concentró. El producto en bruto se añadió (mediante carga sólida) a una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con MeOH al 2–9% (que contenía una pequeña cantidad de amoníaco) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para proporcionar el producto, 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-amina,
- 20 como la base libre (**Compuesto No. 1**): ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.55 (s, 12H); MS (M+H⁺) 420.3.

Ejemplo 2

- 25 *Síntesis de 4-((3-metil-5-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4, 3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 2) y 4-((5-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 53)*



Paso 1: (4 -((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (**TG3**) (110 mg, 0.294 mmol), trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilo (**HG7**) (118 mg, 0.294 mmol), DIPEA (0.154 ml, 0.881 mmol) y BuOH (0.05 ml) se añadieron a un vial de reacción y luego se agitaron a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC para proporcionar 4 -((5-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo RT (método 2): 2.29 min, ESIMS m/z 626.4 ($M^+ + 1$)

Paso 2: A la solución de 4 -((5-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (110 mg, 0.176 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió ácido clorhídrico (0.879 ml, 5.27 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. y luego se secó para proporcionar 4 -((5-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) 3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)

il)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 53**) como sal de HCl. RT (método 1): 1.28 min, ESIMS m/z 526.3 ($M^+ + 1$)

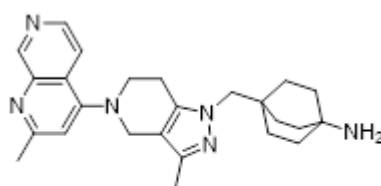
Paso 3: A un tubo de presión de 20 ml se añadió 4-((5-(1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4, 5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 53**) (80 mg, 0.152 mmol), cisteína (36.9 mg, 0.304 mmol) y TFA (2 ml). La mezcla se calentó a 75 °C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar 4-((3-metil-5- (6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-

10 il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 2**). ESIMS m/z 406.2 ($M^+ + 1$); ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.09 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.88 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 2.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.44 (s, 12H).

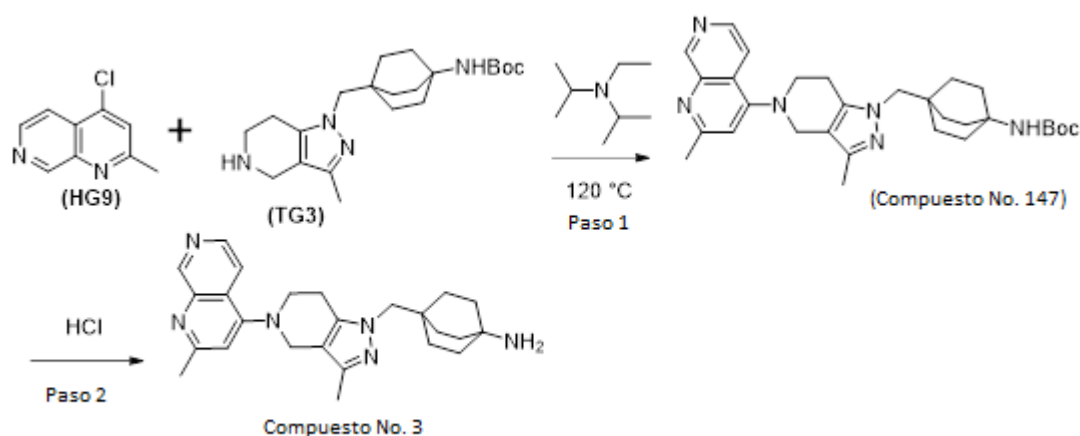
Ejemplo 3

Síntesis de 4-((3-metil-5-(2-metil-1,7-naftiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 3) y 4-((3-metil-5-(2-metil-1,7-naftiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (Compuesto No.

20 147)



(Compuesto No. 3)

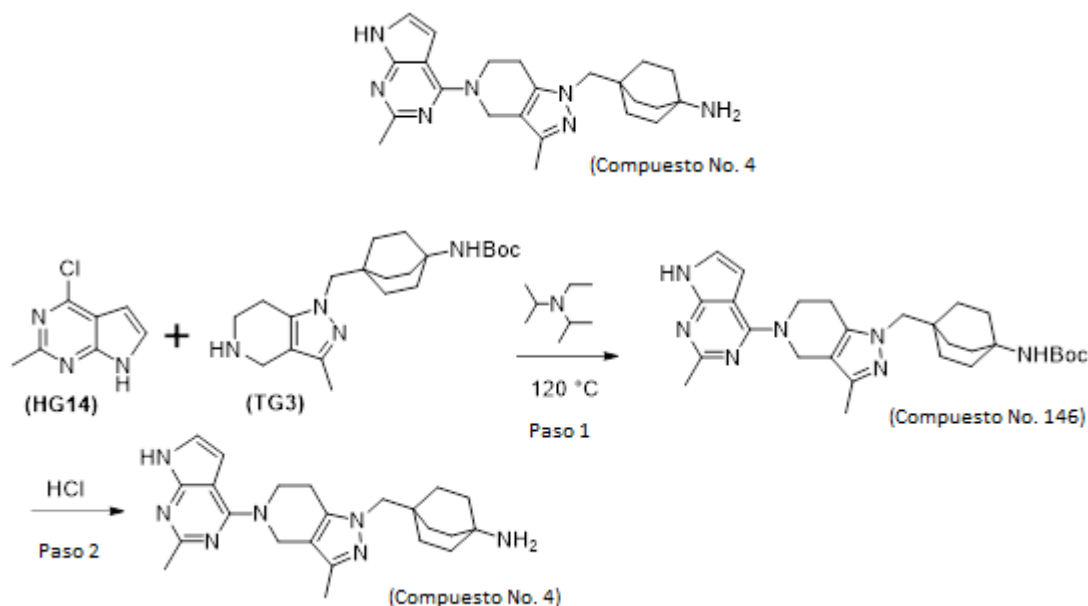


Paso 1: Al vial de reacción se añadieron 4-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2. 2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (**TG3**) (105 mg, 0.280 mmol), 4-cloro-2-metil-1,7-naftiridina (**HG9**) (50 mg, 0.280 mmol),
 5 DIPEA (0.147 ml, 0.840 mmol) y BuOH (0.1 ml). La reacción se agitó a 120 °C durante 3 horas, se diluyó con metanol y se purificó mediante HPLC. Las fracciones se agruparon, se neutralizaron con Na₂CO₃ y luego se extrajeron con acetato de etilo para proporcionar 4-((3-metil-5-(2-metil-1,7-naftiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (**Compuesto No. 147**) ¹H
 10 RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.34 – 7.92 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.51 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 1.80 – 1.45 (m, 12H). ESIMS *m/z* 518.0 (M⁺ + 1).

Paso 2: A una solución de 4-((3-metil-5-(2-metil-1,7-naftiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4, 3-c]piridin-1-il) metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (124 mg, 0.240 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió ácido clorhídrico (1.200 ml, 7.20 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. La reacción se secó para proporcionar 4-((3-metil-5-(2-metil-1,7-naftiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3- c]piridin-1-il) metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 3**) como una sal de HCl. ESIMS *m/z* 417.2 (M⁺ + 1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 (s,
 20 1H), 8.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.75 – 1.63 (m, 6H), 1.60 – 1.49 (m, 6H).

Ejemplo 4

Síntesis de 4-((3-metil-5-(2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 4) y 4-((3-metil-5-(2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (Compuesto No. 146)



Paso 1: A un vial de reacción se añadió 4-((3-metil-5-(2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2. 2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (**TG3**) (67.0 mg, 0.179 mmol), 4-cloro-2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**HG14**) (30 mg, 0.179 mmol), DIPEA (0.147 ml, 0.537 mmol) y BuOH (0.1 ml). La reacción se agitó a 120 °C durante 3 horas y luego se diluyó con metanol y se purificó mediante HPLC para proporcionar 4 - ((3-metil-5- (2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (**Compuesto No. 146**). RT (método 2): 2.11 min. MS (ES⁺): 507.3 (M+1)⁺.

Paso 2: A una solución de 4-((3-metil-5-(2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (35 mg, 0.075 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió ácido clorhídrico (0.445 ml, 2.67 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C. y luego se secó para proporcionar 4-((3-metil-5-(2-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina

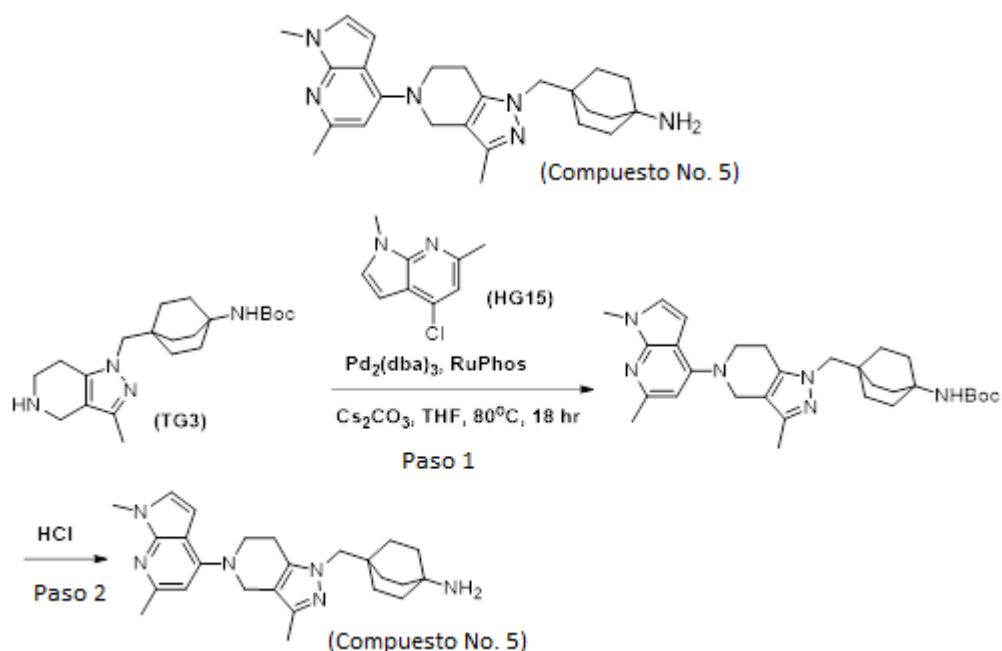
(**Compuesto No. 4**) como una sal de HCl. ESIMS m/z 406.2 ($M^+ + 1$); ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.36 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.47 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.16 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.90 – 1.66 (m, 12H).

5

Ejemplo 5

Síntesis de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 5)

10



15

Paso 1: Al vial de reacción se añadió (4-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2. 2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (**TG3**) (62,2 mg, 0.166 mmol), 4-cloro-1,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (**HG15**) (30 mg, 0.166 mmol), Ruphos (9.30 mg, 0.020 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (7.60 mg, 8.30 mol), Cs₂CO₃ (108 mg, 0.332 mmol) y THF (2 ml). La reacción se agitó a @75 °C durante 18 h. Reacción completa. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite para eliminar la sal. El filtrado se secó y el producto en bruto se usó directamente en el siguiente paso.

20

Paso 2: A una solución de (4-((5-metil-5-(1,6-metil-1H-pirrolo[2,3-d]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (30 mg, 0.046 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió ácido

5

10

15



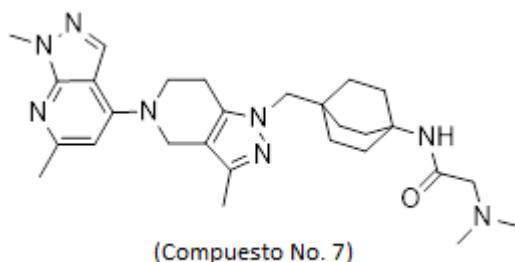
25

Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice oro de 40 g y se eluyó con 0–50% (durante 25 min) IPA (que contenía amoníaco 0.02 M) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para proporcionar N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxetan-3-amina (**Compuesto No. 6**) 1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.34 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.04 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.47 – 1.33 (m, 12H). MS (ES⁺): 476.3 (M+1)⁺.

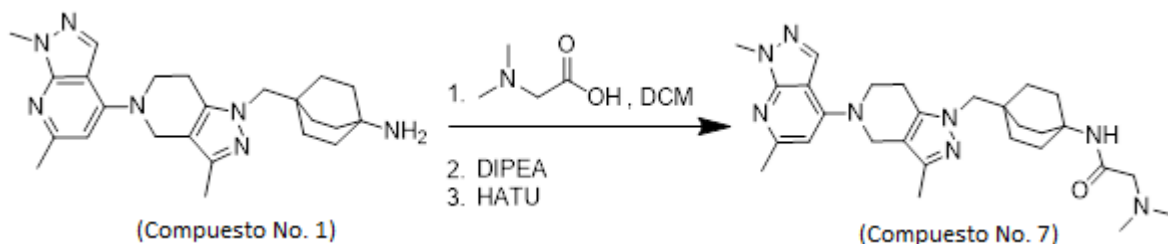
10

Ejemplo 7

Síntesis de N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(dimetilamino)acetamida (Compuesto No. 7)



15



A una mezcla de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1** del Ejemplo 1, 2.52 g, 6.0 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)acético (0.742 g, 1.2 eq.) en DCM (60 ml) se añadió DIPEA (2:1 ml, 2.0 eq.) luego HATU (2.74 g, 1.2 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora luego se lavó 30 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml 3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice oro de 80 g y se eluyó con IPA al 0–50%

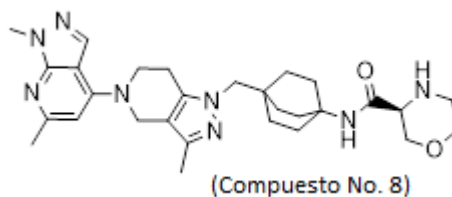
20

(durante 30 min) (que contenía 0.02 M de amoníaco) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para proporcionar N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(dimetilamino)acetamida (**Compuesto No. 7**) ¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.17 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (dd, J = 6.1, 5.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.94 – 2.91 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.94 – 1.87 (m, 6H), 1.63 – 1.57 (m, 6H). MS (ES⁺): 505.4 (M+1)⁺.

10

Ejemplo 8

Síntesis de (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Compuesto No. 8)



15

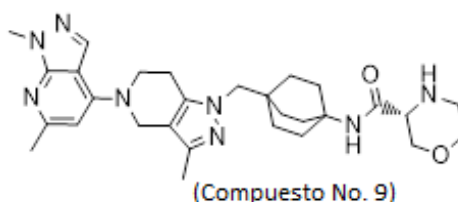
Una mezcla de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo 2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1** del Ejemplo 1) (42 mg, 0.1 mmol), ácido (S)-4-(ter-butoxicarbonil)morfolina-3-carboxílico (25.4 mg, 0.11 mmol) y DIPEA (0.035 ml, 0.2 mmol) en 1.0 ml de DMF se añadió HATU (45.6 mg, 0.12 mmol) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. LC-MS confirmó la finalización de la reacción. El intermedio se purificó mediante HPLC activada por masa (10–90% de ACN en H₂O durante 3.5 min). Las fracciones recolectadas se concentraron y el residuo se disolvió en MeOH/1,4-dioxano (1.5 ml, 1:2 v/v). Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró y se liofilizó para proporcionar (S)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (**Compuesto No. 8**), como una sal de HCl. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.06 – 4.91 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.19 – 4.09 (m, 4H), 4.03 – 3.89 (m, 4H), 3.78 – 3.56 (m, 4H), 3.22 (ddd, J = 12.9, 11.2,

25

3.7 Hz, 1H), 3.17 – 3.05 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.93 (dd, J = 8.9, 5.0 Hz, 6H), 1.72 – 1.54 (m, 6H). MS (ES⁺): 533.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 9

- 5 **Síntesis de (R)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida (Compuesto No. 9)**

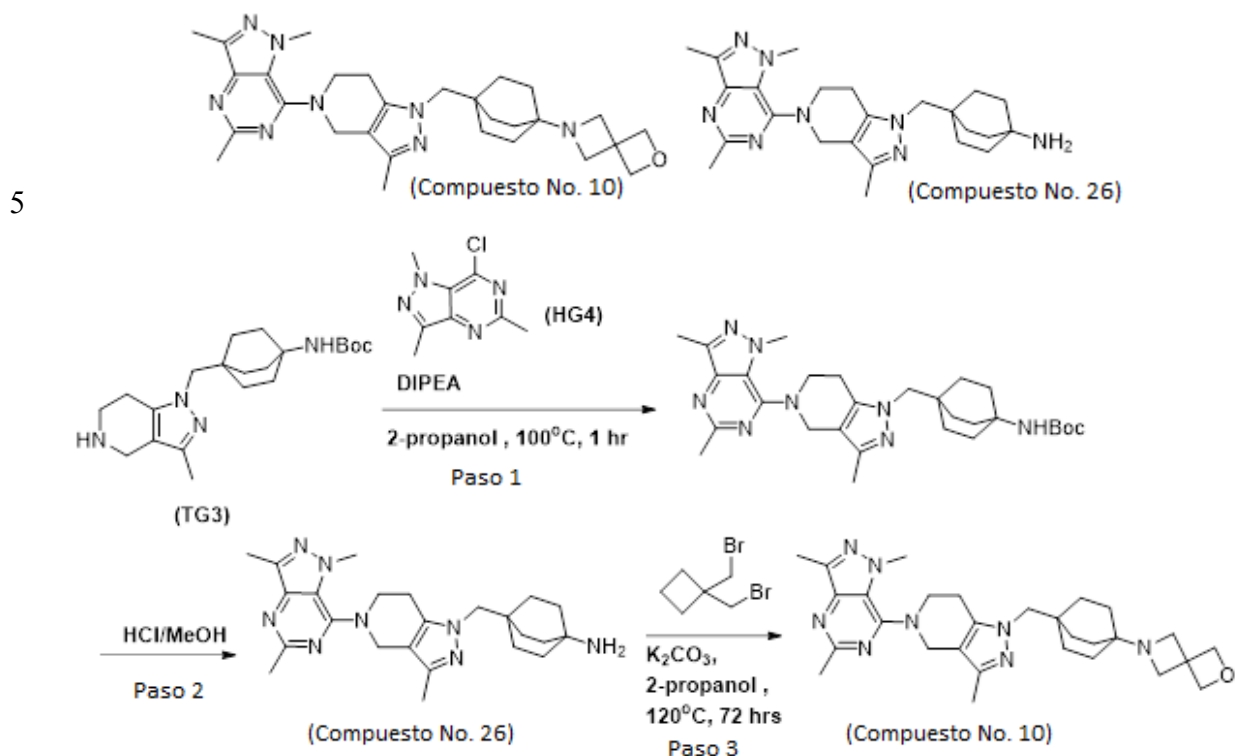


- Una mezcla de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-
10 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina
(**Compuesto No. 1** del Ejemplo 1) (42 mg, 0.1 mmol), ácido (R)-4-(ter-
butoxicarbonil)morfolina-3-carboxílico (25.4 mg, 0.11 mmol) y DIPEA (0.035 ml, 0.2
mmol) en 1.0 ml de DMF se añadió HATU (45.6 mg, 0.12 mmol) y luego se agitó a
temperatura ambiente durante 30 minutos. LC-MS confirmó la finalización de la reacción.
15 El intermedio se purificó mediante HPLC activada por masa (10–90% de ACN en H₂O
durante 3.5 min). Las fracciones recolectadas se concentraron y el residuo se disolvió en
MeOH/1,4-dioxano (1.5 ml, 1:2 v/v). Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (1.0 ml) y la
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró y se liofilizó
para proporcionar (R)-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-
20 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)
morfolina-3-carboxamida (**Compuesto No. 9**), como una sal de HCl. 1H RMN (400 MHz,
Metanol-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 1H), 4.32 – 4.18 (m,
2H), 4.20 – 4.09 (m, 4H), 4.03 – 3.89 (m, 4H), 3.78 – 3.54 (m, 4H), 3.22 (ddd, J = 13.0,
11.2, 3.8 Hz, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.98 – 1.85 (m, 6H), 1.62
25 (dd, J = 10.3, 5.9 Hz, 6H). MS (ES⁺): 533.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 10

Síntesis de 6-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)-

il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (Compuesto No. 10) y 4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 26)



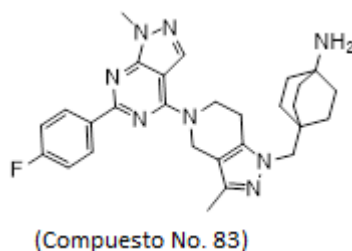
- Paso 1. Una mezcla de 7-cloro-1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (**HG4**) (263 mg, 1.335 mmol), (4-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato (**TG3**) (500 mg, 1.335 mmol) y DIPEA (0.33 ml, 1.35 mmol) en 2-propanol (30 ml se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después del estudio y la cromatografía en columna (eluyente: 2:1 EtOAc:hexano), se obtuvo (4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato. LC-MS: MS (ES⁺): 535.4; RT:1.171 min (método 1)
- 15 Paso 2. (4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo se sometió a las mismas condiciones descritas en el paso 2 del Ejemplo 4 para proporcionar 4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 26**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 4.96 (s, 2H), 4.31 (t, *J*=5.6 Hz,
- 20

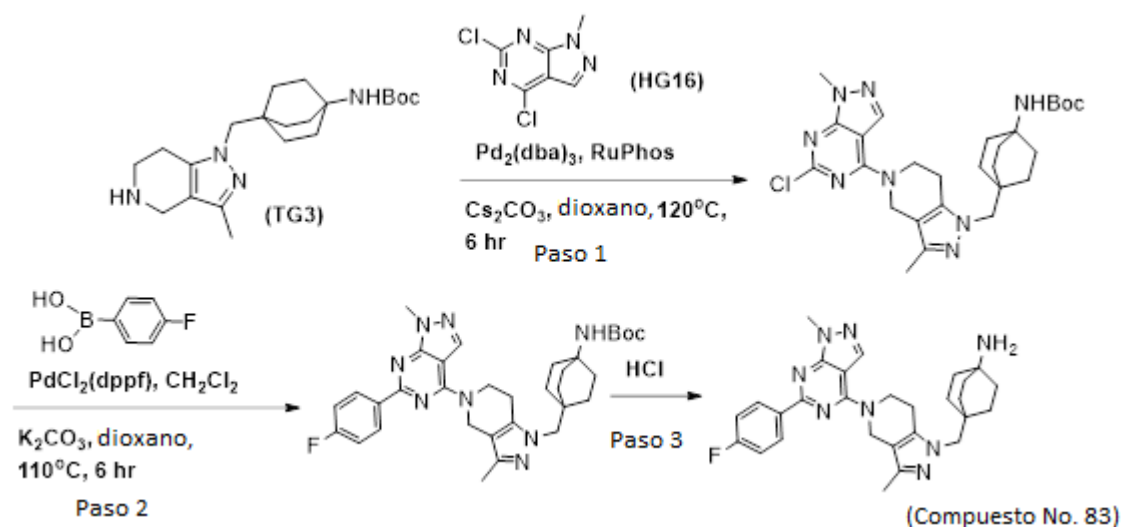
2H), 4.24 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.04–2.98 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.80–1.62 (m, 12H). MS (ES⁺): 435.4 (M+1)⁺.

Paso 3. Una mezcla de (60 mg, 0.138 mmol) de 4-((3-metil-5- (1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5, 6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 26**), 101 mg (0.414 mmol) de 1,1-bis (bromometil)biclobutano y K₂CO₃ (95 mg, 0.690 mmol) en 2-propanol (10 ml) se calentó a 120 °C durante 72 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el 2-propanol, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre (Na₂SO₃), se concentraron. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa para proporcionar 6-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (**Compuesto No. 10**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 4.70 (s, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.86 (t, *J*=5.7 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 2.99 (t, *J*=5.5 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.58–1.40 (m, 12H). MS (ES⁺): 517.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 11

Síntesis de 4-((5-(6-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 83)





- Paso 1: 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (**HG16**) (40 mg, 0.197 mmol),
 (4-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (**TG3**) (70 mg, 0.187 mmol),
 Pd2dba3 (10 mg, 10.92 μ mol), RuPhos (10 mg, 0.021 mmol) y Cs2CO3 (65 mg, 0.199 mmol) se mezclaron en dioxano (5 ml) y se agitaron a 120 °C durante 6 horas. Después del estudio y preparación de LC-MS, se obtuvo 4-((5-(6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo.
- Paso 2: 4-((5-(6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (20 mg, 0.037 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (10 mg, 0.071 mmol), aducto de PdCl2(dppf).CH2Cl2 (6 mg, 7.35 mol) y K2CO3 (20 mg, 0.145 mmol) se mezclaron en dioxano (3 ml) y se agitaron a 110 °C durante 6 horas. Después del estudio y preparación de LC-MS, se obtuvo 4-((5-(6-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo.
- Paso 3: 4-((5-(6-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (10 mg, 0.017 mmol) y HCl 4N (0.152 ml, 4.99 mmol) se mezclaron en MeOH (1 ml) y se agitaron a 50 °C durante 5 horas. Después del estudio y preparación de LC-MS, se obtuvo 4-((5-(6-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo.

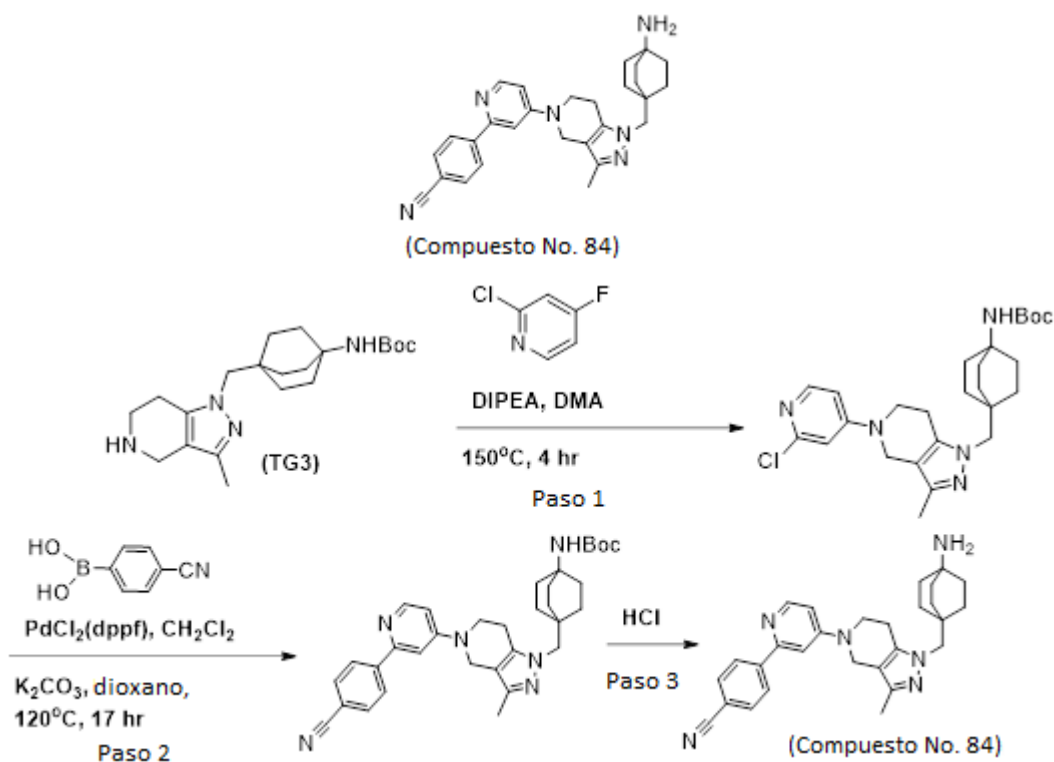
il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 83**). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.55 (dd, $J=8.7, 5.7$ Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.21 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (brs, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.92 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.80–1.60 (m, 12H). MS (ES $^+$): 501.3 (M+1) $^+$.

5

Ejemplo 12

Síntesis de 4-(4-(1-((4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)piridin-2-il)benzonitrilo (Compuesto No. 84)

10



15

Paso 1: Se mezcló 2-cloro-4-fluoropiridina (130 mg, 0.988 mmol), (4-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (**TG3**) (370 mg, 0.988 mmol) y DIPEA (130 mg, 1.006 mmol) en DMA (5 ml) y se agitaron a 150 °C por 4 horas. Después del estudio y la cromatografía en columna (2:1 de EtOAc: hexano), se obtuvo 4-((5-(2-cloropiridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo.

20

Paso 2: 4-((5-(2-cloropiridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (25 mg, 0.051 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (15 mg, 0.102 mmol), aducto $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5

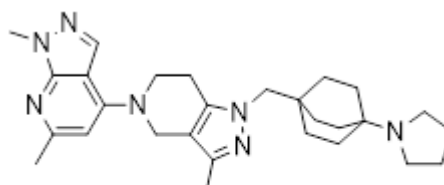
mg, 6.12 μ mol) y K_2CO_3 (25 mg, 0.181 mmol) se mezclaron en dioxano (3 ml) y se agitó a 120 °C durante 17 horas. Después del estudio y LC-MS preparativa, se obtuvo 4-((5-(2-(4-cianofenil)piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato.

- 5 Paso 3: 4-((5-(2-(4-cianofenil)piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (20 mg, 0.036 mmol) y HCl 4N (0.220 ml, 7.24 mmol) se mezclaron en MeOH (1 ml) y se agitaron a 50 °C durante 3 horas. Después del tratamiento y preparación de LC-MS, se obtuvo 4-(4-(1-((4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)piridin-2-il)benzonitrilo (**Compuesto No. 84**). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.25 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.08–7.97 (m, 4H), 7.56 (brs, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.09 (brs, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.93 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.82–1.60 (m, 12H). MS (ES $^+$): 453.3 (M+1) $^+$
- 10

15

Ejemplo 13

Síntesis de 5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Compuesto No. 58)



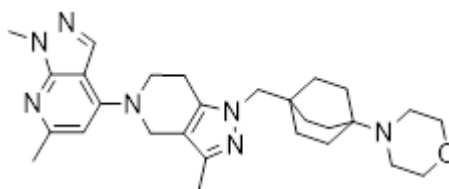
(Compuesto No. 58)

- 20 Se trató 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amina (**Compuesto No. 1** del Ejemplo 1) (23 mg, 0.055 mmol) con carbonato de potasio (22.73 mg, 0.164 mmol), 1,4-dibromobutano (59.2 mg, 0.274 mmol) y etanol (548 μ l). La mezcla se calentó a 120 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y NaOH 1N. Después de la extracción, la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice de 4 g usando 0–50% IPA/DCM con amoníaco al 3% como modificador para obtener 5-(1,6-dimetil-1H-
- 25

pirazolo[3,4-b]piridina-4-il)-3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il) biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Compuesto 58**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.06 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.63 – 1.35 (m, 12H). ESIMS (M+H⁺) 475.2.

Ejemplo 14

Síntesis de 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina (Compuesto No. 59)

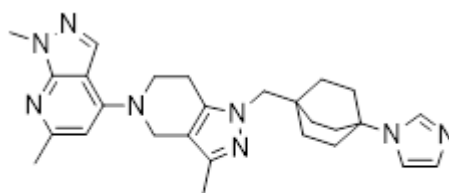


(Compuesto No. 59)

Se obtuvo 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina usando el método descrito en el Ejemplo 13, excepto 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (63.6 mg, 0.274 mmol) que se utilizó en lugar de 1,4-dibromobutano. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.99 (d, J = 9.5 Hz, 5H), 3.73 (s, 2H), 3.68 – 3.51 (m, 4H), 2.91 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.57 (m, 12H). ESIMS (M+H⁺) 491.0.

Ejemplo 15

Síntesis de 1-((4-(1H-imidazol-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (Compuesto No. 119)



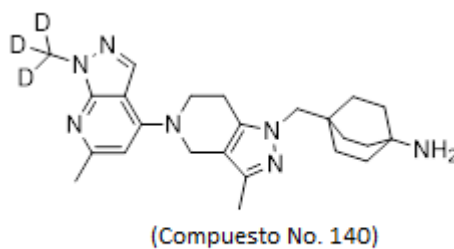
(Compuesto No. 119)

Se tomó 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il) metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1** del Ejemplo 1) (55 mg, 0.131 mmol) en agua (807 µl) y se añadió 1 gota de ácido fosforoso (pH: ~1). Se añadió paraformaldehído (4.72 mg, 0.157 mmol) y glioxal (18.04 µl, 0.157 mmol) 40% en agua y la mezcla resultante se calentó a 80 °C. Se añadió por goteo una solución de cloruro de amonio (8.41 mg, 0.157 mmol) disuelto en agua (202 µl) durante 10 minutos y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 18 horas, LC-MS mostró aún aproximadamente 50% de material de partida no convertido.. Se añadió 47 mg adicionales de paraformaldehído, glioxal (18 ml) y NH₄Cl (84 mg) a la mezcla (para completarla). La mezcla se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se ajustó a pH 8-9 usando Na₂CO₃ acuoso, se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se concentraron y se cargaron en una columna de gel de sílice 4 g usando IPA al 0-50% en DCM con 3% de NH₃ como modificador para proporcionar 1-((4-(1H-imidazol-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il) metil)-5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (**Compuesto 119**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.68 – 3.51 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 2.55 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.57 (m, 12H). ESIMS (M+H⁺) hallado 471.6.

20

Ejemplo 16

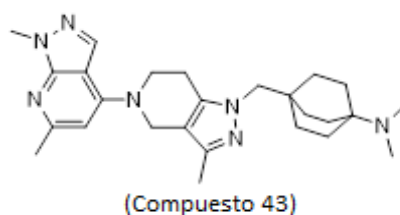
Síntesis de 4-((3-metil-5-(6-metil-1-(metil-d₃)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 140)



A una mezcla de 4-((3-metil-5-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) -
 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-
 il)carbamato de ter-butilo y K₂CO₃ en un matraz de fondo redondo de 20 ml que contenía
 5 3 ml de DMF se agregado por goteo CD₃I (0.1 ml de una solución de 27.7 ml CD₃I en 1
 ml de DMF) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y
 se agitó durante la noche. La mezcla se concentró luego se purificó mediante ISCO
 (columna de gel de sílice de 4g, MeOH al 0-10% in DCM como eluyente) para
 proporcionar 4 -((3 -metil-5-(6-metil-1-(metil-d₃)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-
 10 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4, 3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-
 il)carbamato de ter-butilo. RT = 1.13 min (método 1), MS (ES⁺): 524.3 (M+1)⁺. A una
 solución de 11.5 mg (0.022 mmol) de 4 -((3-metil-5-(6-metil-1-(metil-d₃)-1H-
 pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
 il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo en 1 ml de dioxano y 0.1 ml de
 15 MeOH se añadieron 1 ml de HCl 4 M en dioxano. La mezcla resultante se agitó a
 temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró y se liofilizó para proporcionar el
 producto deseado (**Compuesto No.140**) como una sal de HCl. ¹H RMN (400 MHz,
 Metanol-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.98 (s, 2H),
 3.78 – 3.56 (m, 2H), 3.11 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.85 – 1.66 (m,
 20 12H). MS (ES⁺): 423.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 17

**Síntesis de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-
 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-
 25 dimetilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina (compuesto No. 43)**

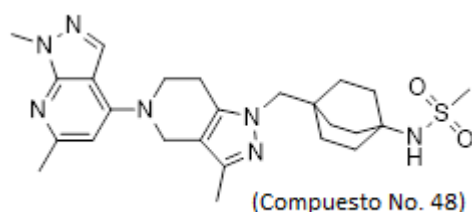


A una solución de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) -3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1** del Ejemplo 1) en THF/MeOH (5 ml/1.5 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió DIPEA (0.13 ml, 97 mg, 0.75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de que se añadiera formaldehído (0.037 ml, 37% por peso en agua). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir NaBH₃CN (157 mg, 2.5 mmol). Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó mediante la adición de 2.0 ml de agua y luego se extrajo con DCM. Luego las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, luego se concentraron. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con MeOH al 0-8% (que contenía una pequeña cantidad de amoníaco) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron, luego se liofilizaron para proporcionar el producto deseado, 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina. ¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.07 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.86 (s, 5H), 3.63 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.71 – 1.65 (m, 6H), 1.55 – 1.49 (m, 6H). MS (ES⁺): 448.4 (M+1)⁺.

20

Ejemplo 18

Síntesis de N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanosulfonamida (Compuesto No. 48)



A una mezcla de 57 mg (0.1 mmol) de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1**) y 39 mg (0.052 ml, 0.3 mmol) de DIPEA en 2 ml de DCM se añadieron 14.9 mg (0.13 mmol) de cloruro de metanosulfonilo a 0 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El producto en bruto se añadió (mediante carga sólida) a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con MeOH al 0-7% (que contenía una cantidad muy pequeña de amoníaco) en DCM, y se purificó adicionalmente mediante HPLC

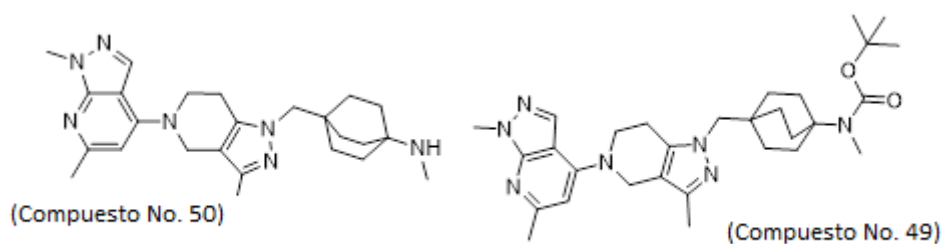
10 activada por masa. Fracciones recolectadas, se añadió 1.0 ml de HCl acuoso 1 N, luego se concentraron y se liofilizaron para proporcionar N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanosulfonamida (**Compuesto No. 48**), como sal de HCl. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.96 – 1.85 (m, 6H), 1.67 – 1.57 (m, 6H). MS (ES⁺): 498.2 (M+1)⁺.

15

Ejemplo 19

Síntesis de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 50) y (4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(metil)carbamato de ter-butilo (Compuesto No. 49)

20



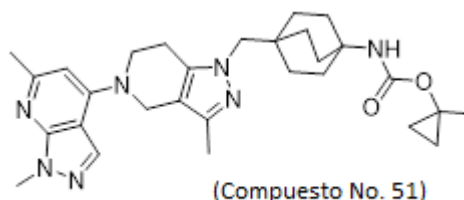
Paso 1. Una mezcla de 4-bromo-1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (**HG1**) (67 mg, 0.295 mmol), metil(4-((3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo (**TG10**) (115 mg, 0.295 mmol), Pd₂dba₃ (6.8 mg, 0.074 mmol), Ruphos (17 mg, 0.035 mmol) y Cs₂CO₃ (192 mg, 0.590 mmol) en THF se purgó con argón antes de ser calentada a 75 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó en acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con metanol al 0-5% en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para proporcionar 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(metil)carbamato (**Compuesto No. 49**) 1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 5H), 3.72 (s, 2H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 6H), 1.60 - 1.52 (m, 6H), 1.43 (s, 9H). MS (ES⁺): 534.4 (M+1)⁺.

Paso 2. A una solución de 90 mg (0.169 mmol) de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(metil)carbamato de ter-butilo (**Compuesto No. 49**) en dioxano/MeOH (1 ml/1 ml) se añadió HCl (2 ml de una solución 4 M en dioxano). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. LC-MS mostró la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en 2.0 ml de MeOH, luego se añadió Ambersep 900 OH (0.8 meq/ml, 5.0 eq., Prelavado con 5.0 ml de MeOH) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró y se lavó con 10 ml de MeOH y luego se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con MeOH al 2-9% (que contenía una pequeña cantidad de amoníaco) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron, luego se liofilizaron para proporcionar 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-

metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No.50**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.49 (s, 12H). MS (ES⁺): 434.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 20

Síntesis de (4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de 1-metilciclopropilo (Compuesto No. 51)

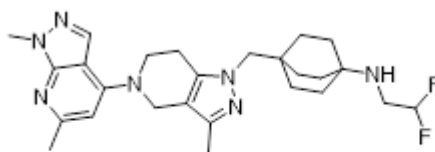


A una suspensión de 57 mg (0.1 mmol) de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1**) en 1 ml de DMA se añadió DIPEA (52 mg, 0.4 mmol) luego 1-metilciclopropil(4-nitrofenil)carbonato (24 mg, 0.1 mmol). La mezcla resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con MeOH al 0–8% en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron luego se liofilizaron para proporcionar (4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de 1-metilciclopropilo (**Compuesto No. 51**) ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.74 – 1.63 (m, 6H), 1.50 – 1.40 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 0.71 – 0.61 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H). MS (ES⁺): 518.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 21

Síntesis de N-(2,2-difluoroetil)-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-

***b]*piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 61)**

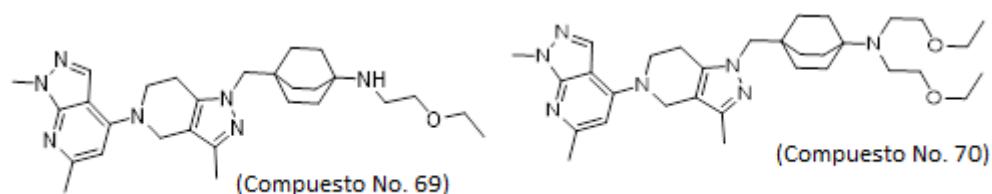


(Compuesto No. 61)

A una mezcla de 29,4 mg (0.07 mmol) de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-
 5 *b]*piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1**) y 18.1 mg (0.024 ml, 0.14 mmol) de DIPEA en 1 ml de THF se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (16.5 mg (10.3 L, 0.077 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 2 horas. LC-MS mostró el producto deseado y la finalización de la reacción. El producto en bruto se añadió
 10 directamente a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con MeOH al 2-9% (que contenía una pequeña cantidad de amoníaco) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron luego se liofilizaron para proporcionar N-(2,2-difluoroetil)-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b]*piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*c]*piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 61**) ¹H RMN (400
 15 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.79 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.89 (m, 5H), 3.64 (s, 2H), 2.94 – 2.75 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.49 (s, 12H). MS (ES⁺): 484.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 22

20 **Síntesis de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b]*piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*c]*piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 69) y 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b]*piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-*c]*piridin-1-il)metil)-N,N-bis(2-metoxetil)biciclo[2.2.2]octan-1-**
 25 **amina (Compuesto No. 70)**

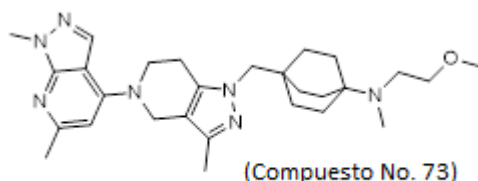


- Una mezcla de 21 mg (0.05 mmol) de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1**), 43 mg (0.031 ml, 0.250 mmol) de 1-bromo-2-etoxietano y 21 mg (0.150 mmol) de carbonato de potasio en EtOH (1 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 30 min. LC-MS mostró el producto deseado 1 pero la reacción no fue completa. El solvente se cambió a IPA y se calentó en un baño de aceite a 110 °C durante la noche. LC-MS mostró dos productos. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice de 12 g y se eluyó con IPA al 0-30% (que contenía amoníaco al 1%) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron luego se liofilizaron para proporcionar 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-etoxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 69**) y 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-bis(2-metoxetil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 70**)
- Compuesto 69: ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 0H), 8.04 (s, 0H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 0H), 6.46 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (s, 12H). MS (ES⁺): 505.4 (M+1)⁺.
- Compuesto 70: ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.15 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.31 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.64 – 1.47 (m, 12H). MS (ES⁺): 536.4 (M+1)⁺.

25

Ejemplo 23

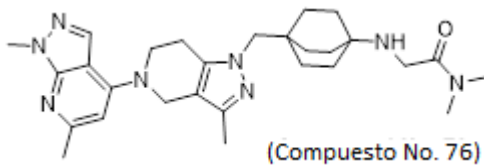
Síntesis de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina. (Compuesto 73)



Una mezcla de 12 mg (0.028 mmol) de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 50**), 19 mg (0.013 ml, 0.138 mmol) de 1-bromo-2-metoxietano y 11.5 mg (0.083 mmol) de K₂CO₃ en IPA (1 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 1 hora. El producto en bruto se añadió directamente a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con IPA al 0-30% (que contenía amoníaco al 1%) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron, luego se liofilizaron para proporcionar 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No.73**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.43 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.67 – 1.49 (m, 12H). MS (ES⁺): 492.4 (M+1)⁺.

Ejemplo 24

Síntesis de 2-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il) amino)-N,N-dimetilacetamida (Compuesto No. 76)

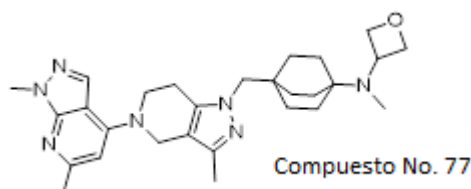


Una mezcla de 42.0 mg (0.1 mmol) de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1**), 18.3 mg (0.11 mmol) de 2-bromo -N, N-dimetilacetamida y 65.2 mg (0.2 mmol) de carbonato de cesio en 1 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con IPA al 0-30% (que contenía amoníaco al 1 %) en DCM. Las

fracciones se recolectaron y se concentraron luego se liofilizaron para proporcionar 2-((4-
 ((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)-N,N-dimetilacetamida
(Compuesto No. 76) ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.47 (s,
 5 1H), 4.56 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.03 –
 2.95 (m, 6H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73 – 1.56 (m, 12H). MS
 (ES⁺): 505.4 (M+1)⁺.

Ejemplo 25

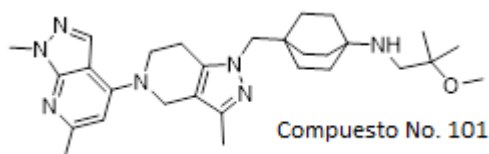
10 **Síntesis de N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-
 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-
 il)-N-metiloxetan-3-amina (Compuesto No. 77)**



A una solución de 2.1 mg (4.4 mol de N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-
 15 4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)
 metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)oxetan-3-amina **(Compuesto No. 6)** en THF (1 ml) se
 añadió ácido acético (1.33 ml (1.26) L, 0.022 mmol) y 10.9 mg (0.134 mmol) de
 formaldehído. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir
 cianotrihidroborato de sodio. Luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente
 20 durante la noche. La reacción se inactivo añadiendo 0.1 ml de agua y luego se concentró.
 El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con IPA al
 0–50% (que contenía amoníaco al 1%) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se
 concentraron luego se liofilizaron para proporcionar N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-
 pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-
 25 il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-metiloxetan-3-amina **(Compuesto No. 77)** ¹H RMN
 (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.47 (t, J =
 7.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H),
 3.61 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.45 (s, 12H).
 MS (ES⁺): 490.4 (M+1)⁺.

Ejemplo 26

Síntesis de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (Compuesto No. 101)



Paso 1. A una solución de 14.2 mg (0.12 mmol) de ácido 2-metoxi-2-metilpropanoico en DMF (2 ml) se añadió HATU (45.6 mg, 0.12 mmol) y DIPEA (0.035 ml, 25.8 mg, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de añadir 42.0 mg (0.1 mmol) 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1**). Luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. LC-MS mostró la finalización de la reacción. La mezcla se particionó entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con IPA al 0-50% (que contenía amoníaco al 1%) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron luego se liofilizaron para proporcionar N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-metoxi-2-metilpropanamida. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.19 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.83 – 1.73 (m, 6H), 1.53 – 1.43 (m, 6H), 1.17 (s, 6H). MS (ES⁺): 520.3 (M+1)⁺.

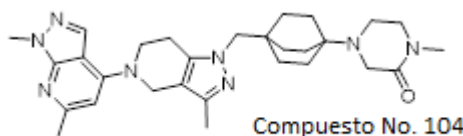
Paso 2. A una solución agitada de 17 mg (0.033 mmol) de N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-metoxi-2-metilpropanamida en THF (1 ml) se añadió 6.5 mg (0.164 mmol) de LiAlH₄ a 0 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se inactivó con IPA y luego con agua y se concentró. El producto en bruto se añadió (por carga sólida) a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con IPA al 0-30% (que

contenía amoníaco al 1%) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentran luego se purifican adicionalmente mediante HPLC activada por masa para proporcionar 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 101**), el cual se neutralizó usando Ambersep 900 OH (Intercambiador de aniones de base fuerte). ¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.90 – 3.85 (m, 2H), 3.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 12H), 1.07 (s, 6H). MS (ES⁺): 506.4 (M+1)⁺.

10

Ejemplo 27

Síntesis de 4-((4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metilpiperazin-2-ona (Compuesto No. 104)



15

Paso 1: A una solución de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1**) (121 mg, 0.246 mmol) en CPME (12.3 ml) se añadió metil(2-oxoetil)carbamato de ter-butilo (63.8 mg, 0.369 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos antes de que se añadiera triacetoxiborohidruro sódico (156 mg, 0.737 mmol). Luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice 4 g usando IPA al 0-40% en DCM con NH₃ al 2% como modificador para eluir 88.6 mg (0.154 mmol) de (2-((4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)etil)(metil)carbamato de ter-butilo. RT (método 1): 1.26 min), MS (ES⁺): 577.4 (M+1)⁺.

25

Paso 2: Una mezcla de 40 mg (0.069 mmol) de (2-((4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)etil)(metil)carbamato de ter-butilo, 35.5 mg (0.24 ml, 0.08 mmol) de 2-bromoacetato de etilo y 10. mg (0.76 mmol) de carbonato de potasio

30

en EtOH (1 ml) se calentaron bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 1 hora. LC-MS mostró la finalización de la reacción. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió NaOH acuoso 1N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 2 ml de agua y el solvente orgánico se eliminó en el rotavapor, y se lavó con Et₂O (3 ml). La capa acuosa se acidificó luego cuidadosamente con HCl acuoso 1 N a ~pH 3. Se extrajo con EtOAc y luego con DCM/MeOH, pero la mayoría del producto permaneció en la fase acuosa en base a LC-MS. Ambas fases acuosa y orgánica se concentraron y después se purificaron mediante HPLC activada por masa para proporcionar ácido 2-((2-((ter-butoxicarbonil)(metil)amino)etil) (4-((5-(1,6-dimetil-1H)-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2,2,2]octan-1-il)amino)acético. RT (método 2): 1.72 min), MS (ES⁺): 634.8 (M+1)⁺.

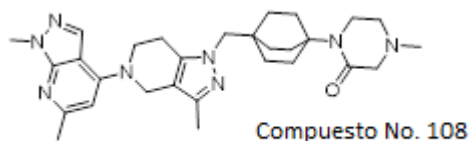
Paso 3. A una mezcla de 27.0 mg (0.043 mmol) de ácido 2-((2-((ter-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3, 4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)acético en 1 ml de 1,4-dioxano se añadió 0.3 ml de MeOH para obtener una solución transparente. Se añadió por goteo HCl 4 M en dioxano y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. LC-MS mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en 2.0 ml de DMF y DIPEA (38 L, 5 eq.) luego se añadió por goteo a una solución de HATU (21 mg, 1.3 eq.) in 3.0 ml de DMF a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. LC-MS mostró la finalización de la reacción. El producto en bruto se purificó mediante HPLC activada por masa (10-20% de ACN en H₂O durante 3.5 min) y luego se neutralizó usando resina básica para proporcionar 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) -3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il) metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metilpiperazin-2-ona (**Compuesto No. 104**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.17 (dd, J = 6.3, 4.5 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.80 (m, 5H), 2.66 (dd, J = 6.3, 4.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.48 (tq, J = 9.4, 6.4, 4.7 Hz, 12H). MS (ES⁺): 517.3 (M+1)⁺.

30

Ejemplo 28

Síntesis de 1-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-

4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metilpiperazin-2-ona (Compuesto No. 108)



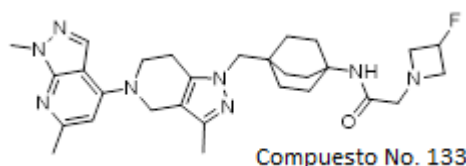
Paso 1: A una mezcla de 80 mg (0.139 mmol) de (2- ((4-((5-(1,6-dimetil-1H-
 5 pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)etil)(metil) carbamato de ter-butilo (Ejemplo 27, Paso 1) y 36 mg (0.048 L, 0.277 mmol) de DIPEA en 1.0 ml de DCM se añadió por goteo a una solución de bromuro de 2-bromoacetilo (0.062 ml, 0.694 mmol) en DCM (1.0 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó lentamente y se agitó a temperatura ambiente durante
 10 1 hora. Luego se inactivó la reacción añadiendo 0.1 ml de agua y se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con IPA al 0-30% (que contenía amoníaco 0.02 M) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para proporcionar (2-(2-bromo-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamido)etil)(metil)carbamato de ter-butilo RT (método 1): 1.45 min. MS (ES+): 701.2, 700.3 (M+1)+.

Paso 2: A una mezcla de 40.0 mg (0,057 mmol) de (2-(2-bromo-N-(4-((5- (1,6-dimetil-1H-pirazolo3,4-b]piridina-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamido)etil)(metil)carbamato de ter-butilo en 1 ml
 20 de 1,4-dioxano se añadió 0.5 ml de MeOH para obtener una solución transparente. Se añadió por goteo HCl 4 M en dioxano (0.5 ml, 2.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. LC-MS mostró la finalización de la reacción. La mezcla se concentró y al residuo se añadió 5.0 ml de DMF y carbonato de cesio. La mezcla de resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El
 25 producto en bruto se purificó mediante HPLC activada por masa (ACN al 10-20% en H2O durante 3.5 min), luego se añadió HCl acuoso 1N y se liofilizó para proporcionar 1-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-)-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) -3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metilpiperazin-2-ona, como sal HCl (**Compuesto No. 108**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H),
 30 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.80 (t, J =

5.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 5H), 2.17 (dd, $J = 7.9, 6.9$ Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.80 – 1.73 (m, 6H), 1.50 – 1.43 (m, 6H). MS (ES⁺): 519.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 29

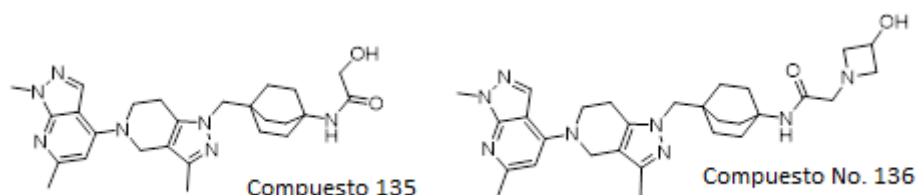
5 **Síntesis de N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamida (Compuesto No. 133)**



- Paso 1: A una mezcla de 16.7 mg (0.120 mmol) de ácido 2-bromoacético y 42.0 mg (0.120 mmol) de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina (**Compuesto No. 1**) en DCM (1 ml) se añadió HATU (45.6 mg, 0.12 mmol) y DIPEA (25.8 mg, 0.035 ml, 0.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. LC-MS confirmó la finalización de la reacción y la mezcla se concentró. El producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con IPA al 0–50% (que contenía 0.02 M de amoníaco) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron para proporcionar 2-bromo-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida. RT (método 1): 1.26 min. MS (ES⁺): 540.2 y 542.1 (M+1)⁺.
- 20 Paso 2: Una mezcla de 27 mg (0.05 mmol) de 2-bromo-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida, 7.3 mg (0.065 mmol) de 3-fluoroazetidina y 20.7 mg (0.15 mmol) de carbonato de potasio en DMA (1 ml) se calentó a 120 °C bajo irradiación de microondas durante 40 min. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó mediante HPLC activada por masa (ACN al 10–30% en H₂O durante 3.5 min), luego se añadió HCl acuoso 1N y se liofilizó para proporcionar N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamida (**Compuesto No. 133**), como sal de HCl. RT (método 1): 1.04 min. MS (ES⁺): 535.3 (M+1)⁺.
- 30

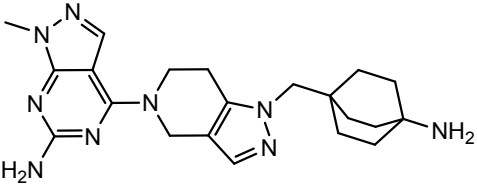
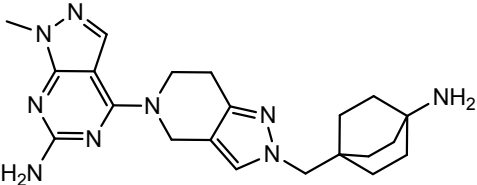
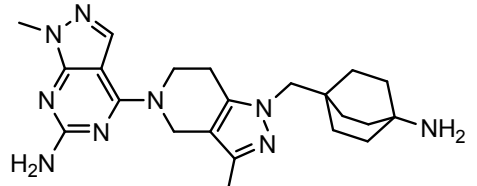
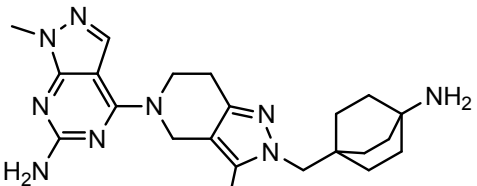
Ejemplo 30

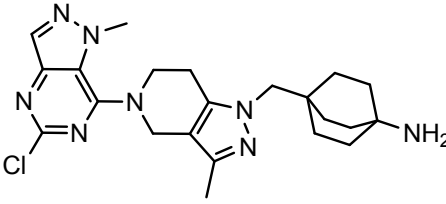
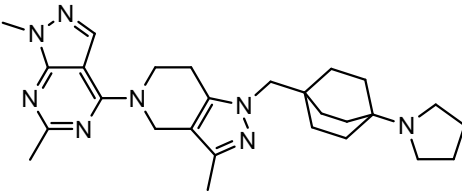
Síntesis de N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-hidroxiacetamida (Compuesto No. 135) y N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)acetamida (Compuesto No. 136)

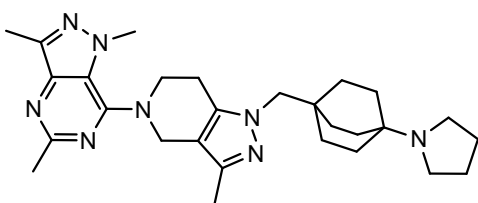
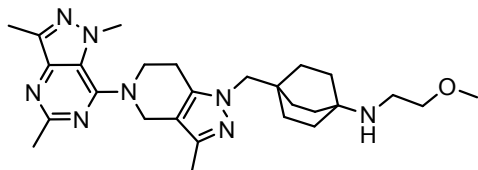


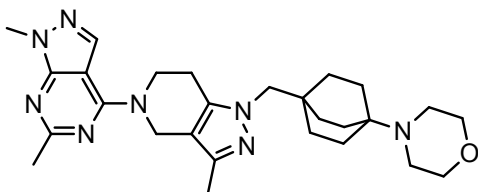
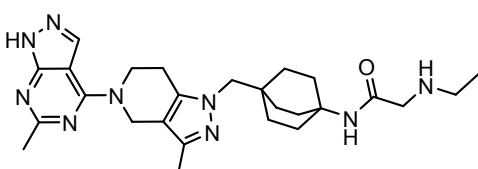
- 10 Paso 1: A una mezcla de 10.1 mg (0.11 mmol) de ácido 2-oxoacético y 42 mg (0.1 mmol) de 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-amina (**Compuesto No. 1**) en DCM (1 ml) se añadió HATU (41.8 mg, 0.11 mmol) y DIPEA (25.8 mg, 0.035 ml, 0.2 mmol). Luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora luego se
- 15 cargó a una columna de gel de sílice de 4 g y se eluyó con IPA al 0-50% (que contenía 0.02 M de amoníaco) en DCM. Las fracciones se recolectaron y se concentraron. El residuo se disolvió en 2 ml de DCE, se añadió azetidín-3-ol (sal de HCl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de que se añadiera triacetoxihidrobórato sódico. Luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la
- 20 noche. LC-MS mostró algún producto 1 deseado, pero principalmente subproducto 2. El producto en bruto se purificó mediante HPLC activada por masa (ACN al 10-30% en H₂O durante 3.5 min), luego se añadió HCl acuoso 1N y se liofilizó para dar N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)acetamida
- 25 (**Compuesto No. 136**) [RT (método 1): 1.05 min. MS (ES⁺): 478.3 (M+1)⁺] y N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-hidroxiacetamida (**Compuesto No. 135**) [RT (método 1): 0.98 min. MS (ES⁺): 533.3 (M+1)⁺], ambos como sal de HCl.

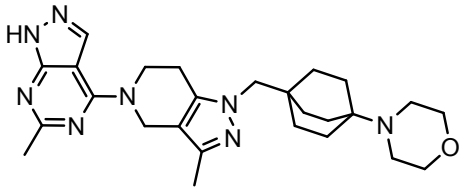
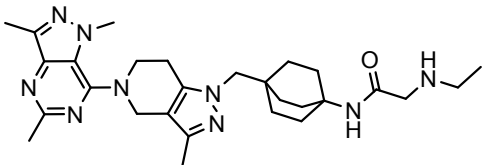
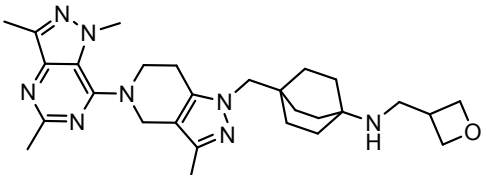
Tabla 6—Compuestos de Ejemplo Adicionales

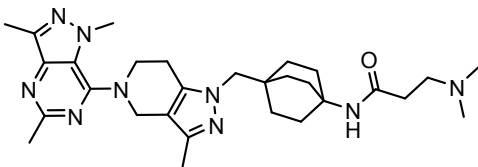
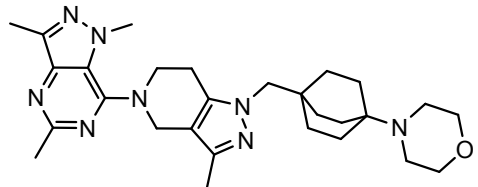
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
11	 4-(1-((4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)methyl)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina		Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG2) y (TG3) por (TG1)
12	 4-(2-((4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)methyl)-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina		Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG2) y (TG3) por (TG1)
13	 4-(1-((4-aminobicyclo[2.2.2]octan-1-yl)methyl)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina	RT (método 2): 1.13 min. MS (ES+): 423.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG2)
14		RT (método 2): 1.17 min. MS (ES+): 423.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso

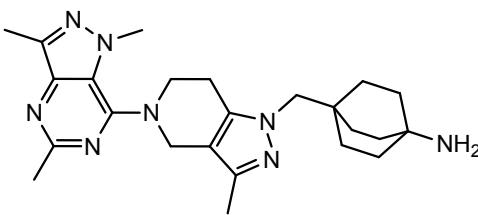
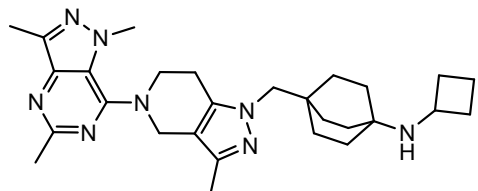
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	4-(2-((4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-metil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-amina		1 por (HG2) y (TG3) por (TG4)
15	 4-((5-(5-cloro-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.00 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.10 – 3.87 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.96 – 1.40 (m, 12H). MS (ES ⁺): 441.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG3)
16	 1,6-dimetil-4-(3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.26 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.22 (brs, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.10 – 3.87 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.98 – 1.52 (m, 16H). MS (ES ⁺): 475.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.149

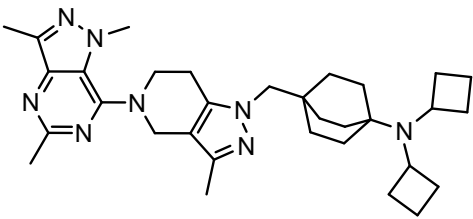
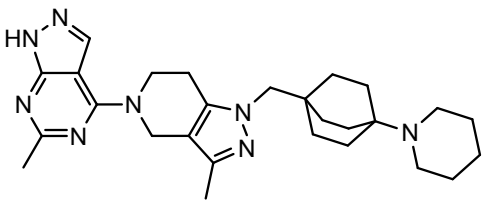
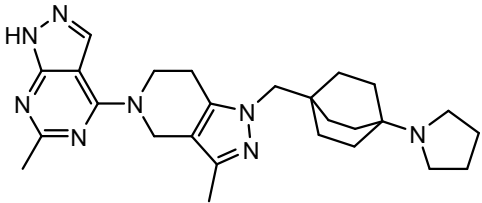
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
17	 1,3,5-trimetil-7-(3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.96 (s, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.63–3.55 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.06–2.98 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08 – 1.92 (m, 4H), 1.91–1.83 (m, 6H), 1.72–1.60 (m, 6H). MS (ES ⁺): 489.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26
18	 N-(2-metoxietil)-4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.95 (s, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.63–3.55 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.14–3.07 (m, 2H), 3.06–2.98 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.86–1.77 (m, 6H), 1.72–1.62 (m, 6H). MS (ES ⁺): 493.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 17. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar el formaldehído por 2-metoxiacetaldehído

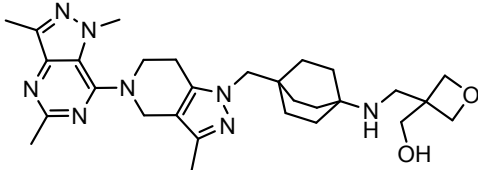
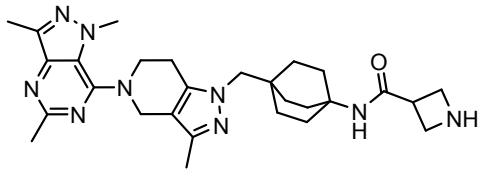
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
19	 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.22 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.26 (brs, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.86 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.68 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.68 – 1.50 (m, 12H). MS (ES ⁺): 491.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 14. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.149
20	 2-(etilamino)-N-(4-((3-metil-5-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.98 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.73 (brs, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.03 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.93 (brs, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (dd, <i>J</i> = 9.8, 6.0 Hz, 6H), 1.58 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.1 Hz, 6H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). MS (ES ⁺): 492.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 7. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.58 y reemplazar el ácido 2-(dimetilamino)acético por etilglicina

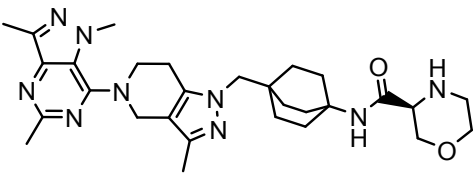
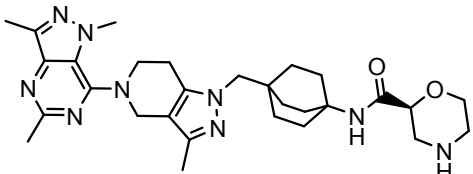
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
21	 4-(4-((3-metil-5-(6-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.84–3.68 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.14–2.90 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (dd, J = 9.3, 5.6 Hz, 6H), 1.69 (dd, J = 9.4, 5.4 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 477.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 14. y Ejemplo 1 Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG18)
22	 2-(etilamino)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.98 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.08–3.00 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.93–1.87 (m, 6H), 1.61–1.57 (m, 6H), 1.30 (m, 3H). MS (ES ⁺): 520.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 7. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar el ácido 2-(dimetilamino)acético por etilglicina
23	 4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.96 (s, 2H), 4.31 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.72–	Ver Ejemplo 17. Reemplazar el Compuesto No.1 por el

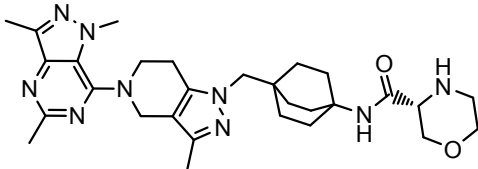
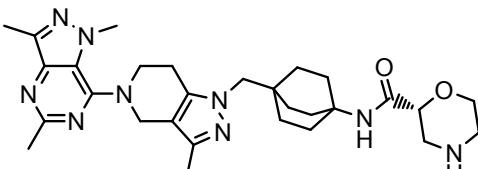
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(oxetan-3-ilmetil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	3.45 (m, 4H), 3.12–2.98 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.88–1.72 (m, 6H), 1.72–1.63 (m, 6H). MS (ES+): 505.4 (M+1)+.	Compuesto No.26 y reemplazar el formaldehído por oxetano-3-carbaldehído
24	 3-(dimetilamino)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.97 (s, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.02 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.61 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H) 2.53 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.94–1.86 (m, 6H), 1.62–1.53 (m, 6H). MS (ES+): 534.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 7. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar el ácido 2-(dimetilamino)acético por ácido 3-(dimetilamino)propanoico
25	 4-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.53 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.87 (t, <i>J</i> =5.7 Hz, 2H), 3.76–3.64 (m, 6H), 3.01 (<i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 2.65 (brs, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H),	Ver Ejemplo 14. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26

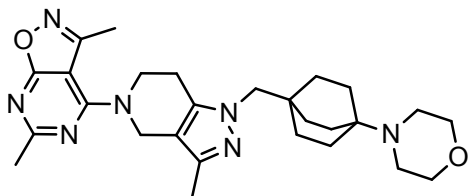
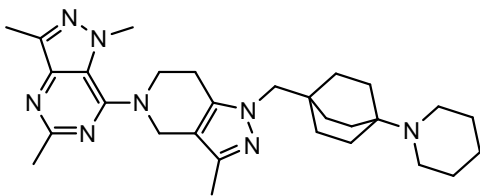
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina	2.18 (s, 3H), 1.70–1.50 (m, 12H). MS (ES+): 505.4 (M+1)+.	
26	 4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.96 (s, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.04–2.98 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.80–1.62 (m, 12H). MS (ES+): 435.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 10.
27	 N-ciclobutil-4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.96 (s, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.79 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.80–1.60 (m, 12H), 1.16–0.96 (m, 1H), 0.74–0.65 (m, 2H), 0.41–0.31 (m, 2H). MS (ES+): 489.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 6. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar el oxetan-3-ona por 1-ciclobutanona

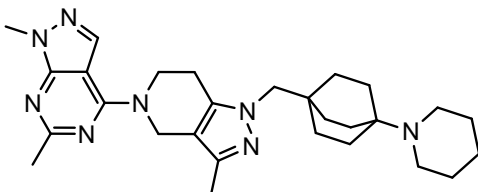
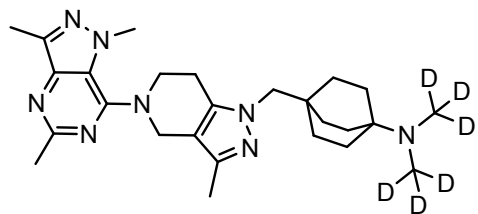
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
28	 N,N-diciclobutil-4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.94 (s, 2H), 4.30 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.21–2.98 (m, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.96–1.86 (m, 6H), 1.72–1.62 (m, 6H), 1.26–1.18 (m, 2H), 0.84–0.75 (m, 4H), 0.54–0.38 (m, 4H). MS (ES ⁺): 543.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 6. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar el oxetan-3-ona por ciclobutanona
29	 6-metil-4-(3-metil-1-((4-(piperidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.99 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.56 (brs, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.58–3.50 (m, 2H), 3.06–2.88 (m, 2H), 2.86–2.76 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.26 (brs, 3H), 2.00–1.62 (m, 18H). MS (ES ⁺): 475.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. y Ejemplo 1 Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG18) y reemplazar 1,4-dibromobutano con 1,5-dibromopentano
30		¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.85 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.43 (brs, 2H), 3.70	Ver Ejemplo 13. y Ejemplo 1

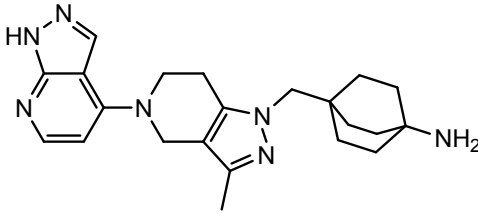
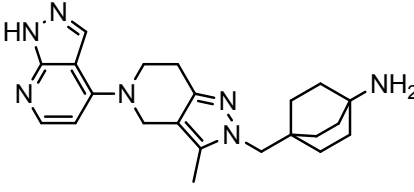
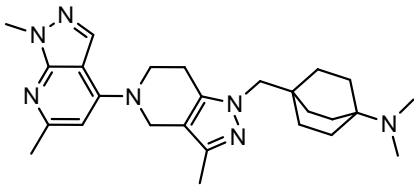
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	6-metil-4-(3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	(s, 2H), 3.28–3.30 (m, 2H), 3.16–3.05 (m, 2H), 2.94–2.77 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.16 (brs, 3H), 1.98–1.52 (m, 16H). MS (ES ⁺): 461.4 (M+1) ⁺ .	Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG18)
31	 (3-(((4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)metil)oxetan-3-il)metanol	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.52 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.45–4.35 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.87 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.64–1.52 (m, 12H). MS (ES ⁺): 535.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 17. Este es un subproducto del ejemplo 17
32	 4-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 5.03 (s, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.15–4.10 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.62–	Ver Ejemplo 7. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto

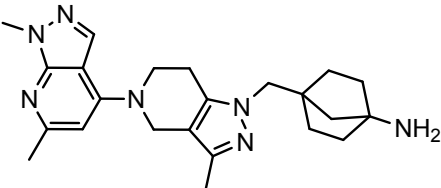
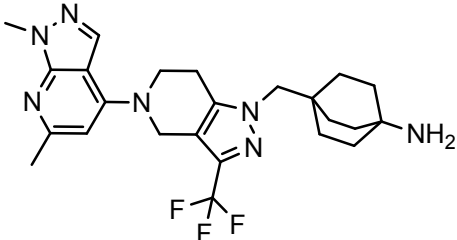
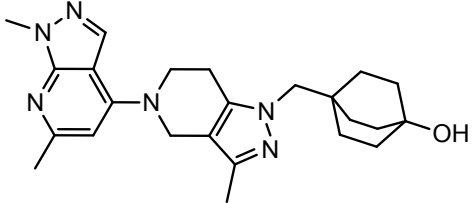
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)azetidina-3-carboxamida	3.56 (m, 1H), 3.09 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.96–1.88 (m, 6H), 1.66–1.56 (m, 6H). MS (ES ⁺): 518.4 (M+1) ⁺ .	No.26 y reemplazar el ácido 2-(dimetilamino)acético por ácido azetidina-3-carboxílico
33	 (S)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.53 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.90–3.78 (m, 3H), 3.72–3.66 (m, 3H), 3.50–3.38 (m, 3H), 3.00 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.90–2.78 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.92–1.84 (m, 6H), 1.62–1.52 (m, 6H). MS (ES ⁺): 548.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 7. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar el ácido 2-(dimetilamino)acético por ácido (S)-morfolina-3-carboxílico
34	 (S)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.52 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.95–3.76 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.66–3.56 (m, 1H), 3.15–3.09 (m, 1H), 3.00 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.80–2.75 (m, 2H), 2.59 (s,	Ver Ejemplo 7. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar el ácido 2-

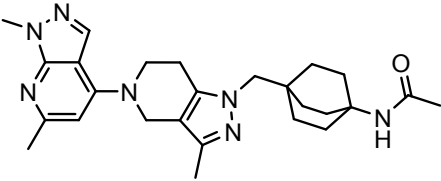
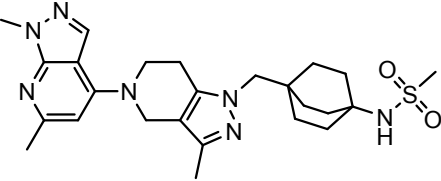
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		3H), 2.54 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.92–1.84 (m, 6H), 1.62–1.52 (m, 6H). MS (ES ⁺): 548.4 (M+1) ⁺ .	(dimetilamino)acético por ácido (S)-morfolina-2-carboxílico
35	 (R)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.53 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.90–3.80 (m, 3H), 3.74–3.67 (m, 3H), 3.50–3.38 (m, 3H), 3.00 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.90–2.78 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.92–1.84 (m, 6H), 1.62–1.52 (m, 6H). MS (ES ⁺): 548.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 7. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar el ácido 2-(dimetilamino)acético por ácido (R)-morfolina-3-carboxílico
36	 (R)-N-(4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-2-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.53 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.96–3.76 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.66–3.56 (m, 1H), 3.16–3.07 (m, 1H), 3.00 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.82–2.75 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (m, 1H),	Ver Ejemplo 7. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar el ácido 2-(dimetilamino)ac

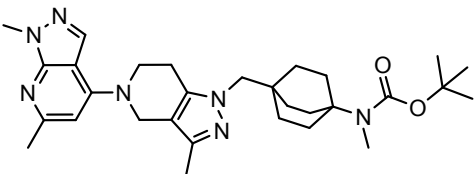
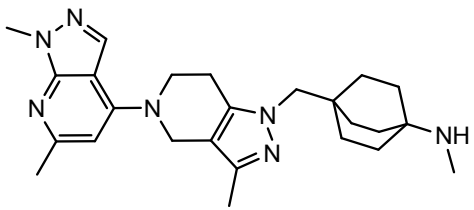
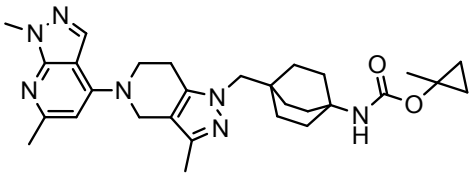
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		2.50 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.92–1.84 (m, 6H), 1.62–1.52 (m, 6H). MS (ES+): 548.4 (M+1)+.	ético por ácido (R)–morfolina–2–carboxílico
37	 3,6–dimetil–4–(3–metil–1–((4–morfolinobiciclo[2.2.2]octan–1–il)metil)–6,7–dihidro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–5(4H)–il)isoxazolo[5,4–d]pirimidina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol–d ₄) δ 4.76 (s, 2H), 4.18 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.10–4.02 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.78–3.68 (m, 2H), 3.46–3.38 (m, 2H), 3.16–3.06 (m, 2H), 2.96–2.90 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.92–1.84 (m, 6H), 1.72–1.60 (m, 6H). MS (ES+): 492.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 14. y Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG5)
38	 1,3,5–trimetil–7–(3–metil–1–((4–(piperidin–1–il)biciclo[2.2.2]octan–1–il)metil)–6,7–dihidro–1H–pirazolo[4,3–c]piridin–5(4H)–il)–1H–pirazolo[4,3–d]pirimidina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol–d ₄) δ 4.96 (s, 2H), 4.31 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.58–3.52 (m, 2H), 3.02 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.88–2.76 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.53	Ver Ejemplo 13. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar 1,4–dibromobutano

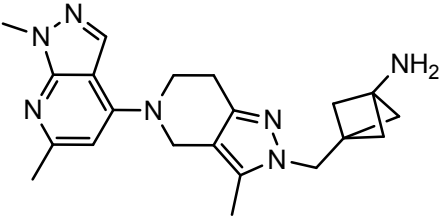
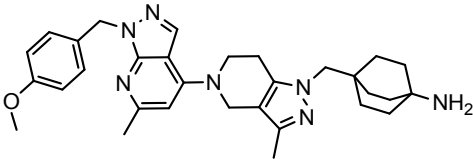
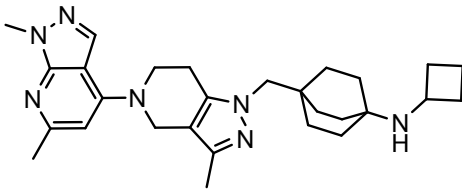
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		(s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.00–1.42 (m, 18H). MS (ES ⁺): 503.4 (M+1) ⁺ .	con 1,5–dibromopentano
39	 1,6-dimetil-4-(3-metil-1-((4-(piperidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.42 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.35 (brs, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.58–3.50 (m, 2H), 2.98–2.90 (m, 2H), 2.86–2.76 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.00–1.62 (m, 18H). MS (ES ⁺): 489.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.149 y reemplazar 1,4–dibromobutano con 1,5–dibromopentano
40	 4-((3-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-bis(trideuterometil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4.95 (s, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.90–1.80 (m, 6H), 1.72–1.62 (m, 6H). MS (ES ⁺): 469.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 17. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar luego de tratar con CD ₃ I

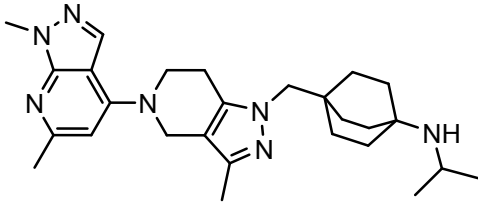
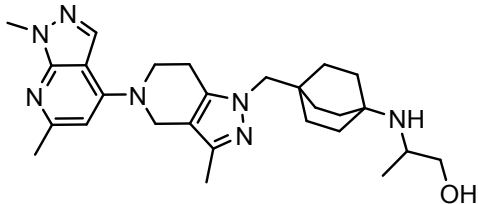
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
41	 4-((3-metil-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.70 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.69 – 1.29 (m, 14H). MS (ES⁺): 393.2 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG6)
42	 4-((3-metil-5-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.36 (q, J = 9.8 Hz, 12H). MS (ES⁺): 393.2 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG6) y (TG3) por (TG2)
43	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-dimetilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.07 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 3.86 (s, 5H), 3.63 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.58 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.71 – 1.65 (m, 6H), 1.55 –	Ver Ejemplo 17.

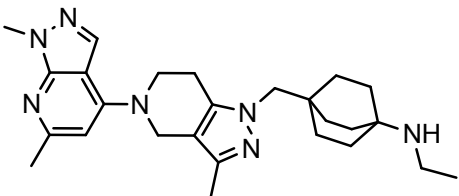
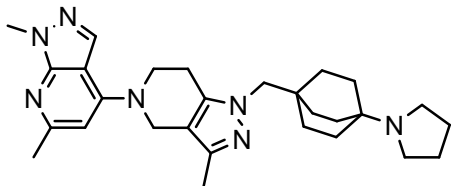
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		1.49 (m, 6H). MS (ES+): 448.4 (M+1)+.	
44	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-amina	1H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.13 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.92 – 1.73 (m, 8H), 1.67 – 1.54 (m, 2H). MS (ES+): 406.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (TG3) en el paso 1 por (TG5)
45	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.37 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.36 – 4.16 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.82 – 1.68 (m, 12H). MS (ES+): 474.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (TG3) en el paso 1 por (TG8)
46	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-ol	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.97 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.14 (td,	Ver Ejemplo 1. Reemplazar TG3 por TG14

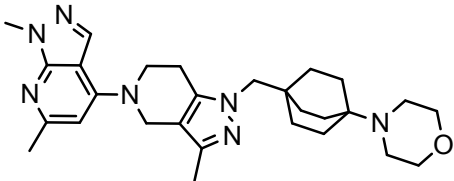
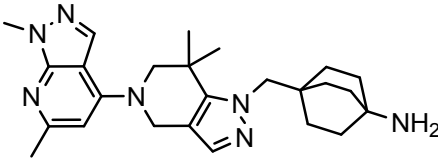
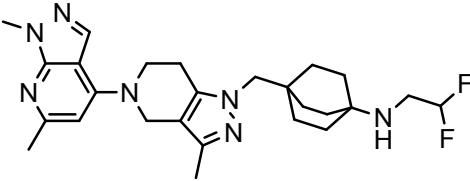
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-ol	J = 5.1, 4.6, 2.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.64 (s, 12H). MS (ES+): 421.2 (M+1)+.	
47	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida	RT (método 1): 1.18 min. MS (ES+): 462.2 (M+1)+.	Ver Ejemplo 7. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar el ácido 2-(dimetilamino)acético por ácido acético
48	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanosulfonamida	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.18 – 3.06 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.96 – 1.85 (m, 6H), 1.67 – 1.57 (m, 6H). MS (ES+): 498.2 (M+1)+.	Ver Ejemplo 18.

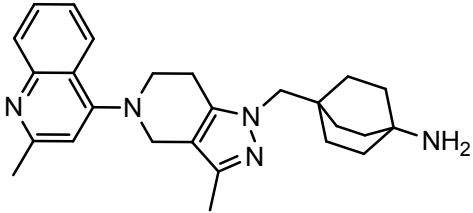
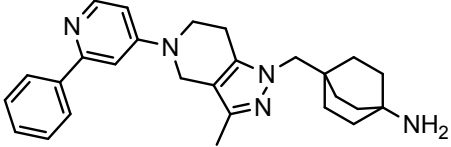
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
49	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)(metil)carbamato de ter-butilo	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 5H), 3.72 (s, 2H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 6H), 1.60 – 1.52 (m, 6H), 1.43 (s, 9H). MS (ES⁺): 534.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 19.
50	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.49 (s, 12H). MS (ES⁺): 434.3 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 19.
51	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz,	Ver Ejemplo 20.

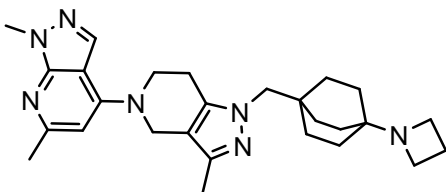
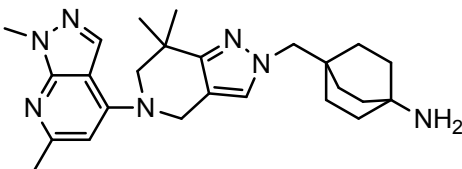
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de 1-metilciclopropilo	2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.74 – 1.63 (m, 6H), 1.50 – 1.40 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 0.71 – 0.61 (m, 2H), 0.48 – 0.41 (m, 2H). MS (ES+): 518.3 (M+1)+.	
52	 3-((5-((1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.25–4.18 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.02–2.97 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.99 (s, 6H). MS (ES+): 378.2 (M+1)+.	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (TG3) en el paso 1 por (TG13)
53	 4-((5-((1-(4-metoxibencil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	RT (método 1), 1.28 min. MS (ES+): 528.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 2.
54		¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.01 (s,	Ver Ejemplo 6. Reemplazar oxetan-3-ona

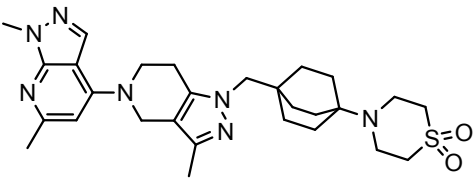
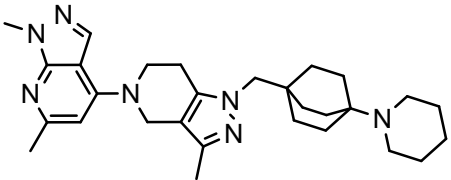
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	N-ciclobutil-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	3H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (tt, J = 11.1, 5.3 Hz, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 2H), 1.68 (dd, J = 11.1, 5.7 Hz, 2H), 1.63 – 1.51 (m, 12H). MS (ES+): 474.4 (M+1)+.	por ciclobutanona
55	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-isopropilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.66 (q, J = 5.6, 4.5 Hz, 6H), 1.63 – 1.54 (m, 6H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 6H). MS (ES+): 462.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 6. Reemplazar oxetan-3-ona por propan-2-ona
56		RT (método 1): 0.21 min. MS (ES+): 478.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 6. Reemplazar oxetan-3-ona

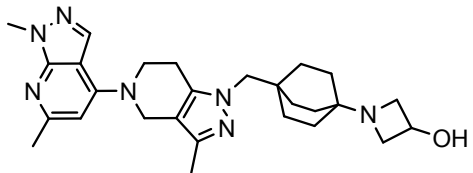
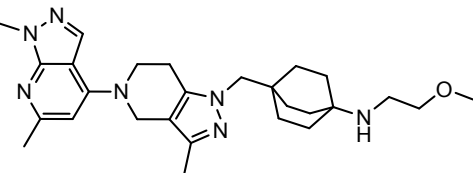
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)propan-1-ol		por 1-hidroxiopropan-2-ona
57	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-etilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.91 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.69 (q, J = 6.5, 5.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.63 (h, J = 6.4, 5.8 Hz, 12H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 448.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 6. Reemplazar oxetan-3-ona por acetaldehído
58	 5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.06 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.63 – 1.35 (m, 12H). ESIMS calculado para	Ver Ejemplo 13.

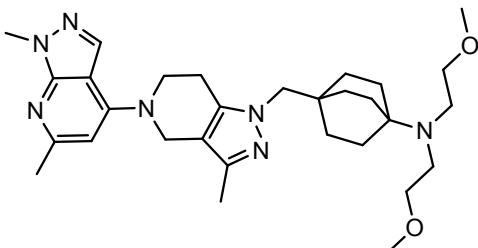
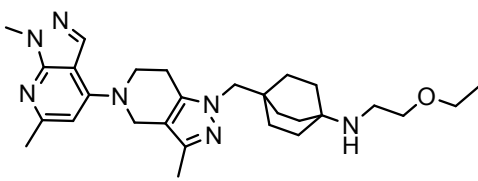
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		C ₂₈ H ₃₉ N ₇ (M+H+) 475.2, encontrado 475.2.	
59	 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.99 (d, J = 9.5 Hz, 5H), 3.73 (s, 2H), 3.68 – 3.51 (m, 4H), 2.91 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.57 (m, 12H). ESIMS calculado para C₂₈H₃₉N₇O (M+H+) 491.0, encontrado 491.0.	Ver Ejemplo 14.
60	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.79 (brs, 12H), 1.49 (s, 6H). MS (ES+): 434.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (TG3) en el paso 1 por (TG6)
61	 N-(2,2-difluoroetil)-4-((5-(1,6-dimetil-	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.79 (tt, J = 55.9, 4.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H),	Ver Ejemplo 21.

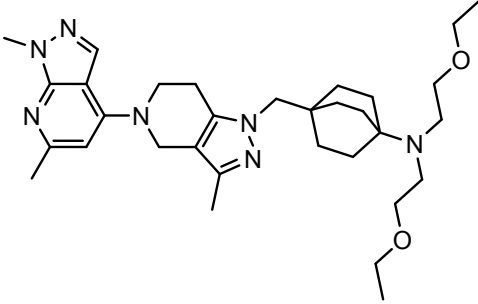
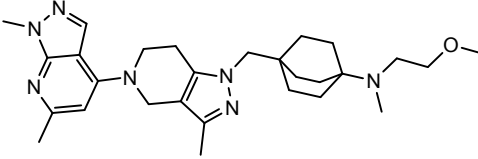
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	3.89 (m, 5H), 3.64 (s, 2H), 2.94 – 2.75 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.49 (s, 12H). MS (ES+): 484.2 (M+1)+.	
62	 ((3-metil-5-(2-metilquinolin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN de sal de HCl (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.80 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.28 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 1.88 – 1.62 (m, 12H); 416.2 (M+1), rt=1.18 min	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG8)
63	 4-((3-metil-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 6.4, 1.4 Hz, 2H), 7.51 – 7.34 (m, 3H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.71	Ver Ejemplo 12. Reemplazar el ácido 4-cianofenil)borónico en el paso 2 por ácido

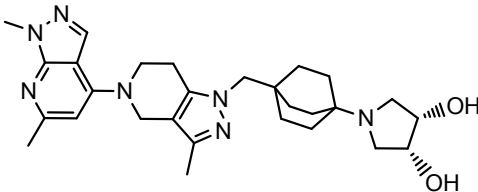
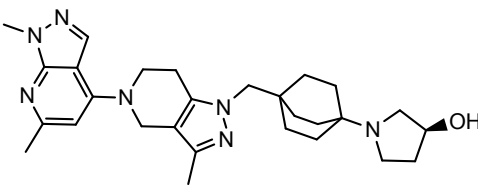
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		(dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.76 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.50 (m, 12H); MS 428.3 (M+1), rt=1.02 min	fenilborónico
64	 1-((4-(azetidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.03 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.33 – 3.23 (m, 4H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (dt, J = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 12H). MS (ES⁺): 460.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 13. Reemplazar 1,4-dibromobutano con 1,3-dibromopropano
65	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-7,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-2-il)metil)-1,4-dibromobutano	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.66 (s,	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (TG3) en el paso 1 por (TG7)

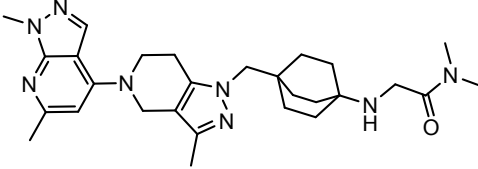
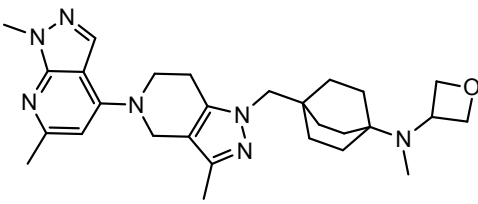
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	3H), 1.80–1.70 (m, 6H), 1.68–1.58 (m, 6H), 1.41 (s, 6H). MS (ES ⁺): 434.3 (M+1) ⁺ .	
66	 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)tiomorfolina 1,1-dióxido	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.39 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (s, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.74 – 3.32 (m, 7H), 2.95 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.89 (dd, <i>J</i> = 9.8, 5.0 Hz, 6H), 1.78 – 1.50 (m, 6H). MS (ES ⁺): 538.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. Reemplazar 1,4-dibromobutano con 1-bromo-2-((2-bromoetil)sulfonil)etano
67	 5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-1-((4-(piperidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.40 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.45 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H),	Ver Ejemplo 13. Reemplazar 1,4-dibromobutano con 1,5-dibromopentano

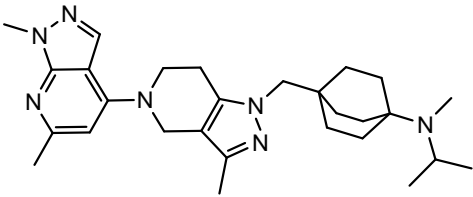
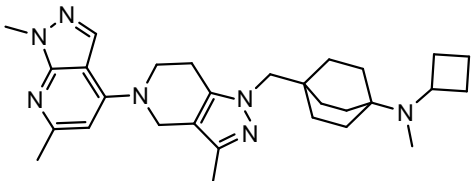
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	2.73 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.99 – 1.49 (m, 18H), 1.38 (dd, $J = 14.9, 5.7$ Hz, 2H). MS (ES ⁺): 488.3 (M+1) ⁺ .	
68	 1-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)azetidin-3-ol	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.50 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.61–4.34 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 10.1$ Hz, 3H), 3.92–3.71 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.74 (m, 12H). MS (ES ⁺): 476.9 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. Reemplazar 1,4-dibromobutano con 1,3-dibromopropan-2-ol
69	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 0H), 8.04 (s, 0H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 0H), 6.46 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.94 (s, 3H),	Ver Ejemplo 22.

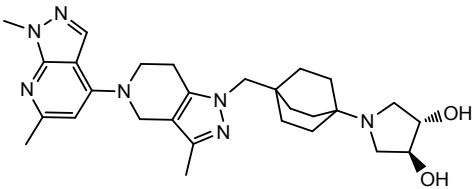
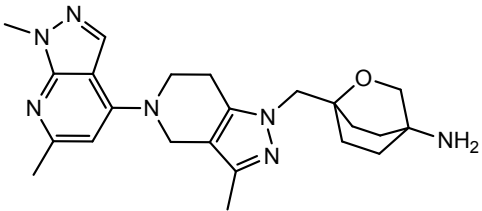
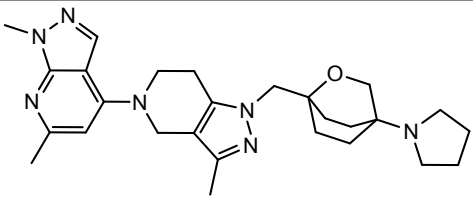
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (s, 12H). MS (ES ⁺): 505.4 (M+1) ⁺ .	
70	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-bis-(2-metoxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.15 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.31 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.64 – 1.47 (m, 12H). MS (ES⁺): 536.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 22.
71	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-etoxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.15 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (dd, J = 7.4, 4.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.52 – 3.46 (m, 4H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.57 (s, 12H), 1.19 – 1.15 (m, 3H). MS	Ver Ejemplo 22. Reemplazar 1-bromo-2-metoxietano por 1-bromo-2-etoxietano

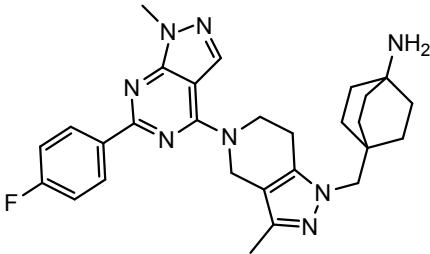
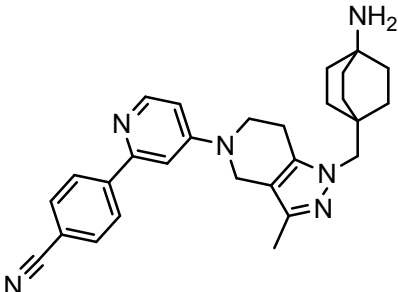
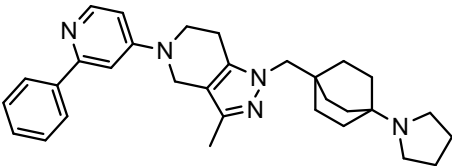
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		(ES+): 492.4 (M+1)+.	
72	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-bis-(2-etoxietil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.16 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.99 – 3.95 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.47 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.65 – 1.49 (m, 12H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 6H). MS (ES+): 564.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 22. Reemplazar 1-bromo-2-metoxietano por 1-bromo-2-etoxietano
73	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxietil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.43 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.67 – 1.49 (m, 12H). MS (ES+): 492.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 23.

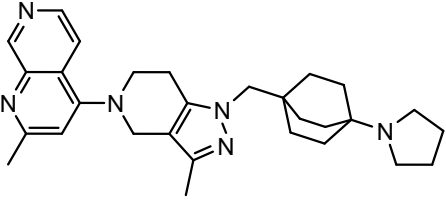
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
74	 (3S,4R)-1-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)pirrolidina-3,4-diol	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.50 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.21 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.95 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.66 – 3.35 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.36 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.88 (m, 6H), 1.79 – 1.57 (m, 6H). MS (ES ⁺): 507.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. Reemplazar 1,4-dibromobutano por (2R,3S)-1,4-diclorobutano-2,3-diol
75	 (S)-1-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)pirrolidin-3-ol	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.51 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.97 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.52 – 3.36 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.38 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.21 – 1.95 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 6H), 1.80 – 1.63 (m, 6H). MS (ES ⁺): 491.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. Reemplazar 1,4-dibromobutano por (S)-1,4-dibromopropan-2-ol

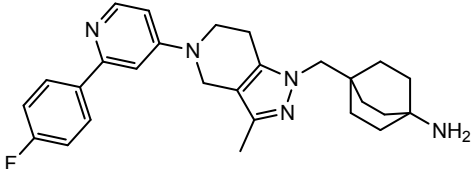
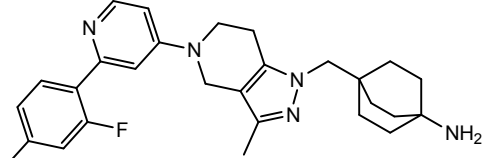
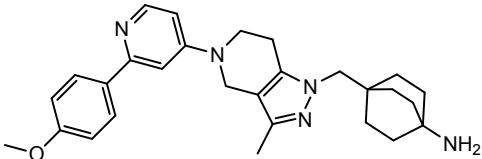
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
76	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)-N,N-dimetilacetamida	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 6H), 2.92 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73 – 1.56 (m, 12H). MS (ES⁺): 505.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 24.
77	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-N-metiloxetan-3-amina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.45 (s, 12H). MS (ES⁺): 490.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 25.

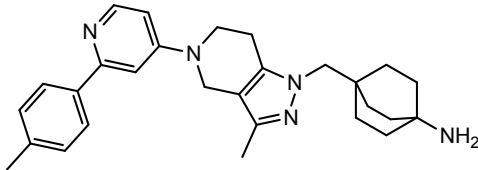
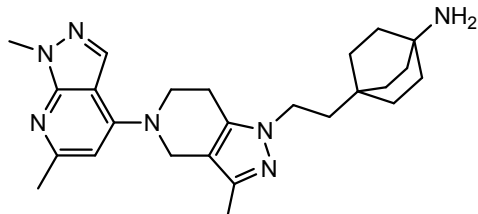
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
78	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-isopropil-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.38 – 3.27 (m, 1H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.58 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 6H), 1.49 – 1.40 (m, 6H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 6H). MS (ES⁺): 476.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 25. Reemplazar el Compuesto No.6 por el Compuesto No. 55
79	 N-ciclobutil-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.00 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.41 – 3.27 (m, 1H), 2.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.91 (td, J = 9.8, 2.4 Hz, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.53 – 1.34 (m, 14H). MS (ES⁺): 488.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 25. Reemplazar el Compuesto No.6 por el Compuesto No. 54

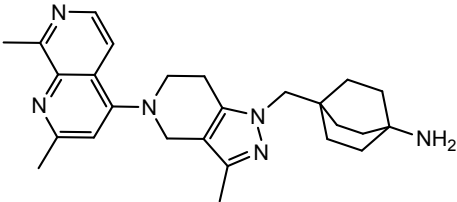
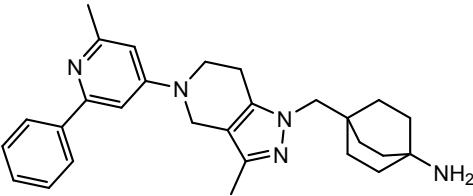
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
80	 (3S,4S)-1-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)pirrolidina-3,4-diol	RT (método 1): 0.97 min. MS (ES ⁺): 507.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. Reemplazar 1,4-dibromobutano por bis(4-metilbencenosul fonato) de (2S,3S)-2,3-dihidroxibutano-1,4-diilo
81	 1-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)—2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-amina	RT (método 2): 1.21 min. MS (ES ⁺): 423.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (TG3) en el paso 1 por (TG11)
82	 5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	RT (método 2): 1.23 min. MS (ES ⁺): 477.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.81

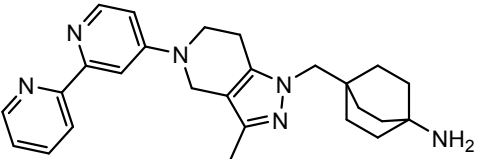
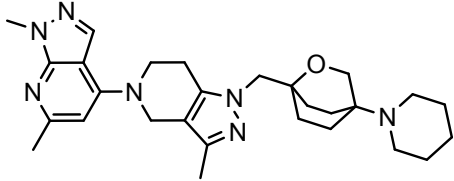
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
83	 4-((5-(6-(4-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.55 (dd, <i>J</i> =8.7, 5.7 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (brs, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.80–1.60 (m, 12H). MS (ES ⁺): 501.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 11.
84	 4-(4-(1-((4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)piridin-2-il)benzonitrilo	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.25 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 8.08–7.97 (m, 4H), 7.56 (brs, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.09 (brs, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.82–1.60 (m, 12H). MS (ES ⁺): 453.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 12.
85	 3-metil-5-(2-fenilpiridin-4-il)-1-((4-aminobiciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il	¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 4H), 7.56 – 7.49 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.09 (brs, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.82–1.60 (m, 12H). MS (ES ⁺): 453.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. Reemplazar el Compuesto No.1

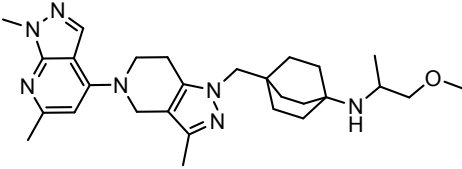
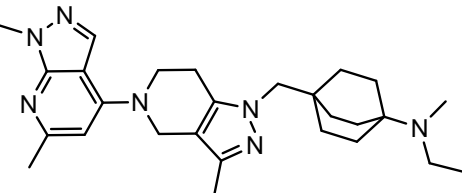
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	(porrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	2H), 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.73 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.68 (s, 4H), 1.63 – 1.38 (m, 12H); MS 482.3 (M+1), rt=1.13 min	por el Compuesto No.63
86	 2-metil-4-(3-metil-1-((4-(pirrolidin-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-il)-1,7-naftiridina	1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.31 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 5.8, 0.9 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.58 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.62 – 2.50 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.71 (t, J = 3.2 Hz, 4H), 1.67 – 1.47 (m, 12H); MS 471.3 (M+1), rt=0.77 min	Ver Ejemplo 13. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.3

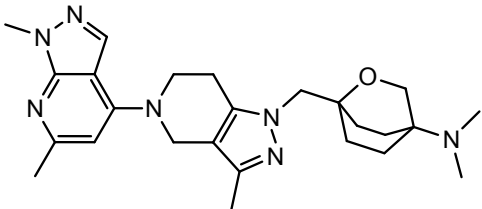
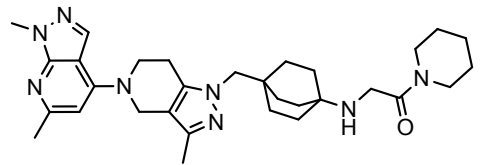
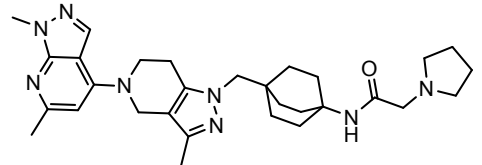
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
87	 4-((5-(2-(4-fluorofenil)piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.25–8.16 (m, 1H), 7.96–7.88 (m, 2H), 7.48–7.29 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 4.07 (brs, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.86–1.60 (m, 12H). MS (ES ⁺): 446.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 12. Reemplazar el ácido (4-cianofenil)borónico en el paso 2 por ácido (4-fluorofenil)borónico
88	 4-((5-(2-(2-fluoro-4-metilfenil)piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.22 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.59–7.41 (m, 1H), 7.36–7.22 (m, 3H), 7.36–7.22 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> =5.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.86–1.56 (m, 12H). MS (ES ⁺): 460.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 12. Reemplazar el ácido (4-cianofenil)borónico en el paso 2 por ácido (2-fluoro-4-metilfenil)borónico
89	 4-((5-(2-(4-metoxifenil)piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.14 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.86–7.80 (m, 2H), 7.41 (brs, 1H),	Ver Ejemplo 12. Reemplazar el ácido (4-cianofenil)borónico

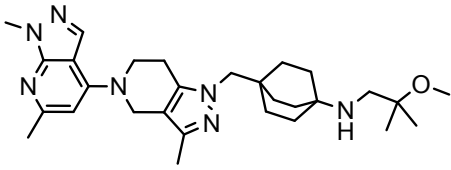
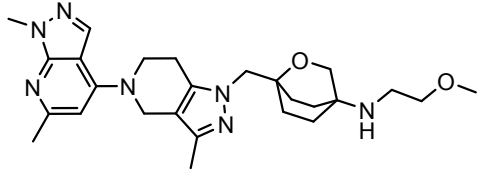
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	7.29–7.14 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.06 (brs, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 2.92 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.82–1.60 (m, 12H). MS (ES ⁺): 458.3 (M+1) ⁺ .	co en el paso 2 por ácido (4– metoxifenil)boró nico
90	 4-((3-metil-5-(2-(p-tolil)piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.52–7.40 (m, 3H), 7.32–7.26 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.07 (brs, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.92 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.84–1.54 (m, 12H). MS (ES ⁺): 442.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 12. Reemplazar el ácido (4– cianofenil)boróni co en el paso 2 por ácido p– tolilborónico
91	 4-(2-(5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)etil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	RT (método 2): 1.33 min. MS (ES ⁺): 435.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (TG3) en el paso 1 por (TG12)

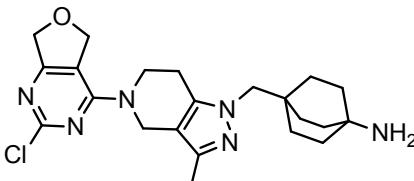
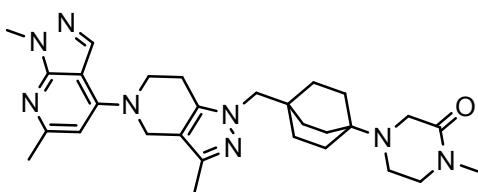
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
92	 4-((5-(2,8-dimetil-1,7-naftiridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.92 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.11 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 8H), 2.22 (s, 3H), 1.75 (dd, <i>J</i> = 30.1, 8.1 Hz, 12H). MS (ES ⁺): 431.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG10)
93	 4-((3-metil-5-(2-metil-6-fenilpiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.57 (s, 12H); MS 442.2 (M+1), <i>rt</i> =1.00 min	Ver Ejemplo 12. Reemplazar 2-cloro-4-fluoropiridina en el paso 1 por 2-cloro-4-fluoro-6-metilpiridina Reemplazar el ácido 4-(cianofenil)borónico en el paso 2 por ácido fenilborónico

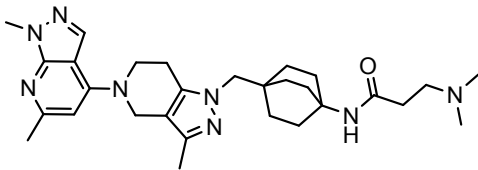
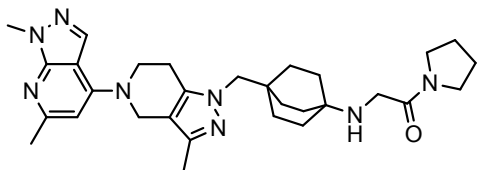
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
94	 4-((5-([2,2'-bipiridin]-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.60 (ddd, J = 4.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.34 – 8.25 (m, 2H), 7.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 6.68 (dd, J = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.69 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.51 – 1.37 (m, 12H); MS 429.2 (M+1), rt=0.95 min	Ver Ejemplo 12. Reemplazar el ácido 4-(cianofenil)borónico en el paso 2 por ácido piridin-2-ilborónico
95	 5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-1-((4-(piperidin-1-il)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.39 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.01 (m, 5H), 3.88 (s, 2H), 3.39 (m, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 – 1.50 (m, 14H), 1.38 (m, 1H). RT (método 2): 1.39 min. MS (ES⁺): 491.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 13. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.81 y reemplazar 1,4-dibromobutano por 1,5-dibromopentano

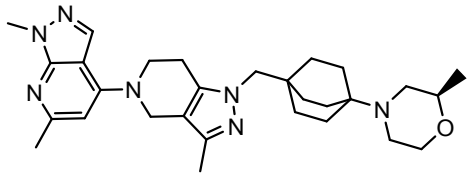
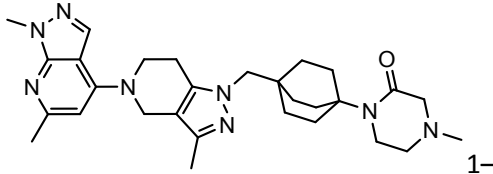
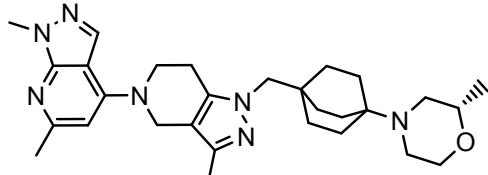
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
96	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(1-metoxipropan-2-il)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.06 (dq, J = 7.7, 3.4 Hz, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.51 – 1.42 (m, 12H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H). MS (ES+): 492.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 17. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.26 y reemplazar formaldehído por 2-metoxipropan-2-ona
97	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-etil-N-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 – 3.85 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.60 – 1.41 (m, 12H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES+): 462.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 25. Reemplazar el Compuesto No.6 por el Compuesto No. 57

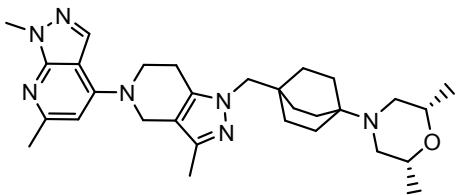
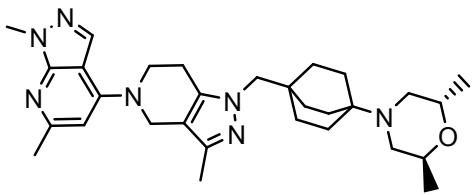
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
98	 1-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N,N-dimetil-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-amina	RT (método 2): 1.27 min. MS (ES+): 451.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 17. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.81
99	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)1-(piperidin-1-il)etanona	1H RMN (600 MHz, Metanol-d4) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.00 – 3.95 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.54 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 2H), 3.41 – 3.38 (m, 2H), 3.36 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.67 (ddd, J = 12.5, 7.2, 4.0 Hz, 2H), 1.57 (m, 16H). MS (ES+): 545.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 24. Reemplazar 2-bromo-N, N-dimetilacetamida por 2-bromo-1-(piperidin-1-il)etan-1-ona
100	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)1-(piperidin-1-il)etanona	1H RMN (600 MHz, Metanol-d4) δ 8.05 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.90 – 3.86 (m, 2H), 3.63 (s, 2H),	Ver Ejemplo 24. Reemplazar 2-bromo-N,N-dimetilacetamida por 2-bromo-

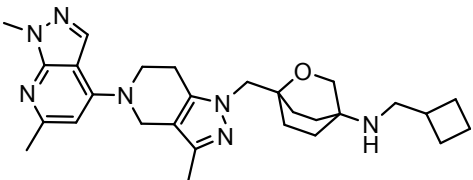
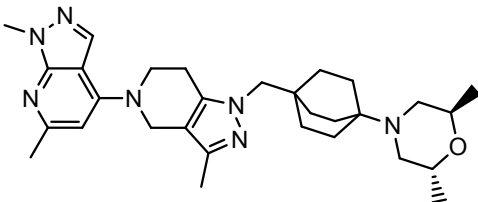
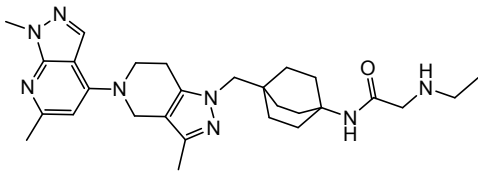
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida	3.03 (s, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.81 – 1.76 (m, 6H), 1.75 – 1.71 (m, 4H), 1.51 – 1.46 (m, 6H). MS (ES+): 531.4 (M+1)+.	1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona
101	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxi-2-metilpropil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	1H RMN (600 MHz, Metanol-d4) δ 8.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.90 – 3.85 (m, 2H), 3.64 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.83 – 2.77 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.57 – 1.46 (m, 12H), 1.07 (s, 6H). MS (ES+): 506.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 26.
102	 1-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-N-(2-metoxietil)-2-metilbiciclo[2.2.2]octan-1-amina	RT (método 2): 0.18 min. MS (ES+): 502.1 (M+Na)+.	Ver Ejemplo 21. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.81

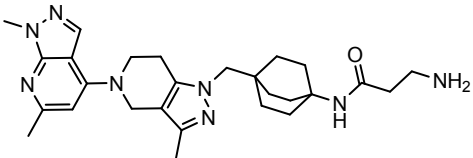
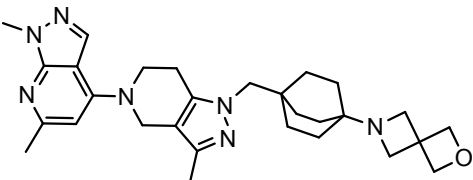
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	oxabicyclo[2.2.2]octan-4-amina		y Reemplazar trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo por 2-bromometoxietanol
103	 4-((5-(2-cloro-5,7-dihidrofuro[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 5.34 (t, <i>J</i> =2.6 Hz, 2H), 4.84 (t, <i>J</i> =2.5 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.89 (brs, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.79 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.82–1.58 (m, 12H). MS (ES ⁺): 429.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG11)
104	 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-1-metilpiperazin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.17 (dd, <i>J</i> = 6.3, 4.5 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.80 (m, 5H), 2.66 (dd, <i>J</i> = 6.3, 4.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.48 (tq,	Ver Ejemplo 27.

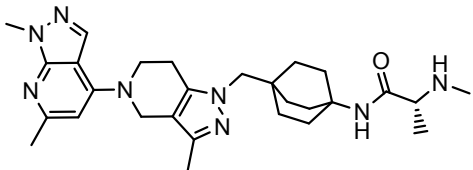
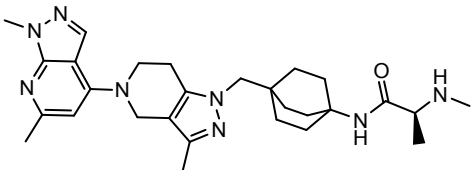
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		J = 9.4, 6.4, 4.7 Hz, 12H). MS (ES+): 517.3 (M+1)+.	
105	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-(dimetilamino)propanamida	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.80 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.45 (m, 5H), 2.17 (dd, J = 7.9, 6.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.80 – 1.73 (m, 6H), 1.50 – 1.43 (m, 6H). MS (ES+): 519.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 7. y reemplazar el ácido 2-(dimetilamino)acético por ácido 3-(dimetilamino)propanoico
106	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)amino)-1-(pirrolidin-1-il)etanona	1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8.47 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.46 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.01 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.92 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 6H), 1.68 (dt, J =	Ver Ejemplo 21. Reemplazar trifluorometanos ulfonato de 2,2-difluoroetilo por 2-bromo-1-(pirrolidin-1-il)etan-1-ona

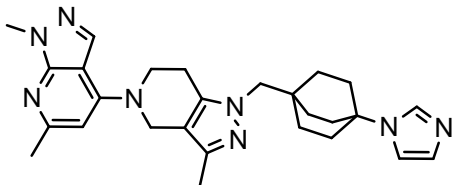
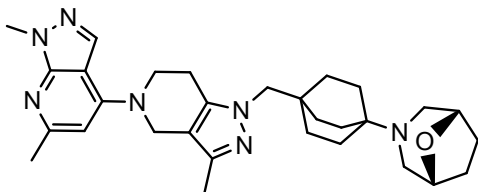
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		8.1, 5.9 Hz, 6H). MS (ES+): 531.3 (M+1)+	
107	 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-metilmorfolina	RT (método 1): 0.14 min. MS (ES+): 505.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 14. Reemplazar 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano por (R)-1-bromo-2-(2-bromoetoxi)propano
108	 4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metilpiperazin-2-ona	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.92 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 35.3, 18.9 Hz, 5H), 3.20 – 3.11 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (d, J = 7.8 Hz, 6H), 1.67 (d, J = 6.7 Hz, 6H). MS (ES+): 517.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 29.
109	 (S)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-metilmorfolina	RT (método 1): 1.09 min. MS (ES+): 505.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 14. Reemplazar 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano

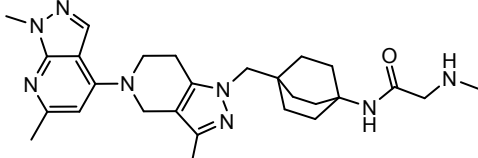
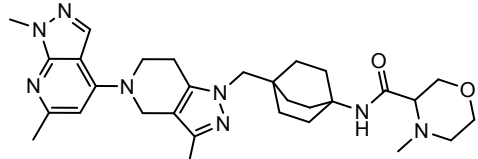
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-metilmorfolina		o por 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-(2-(tosiloxi)etoxi)propilo
110	 (2S,6R)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2,6-dimetilmorfolina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.06 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.89 (d, J = 9.6 Hz, 5H), 3.63 (s, 2H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 2.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.60 – 1.30 (m, 12H), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 6H). MS (ES⁺): 518.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 14. Reemplazar 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano por 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-(((R)-1-tosiloxipropan-2-il)oxi)propilo
111	 (2S,6S)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2,6-dimetilmorfolina	RT (método 1): 1.12 min. MS (ES⁺): 518.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 14. Reemplazar 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano por 4-metilbencenosulfonato de (S)-2-(((S)-1-tosiloxipropan-2-il)oxi)propilo

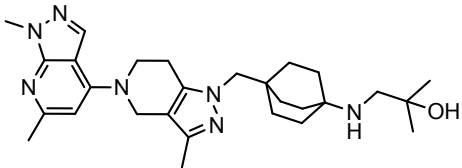
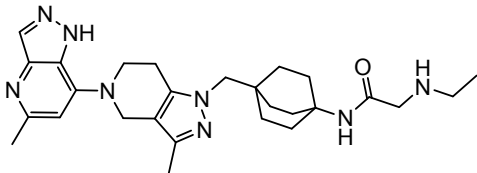
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
112	 N-(ciclobutilmetil)-1-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-4-amina	RT (método 1): 1.13 min. MS (ES ⁺): 490.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 13. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.81 y reemplazar 1,4-dibromobutano por (bromometil)ciclobutano
113	 (2R,6R)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2,6-dimetilmorfolina	RT (método 1): 1.12 min. MS (ES ⁺): 518.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 14. Reemplazar 1-bromo-2-(2-bromoetoxy)etano o por 4-metilbencenosulfonato de (R)-2-(((R)-1-tosiloxipropán-2-il)oxi)propilo
114	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-2-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-il)-N-etilglicina	1H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.51 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.03 – 4.91 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.15 –	Ver Ejemplo 7. Reemplazar dimetilglicina por etilglicina

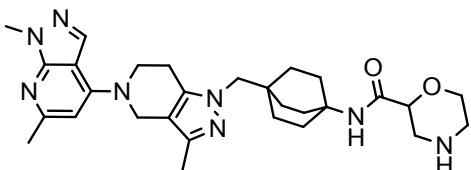
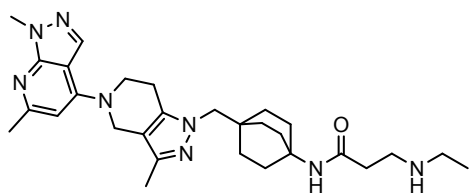
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
	il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(etilamino)acetamida	3.07 (m, 2H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 6H), 1.68 – 1.56 (m, 6H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES ⁺): 505.3 (M+1) ⁺	
115	 3-amino-N-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanamida	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.08 – 4.91 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.18 – 3.05 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.52 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.99 – 1.87 (m, 6H), 1.67 – 1.54 (m, 6H). MS (ES⁺): 491.3 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 7. Reemplazar dimetilglicina por ácido 3-((ter-butoxicarbonil)amino)propanoico
116	 6-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.59 (s, 4H), 4.44 (s, 2H), 3.88 (d, J = 10.9 Hz, 5H), 3.62 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.79 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.60 – 1.27 (m, 12H).	Ver Ejemplo 10. Reemplazar el Compuesto No. 26 por el Compuesto No.1

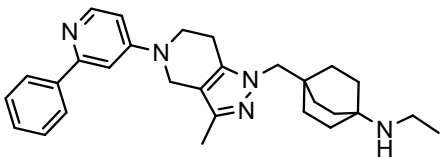
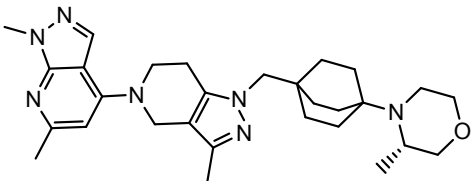
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		MS (ES+): 503.1 (M+1)+.	
117	 (R)-N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(metilamino)propanamida	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.06 – 4.92 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.69 (q, J = 6.2, 5.6 Hz, 1H), 3.20 – 3.06 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 6H), 1.69 – 1.57 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS (ES+): 505.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 7. Reemplazar la dimetilglicina con N-(terbutoxicarbonil)-N-metil-D-alanina
118	 (S)-N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(metilamino)propanamida	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.10 – 4.92 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 6H), 1.70 – 1.57 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS (ES+): 505.3	Ver Ejemplo 7. Reemplazar dimetilglicina por N-(terbutoxicarbonil)-N-metil-L-alanina

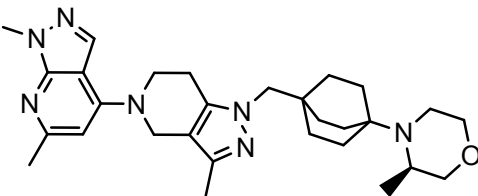
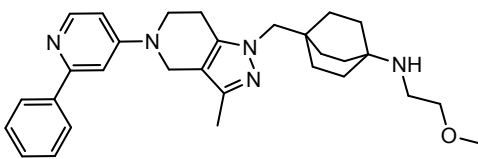
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		(M+1)+	
119	 1-((4-(1H-imidazol-1-yl)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)metil)-5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.06 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.90 (s, 5H), 3.71 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.93 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 6H), 1.63 (dd, <i>J</i> = 9.7, 6.0 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 472.3 (M+1)+	Ver Ejemplo 15.
120	 (1R,5S)-3-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)bicyclo[2.2.2]octan-1-il)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.80 (dd, <i>J</i> = 10.6, 5.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 5H), 2.29 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.74 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 12H). MS (ES ⁺): 517.0 (M+1)+	Ver Ejemplo 13. Reemplazar 1,4-dibromobutano por bis(4-metilbencenosulfonato) de ((2R,5S)-tetrahydrofuran-2,5-diil)bis(metileno)

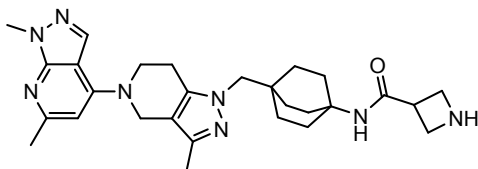
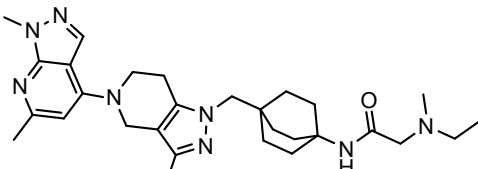
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
121	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(metilamino)acetamida	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.07 – 4.93 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.13 (dt, J = 8.1, 3.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.00 – 1.87 (m, 6H), 1.69 – 1.57 (m, 6H). MS (ES⁺): 491.3 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 7. Reemplazar dimetilglicina por N-(terbutoxicarbonil)-N-metilglicina
122	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-4-metilmorfolina-3-carboxamida	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.07 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.89 (d, J = 7.9 Hz, 5H), 3.72 (dd, J = 11.7, 3.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.50 (td, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 11.6, 10.2 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 6H),	Ver Ejemplo 7. Reemplazar dimetilglicina con ácido 4-metilmorfolina-3-carboxílico

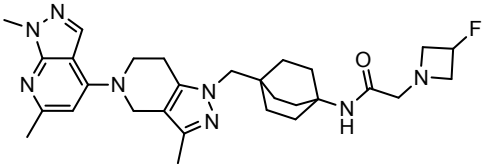
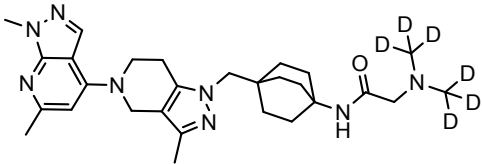
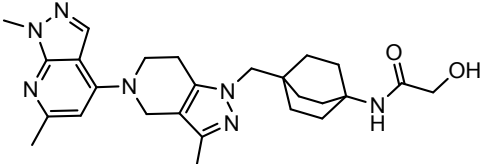
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		1.53 – 1.42 (m, 6H). MS (ES+): 547.3 (M+1)+.	
123	 4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.1]octan-1-il)amino)-2-metilpropan-2-ol	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.06 – 4.92 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 3.12 (q, J = 5.7, 3.9 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.96 – 1.81 (m, 6H), 1.79 – 1.63 (m, 6H), 1.29 (s, 6H). MS (ES+): 492.3 (M+1)+	Ver Ejemplo 14. Reemplazar 1-bromo-2- (2-bromoetoxi)etano por 2,2-dimetiloxirano
124	 2-(etilamino)-N-(4-((3-metil-5-(5-metil-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-7-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.83 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.01–2.84 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.84–1.74 (m, 6H), 1.52–1.42 (m, 6H), 1.17 (t, J=7.3 Hz, 3H). MS (ES+): 491.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 1. Reemplazar HG1 por HG12 luego ver el Ejemplo 7. Reemplazar dimetilglicina por etilglicina

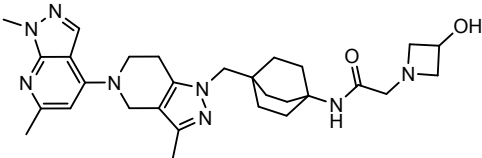
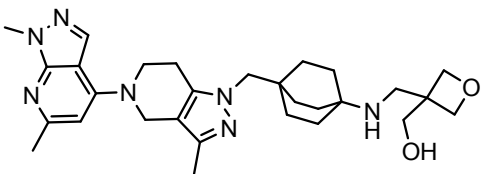
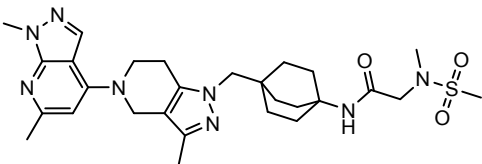
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
125	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-2-carboxamida	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.15 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (dt, J = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 10.7, 2.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 12.7, 2.8 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.78 – 2.72 (m, 2H), 2.54 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.92 – 1.84 (m, 6H), 1.61 – 1.54 (m, 6H). MS (ES⁺): 533.3 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 7. Reemplazar dimetilglicina por ácido 4-(ter-butoxicarbonil)m orfolina-2-carboxílico
126	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-(etilamino)propanamida	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 5.03 – 4.95 (m, 0H), 4.95 (dddd, J = 5.4, 2.7, 2.1, 1.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.07 (p, J = 7.3, 6.7 Hz, 4H), 2.69 (s,	Ver Ejemplo 7. Reemplazar dimetilglicina por ácido 3-(etilamino)propa noico

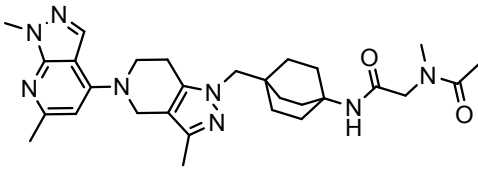
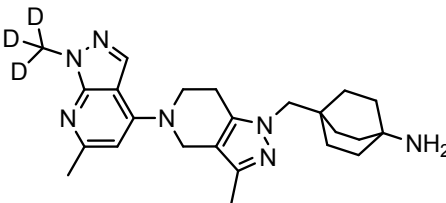
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		3H), 2.56 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.97 – 1.86 (m, 6H), 1.66 – 1.53 (m, 6H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES+): 519.3 (M+1)+.	
127	 N-etil-4-((3-metil-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.19 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.90–7.83 (m, 2H), 7.72–7.59 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.03–2.88 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.84–1.62 (m, 12H), 1.26 (t, J=7.3 Hz, 3H). MS (ES+): 456.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 6. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No. 63 y reemplazar el oxetan-3-ona por acetaldehído
128	 (S)-4-(4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-metilmorfolina	RT (método 1): 1.27 min. MS (ES+): 505.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 14. Reemplazar 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano por (S)-1-cloro-3-(2-cloroetoxi)-2-metilpropano

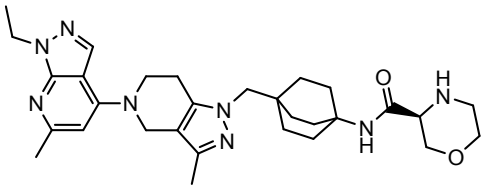
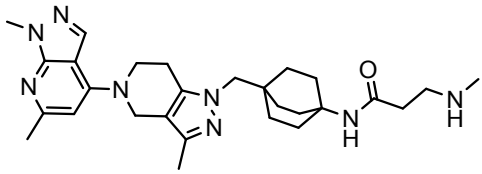
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
129	 4-((5-((1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-3-metilmorfolina	RMN (DMSO-D₆, 400 MHz, ¹H) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 5.2, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 1.2, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.3, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 1.8, 5.2, 1H), 7.93 (s, 3H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 2.3, 8.7, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.82 – 1.55 (m, 12H); ESIMS MS (ES⁺): 505.3 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 14. Reemplazar 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano por (R)-1-cloro-3-(2-cloroetoxi)-2-metilpropano
130	 N-(2-metoxietil)-4-((3-metil-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.19 (d, <i>J</i>=7.4 Hz, 1H), 7.88–7.83 (m, 2H), 7.68–7.62 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (brs, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.08 (brs, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.10 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.86–1.78 (m, 6H), 1.72–1.62 (m, 6H). MS (ES⁺): 486.4 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 6. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.63 y reemplazar el oxetan-3-ona por 2-metoxiacetaldehído

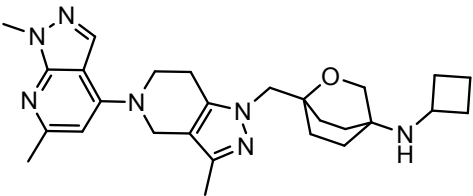
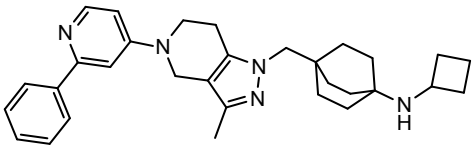
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
131	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)azetidina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.47 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.19 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.15–4.06 (m, 7H), 3.76 (s, 2H), 3.60–3.50 (m, 1H), 3.00 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.93–1.84 (m, 6H), 1.63–1.53 (m, 6H). MS (ES ⁺): 503.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 7. Reemplazar dimetilglicina por ácido 1-(ter-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico
132	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(etil(metil)amino)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.93 – 1.85 (m, 6H), 1.63 – 1.55 (m, 6H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). MS (ES ⁺): 519.3 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 7. Reemplazar dimetilglicina por N-etil-N-metilglicina

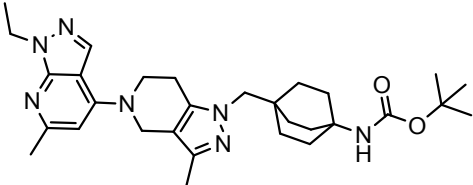
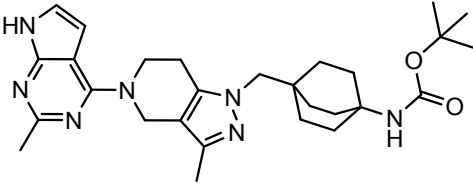
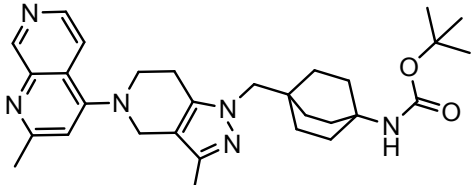
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
133	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3-fluoroazetidin-1-il)acetamida	RT (método 1): 1.04 min. MS (ES+): 535.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 29.
134	 2-(bis(trideuterometil)amino)-N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acetamida	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.82 – 1.73 (m, 6H), 1.51 – 1.45 (m, 6H). MS (ES+): 511.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 7. Reemplace dimetilglicina por sal de HCl de N,N-dimetil-d₆-glicina
135	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-hidroxiacetamida	RT (método 1): 1.05 min. MS (ES+): 478.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 30.

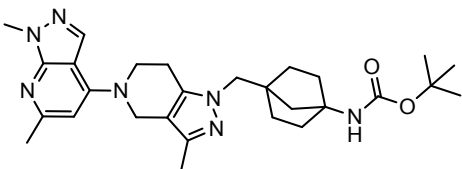
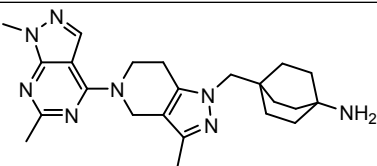
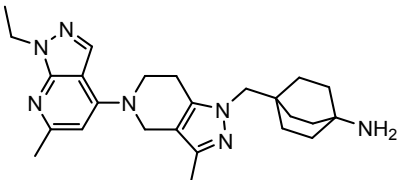
Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
136	 N-4-((5-((1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)acetamida	RT (método 1): 0.98 min. MS (ES+): 533.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 30.
137	 4-((5-((1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.3]octan-1-il)amino)metil)oxetan-3-il)metanol	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.15 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.50–4.34 (m, 4H), 4.03–3.94 (m, 5H), 3.76 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.96–2.81 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.57 (m, 12H). MS (ES+): 520.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 14. Reemplazar 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano por (3-(bromometil)oxetan-3-il)metanol
138	 N-4-((5-((1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(N-metilmetsulfonamido)acetamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.53 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.97 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.70 (s, 3H),	Ver Ejemplo 18. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.126

Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		2.45 (s, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 6H), 1.62 (dd, J = 10.1, 5.8 Hz, 6H). MS (ES ⁺): 569.2 (M+1) ⁺ .	
139	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(N-metilacetamido)acetamida	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.07 – 4.95 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.94 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.16 (q, J = 4.1, 2.9 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (s, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.93 (ddd, J = 9.2, 5.5, 2.9 Hz, 6H), 1.62 (dt, J = 11.0, 5.3 Hz, 6H). MS (ES⁺): 533.3 (M+1)⁺.	Ver Ejemplo 7. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.126 y reemplazar el ácido 2-(dimetilamino)acético por ácido acético
140	 4-((3-metil-5-(6-metil-1-(trideuterometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-amina	1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.51 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.78 – 3.56 (m, 2H), 3.11 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.85 –	Ver Ejemplo 16.

Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		1.66 (m, 12H). MS (ES+): 423.3 (M+1)+.	
141	 (S)-N-(4-((5-(1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)morfolina-3-carboxamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.49 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.47 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.22–4.10 (m, 3H), 4.02–3.86 (m, 2H), 3.77–3.53 (m, 4H), 3.31–3.16 (m, 2H), 2.99 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.93–1.82 (m, 6H), 1.64–1.46 (m, 9H). MS (ES+): 547.4 (M+1)+.	Ver Ejemplo 8. Reemplazar HG1 con HG13
142	 N-4-((5-(1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)3-(metilamino)propanamida	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.53 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.06 – 4.93 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.15 (dt, <i>J</i> = 10.7, 5.8 Hz, 4H), 2.69 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 6H), 2.56 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.99 – 1.88 (m, 6H), 1.67 – 1.56 (m, 6H). MS (ES+): 505.3 (M+1)+.	Ver Ejemplo 7. Reemplazar dimetilglicina por ácido 3-(metilamino)propanoico

Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
143	 N-ciclobutil-1-((5-((1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)-2-oxabiciclo[2.2.2]octan-4-amina	¹ H RMN400 MHz, Metanol-d ₄) δ 7.96 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.69 – 1.26 (m, 11H). MS (ES ⁺): 476.4 (M+1) ⁺ .	Ver Ejemplo 6. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.81 y reemplazar oxetan-3-ona por ciclobutanona
144	 N-ciclobutil-4-((3-metil-5-(2-fenilpiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.22 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.43 (m, 1H), 2.81 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.54 (m, 12H); MS 482.3 (M+1), rt=1.05 min	Ver Ejemplo 6. Reemplazar el Compuesto No.1 por el Compuesto No.63 y reemplazar oxetan-3-ona por ciclobutanona

Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
145	 (4-((5-(1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo	RT (método 2): 2.24 min. MS 535.1 (M+1)	Ver Compuesto No.157: Producto del Paso 1
146	 (4-((3-metil-5-(2-metil-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo	MS (ES ⁺): 507.3 (M+1) ⁺	Ver Ejemplo 4.
147	 (4-((3-metil-5-(2-metil-1,7-naftiridin-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)carbamato de ter-butilo	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.34 – 7.92 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.51 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 1.80 – 1.45 (m, 12H). ESIMS <i>m/z</i> 518.0 (M ⁺ + 1)	Ver Ejemplo 3.

Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
148	 4-((5-((1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de ter-butilo	¹H RMN (600 MHz, Metanol-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 (d, J = 4.9 Hz, 5H), 2.92 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.80 (s, 2H), 1.74 – 1.59 (m, 7H), 1.40 (s, 10H). MS (ES⁺): 506.3 (M+1)⁺.	Ver Compuesto No. 44 Producto del Paso 1
149	 4-((5-((1,6-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	RT (método 1): 1.78 min. MS (ES⁺): 421.4 (M+1)⁺	Ver Ejemplo 1. Reemplazar (HG1) en el paso 1 por (HG17)
150	 4-((5-((1-etil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-amina	¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.39 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.89 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.78 – 1.28 (m, 15H). MS (ES⁺): 434.6	Ver Ejemplo 1. Reemplace (HG1) en el paso 1 con (HG14)

Compuesto No.	Estructura y Nombre	Caracterización	Método de síntesis
		(M+1)+.	

Administración y composiciones farmacéuticas

Para los usos terapéuticos de los compuestos de la invención, tales compuestos se administran en cantidades terapéuticamente efectivas, ya sea
5 solos o como parte de una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Para propósitos de esta invención, a menos que se designe otra cosa, solvatos e
10 hidratos se consideran generalmente composiciones. Preferiblemente, los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles.

La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1–1000 mg de ingrediente (s) activo (s) para un sujeto de aproximadamente 50–70 kg. La dosificación terapéuticamente
15 eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de las mismas, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de la misma que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos
20 necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en la forma de
25 soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea de manera entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente 10^{-3} y 10^{-9} concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de

administración, entre aproximadamente 0,1–500 mg/kg.

La actividad de un compuesto según la presente invención puede evaluarse mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar usando
5 procesos que incluyen mezclar un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. A modo de ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la invención se fabrican mezclando, granulando y/o aplicando métodos de recubrimiento usando un compuesto de la invención en
10 forma libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente

La presente invención además proporciona composiciones farmacéuticas anhidridas y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar
15 la degradación de ciertos compuestos.

Las composiciones farmacéuticas anhidridas y formas de dosificación de la invención pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contiene baja humedad y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidrida puede prepararse y almacenarse tal que su naturaleza anhidrida sea
20 mantenida. Por consiguiente, composiciones anhidridas son empacadas utilizando materiales conocidos para prevenir exposición al agua tal que éstas puedan incluirse en kits de formulación apropiados. Los ejemplos de empaques apropiados incluyen, pero no están limitados a aluminios herméticamente sellados, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, viales), empaques
25 blister, y empaques de tira.

La invención además proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa mediante la cual el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se descompondrá. Tales agentes, los cuales se conocen en la presente como
30 "estabilizadores," incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, buffers de pH, o buffers de sales, etc.

La composición farmacéutica puede formularse para rutas particulares de

administración tales como administración oral, administración rectal, administración transdérmica, administración parenteral, intravenosa, administración intramuscular, administración pulmonar, administración por inhalación, administración intranasal, administración oftálmica y administración
5 tópica.

Formas de dosificación de administración oral

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por vía oral como formas de dosificación discretas, en las que tales formas de
10 dosificación incluyen, pero sin limitación, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas, comprimidos, tabletas masticables, pastillas, polvos dispersables, gránulos, jarabes, jarabes aromatizados, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o látigos comestibles, y emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

15 Por consiguiente, para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de la invención pueden prepararse en forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas duras o blandas, comprimidos, comprimidos masticables, pastillas, cápsulas, píldoras, gránulos o polvos dispersables), o en
20 forma líquida (incluidas, sin limitación, soluciones, suspensiones acuosas u oleosas, jarabes, elixires, espumas, látigos o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como también adyuvantes,
25 tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsificadores y buffers, etc.

Las composiciones para uso oral son preparadas según cualquier método conocido en el estado de la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes
30 seleccionados del grupo que consta de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con o más de:

- a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- 5 b) lubricantes, por ejemplo, silicio, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o glicol de polietileno; para comprimidos también
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- 10 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, agentes sapófiros y edulcorantes.

Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son apropiados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden tener revestimiento de película o revestimiento entérico según métodos conocidos en el estado de la técnica. Los comprimidos son revestidos o no revestidos mediante técnicas conocidas para retardar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo,

25 puede utilizarse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina suave en donde el ingrediente activo es

30 mezclado con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Formas de dosificación parenteral

En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la invención se administran por vía parenteral por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluida inyección en bolo),
5 intramuscular e intraarterial.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios son ventajosamente preparados a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes preservantes,
10 estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o buffers. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones son preparadas según métodos convencionales de mezclado, granulación o revestimiento, respectivamente, y contienen 0.1– 75% aproximadamente, o contienen 1– 50%
15 aproximadamente, del ingrediente activo.

Formas de dosificación tópica

En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la invención se administran por aplicación tópica de una composición farmacéutica
20 que contiene un compuesto de la invención en forma de una loción, gel, pomada, solución, emulsión, suspensión o crema.

Las composiciones apropiadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones en atomizador, por ejemplo, para liberación mediante aerosol o
25 similares. Tales sistemas de liberación tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas, lociones, atomizadores para el sol y similares. Son así particularmente adecuados para utilizar en formulaciones tópicas, incluyendo formulaciones cosméticas bien conocidas en la técnica. Estos
30 pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, buffers y conservantes.

Como se utiliza en la presente una aplicación tópica también se refiere a

- una inhalación o a una aplicación intranasal. Estas pueden ser convenientemente liberadas en la forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mixtos, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una
- 5 presentación de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, atomizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado.

Administración rectal

- En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la
- 10 invención se administran por vía rectal en forma de supositorios, enemas, ungüentos, cremas, espumas rectales o geles rectales. En ciertas formas de realización tales supositorios se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas, manteca de cacao u otros glicéridos.

15 Administración de depósito

- En ciertas formas de realización, las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan como una preparación de depósito. Tales formulaciones se administran por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. En ciertas formas de realización, tales formulaciones
- 20 incluyen materiales poliméricos o hidrofóbicos (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Tratamiento de combinación

- 25 Los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se administran solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- La combinación de la presente invención puede estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1–1000 mg de ingrediente (s) activo (s) para un sujeto de
- 30 aproximadamente 50–70 kg. La dosificación terapéuticamente eficaz de las combinaciones depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el

estado del individuo, el trastorno o enfermedad o la gravedad del mismo que está siendo tratado. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

- 5 Las propiedades de dosificación antes citadas son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando de manera ventajosa mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* bien sea de manera
- 10 entérica, parenteral, de manera ventajosa, intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente 10^{-3} y 10^{-9} concentraciones molares. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0,1–500 mg/kg.
- 15 La actividad de un compuesto según la presente invención puede evaluarse mediante los siguientes métodos *in vitro* e *in vivo*.

- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse bien sea simultáneamente con, o antes de o después de, uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de manera
- 20 separada, mediante la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o aumenta la actividad terapéutica cuando se administra a un paciente en combinación con un
- 25 compuesto de la invención.

- La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk) y otro (s) agente (s) terapéutico (s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente
- 30 aceptable, como se describió anteriormente.

La invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), y al

menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección autoinmune mediada por la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero no limitado a, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9). Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o Fórmula (IIa a IIk) y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o Fórmula (IIa a IIk) y el otro agente terapéutico (s) en forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una forma de realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección autoinmune mediada por actividad de TLR7, TLR7 y TLR8 o TLR7, TLR8 y TLR9. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o Fórmula (IIa a IIk) y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o Fórmula (IIa a IIk) y el otro agente terapéutico (s) en forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

La invención proporciona un producto que comprende un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una forma de realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección autoinmune mediada por la actividad de una vía endosomal de receptor tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que

comprende el compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o Fórmula (IIa a IIk) y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o Fórmula (IIa a IIk) y el otro agente terapéutico (s) en forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una forma de realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk). En una forma de realización, el kit comprende medios para retener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o empaque dividido en aluminio. Un ejemplo de tal kit es un paquete blister, como el que típicamente se utiliza para empacar comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención puede utilizarse para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las diferentes composiciones entre sí. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit de la invención típicamente comprende pautas para administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro terapéutico serán llevados juntos en una terapia de combinación: (i) antes de entregar el producto de combinación a los médicos (por ejemplo en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por los médicos mismos (o bajo la pauta del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo durante administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

En ciertas formas de realización de las terapias de combinación descritas en la presente, el compuesto de la invención y el (los) agente (s) terapéutico (s) adicional (es) actúan de manera aditiva. En ciertas formas de realización de las terapias de combinación descritas en la presente, el compuesto de la invención y el (los) agente (s) terapéutico (s) adicional (es) actúan de manera sinérgica.

Los agentes terapéuticos adicionales usados en combinación con un compuesto de la invención incluyen, entre otros, agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, citocinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), compuestos antipalúdicos, compuestos
 5 antirreumáticos, inhibidores del factor de activación de células B (BAFF), inhibidores del estimulador de linfocitos B (BLyS) y hormonas esteroideas.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) usados en combinación con los compuestos de la invención incluyen, entre otros, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato, olsalazina, sulfasalazina,
 10 acetaminofeno, indometacina, sulindaco, etodolaco, ácido mefenámico, meclofenamato sódico, tolmetina, ceterolaco, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, fenoprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, piroxicam, meloxicam, ampiroxicam, droxicam, pivoxicam, tenoxicam, nabumetoma, fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y
 15 nimesulida.

El compuesto antirreumático usado en combinación con los compuestos de la invención, incluye, pero no se limita a, metotrexato.

El compuesto antipalúdico usado en combinación con los compuestos de la invención, incluye, pero sin limitación, cloroquina e hidroxicloloroquina.

20 Los inhibidores del factor activador de células B (BAFF), también conocidos como inhibidores del estimulador de linfocitos B (BLyS), usados en combinación con compuestos de la invención, incluyen, pero no se limitan a, belimumab (Benlysta®), Blisibimod y BR3-Fc.

Los agentes inmunosupresores usados en combinación con los compuestos
 25 de la invención incluyen, entre otros, micofenolato mofetilo (MMF), ácido micofenólico, ciclofosfamida, azatioprina y laquinimod (5-cloro-N-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-N-fenil-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida).

Las hormonas esteroideas usadas en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, deshidroepiandrosterona (DHEA).

30 Ciertos aspectos de las composiciones farmacéuticas y combinaciones de la invención se proporcionan en la siguiente lista de formas de realización enumeradas adicionales. Se reconocerá que las características especificadas en

cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar formas de realización adicionales de la presente invención.

5 Forma de realización 93. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (A), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia a Ip) o la fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Forma de realización 94. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (Ia a Ip), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Forma de realización 95. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Forma de realización 96. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Forma de realización 97. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (A), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia a Ip) o la fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Forma de realización 98. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (Ia a Ip), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Forma de realización 99. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (II) o Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Forma de realización 100. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Forma de realización 101. La composición farmacéutica de la invención que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados independientemente de agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, citocinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), compuestos antipalúdicos, compuestos antirreumáticos, inhibidores del de
 5 activación de células B (BAFF), inhibidores del estimulador de linfocitos B (BLyS) y hormonas esteroideas.

Forma de realización 102. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I),
 10 Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes terapéuticos adicionales y opcionalmente que comprenden además un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona independientemente de agentes antiinflamatorios, agentes inmunomoduladores,
 15 agentes inmunosupresores, citocinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), compuestos antipalúdicos, compuestos antirreumáticos, inhibidores del factor de activación de células B (BAFF), inhibidores del estimulador de linfocitos B (BLyS) y hormonas esteroideas.

20 Farmacología y utilidad

Los compuestos de la invención son generalmente inhibidores de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero sin limitación, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9, y TLR8/9) y, por lo tanto, puede ser útil en el tratamiento de
 25 enfermedades autoinmunes asociadas con la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero sin limitación, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9). Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso sistémico, lupus
 30 cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o

psoriasis.

Los compuestos de la invención son típicamente inhibidores de TLR7, TLR7 y TLR8, o TLR7 y TLR8 y TLR9, y pueden por lo tanto ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes asociadas con actividad de TLR7, actividad de
 5 TLR7 y TLR8 o actividad de TLR7 y TLR8 y TLR9. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis,
 10 síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Además, los compuestos de la invención son generalmente inhibidores de una vía del receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos, y pueden por lo tanto ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes asociadas con la actividad de una vía
 15 del receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune,
 20 hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Los compuestos de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como se indica en pruebas in vitro e in vivo según lo dispuesto en la
 25 presente, y por lo tanto están indicados para la terapia o para su uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

Por lo tanto, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en terapia, en donde la terapia es el tratamiento de una enfermedad autoinmune que puede tratarse mediante la inhibición de un
 30 receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero sin limitación, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9). En otra forma de realización, la enfermedad autoinmune es lupus sistémico

eritematoso, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

En una forma de realización adicional, la terapia es el tratamiento de una enfermedad autoinmune que puede tratarse mediante la inhibición de TLR7, TLR7 y TLR8, o TLR7 y TLR8 y TLR9. En otra forma de realización, la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención en terapia, en donde la terapia es el tratamiento de una enfermedad autoinmune que puede tratarse mediante la inhibición de una ruta endosomal del receptor tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), y cualquier combinación de las mismas. En otra forma de realización, la enfermedad autoinmune se selecciona de una enfermedad autoinmune como lupus sistémico eritematoso, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmune que se trata por inhibición de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero sin limitación, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9), en donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk). En una forma de realización adicional, la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmune que se trata mediante la inhibición de TLR7, TLR7 y TLR8 o TLR7 y TLR8 y TLR9, en donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II),

Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk). En una forma de realización adicional, la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmune que se trata mediante inhibición de una ruta endosomal del receptor tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos, donde el método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk). En una forma de realización adicional, la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Por lo tanto, como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o Fórmula (IIa a IIk) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune asociada la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero no limitado a, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9). En otra forma de realización, la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

En una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (A), fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia a Ip) o la fórmula (IIa a IIk) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de TLR7, TLR7 y TLR8 o TLR7 y TLR8 y TLR9. En otra forma de realización, la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar

primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Como una forma de realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad autoinmune asociada la actividad de una ruta de receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación. En otra forma de realización, la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Ciertos aspectos de los usos de los compuestos de la invención y de los métodos de tratamiento de la invención se proporcionan en la siguiente lista de formas de realización enumeradas adicionales. Se reconocerá que las características especificadas en cada forma de realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar formas de realización adicionales de la presente invención.

Forma de realización 103. Un método para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluidos, entre otros, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9, y TLR8/9), en donde el método incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tratando de ese modo la enfermedad.

Forma de realización 104. Un método para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluidos, entre otros, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9, y TLR8/9), en donde el método incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y en donde

la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

- 5 Forma de realización 105. Un método para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de una vía endosomal de receptor tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquiera de sus combinaciones, en donde el método incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II),
10 Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tratando de este modo la enfermedad.

- Forma de realización 106. Un método para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de una ruta de receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos, en donde
15 el método incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y en donde la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, cirrosis
20 biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Forma de realización 107. Un método para tratar una enfermedad autoinmune asociada con

- 25 i) actividad de TLR7, o
ii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8, o
iii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8 y actividad de TLR9.

- donde el método incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula
30 (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tratando así la enfermedad.

Forma de realización 108. Un método para tratar una enfermedad autoinmune asociada con

- i) actividad de TLR7, o
- ii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8, o
- 5 iii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8 y actividad de TLR9.

en donde el método incluye administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o su sal farmacéuticamente aceptable, y en donde la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar
10 primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidrosadenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Forma de realización 109. Un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula
15 (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de un receptor autosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero sin limitación, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9).

20 Forma de realización 110. Un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluidos, pero sin limitación, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9), en donde la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

30 Forma de realización 111. Un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de una ruta endosomal del receptor tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos.

5 Forma de realización 112. Un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de una ruta del receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos, en donde la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, 10 síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Forma de realización 113. Un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente 15 aceptable del mismo, para tratar una enfermedad autoinmune asociada con

- i) actividad de TLR7, o
- ii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8, o
- iii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8 y actividad de TLR9.

en donde la enfermedad autoinmune es lupus sistémico eritematoso, lupus 20 cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Forma de realización 114. Un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula 25 (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de un receptor autosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluyendo, pero sin limitación, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9).

30 Forma de realización 115. Un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de un receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos (incluidos, pero sin limitación, TLR7/8, TLR7/8/9, TLR7/9 y TLR8/9), en donde la enfermedad

5 autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Forma de realización 116. Un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula

10 (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de una ruta endosomal del receptor tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos.

Forma de realización 117. Un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula

15 (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmune asociada con la actividad de una ruta del receptor endosomal tipo Peaje (por ejemplo, TLR7, TLR8 o TLR9), o cualquier combinación de los mismos, en donde la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus

20 discoide, enfermedad mixta del tejido conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Forma de realización 114. Un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula

(II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente

25 aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con

- i) actividad de TLR7, o
- ii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8, o
- iii) actividad de TLR7 y actividad de TLR8 y actividad de TLR9.

en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmune.

30 Forma de realización 115. El uso de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad autoinmune en la que están implicadas la actividad de TLR7, la actividad de TLR7 y TLR8, o la actividad de TLR7 y TLR8 y TLR9.

- 5 Forma de realización 116. El uso de un compuesto de la Fórmula (A), Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia a Ip) o la Fórmula (IIa a IIk), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad autoinmune, en donde la enfermedad autoinmune es lupus eritematoso sistémico, lupus cutáneo, lupus discoide, enfermedad mixta del tejido
10 conectivo, cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica inmune, hidradenitis supurativa, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide o psoriasis.

Ensayos

- 15 Los compuestos de la invención se analizaron en los ensayos descritos en los siguientes párrafos.

Preparación del compuesto de prueba

- 20 Los compuestos generalmente se diluyeron en serie (1/3) en DMSO y se sembraron en placas de cultivo tisular estériles de 384 pozos y se almacenaron hasta estar listos para su uso. Cada dilución de diez puntos típicamente se plaqueó por triplicado en filas paralelas.

Ensayos de antagonista TLR7, TLR8 y TLR9 en PBMC humanas

Aislamiento de PBMC

- 25 Se recogió sangre fresca de donantes humanos normales con el consentimiento informado por escrito en jeringas heparinizadas en la mañana del ensayo. La sangre se diluyó en medio RPMI-1640 y los glóbulos blancos se separaron de los glóbulos rojos mediante centrifugación (800 g 15' de aceleración, 0 freno) en un cojín Ficoll. Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) se separaron de las plaquetas mediante una serie de centrifugaciones a baja velocidad (1000 RPM 10 ') en PBS + HI-FBS al 5% y
30 EDTA 1mM. Las PBMC purificadas se resuspendieron en medio de ensayo (RPMI-1640w Glutamax (Invitrogen) suplementado con HI-FBS al 5%, HEPES 10 mM, 50 uM β -mercaptoetanol y cóctel de penicilina/estreptomicina 100 mg/L). Las PBMC viables se

contaron en un hemacitómetro y se mantuvieron en hielo hasta que estuvieron listas para ser sembradas.

Tratamiento de agonistas con transfección acumulada

- Una concentración 4X (4 ug/ml o 40ug/ml para ensayos TLR8 o TLR7, respectivamente)
- 5 del agonista TLR7/8 ssRNA40 (IDT) formó un complejo con DOTAP al 10% (Roche) en medio de ensayo durante 30 minutos antes de la adición a la suspensión de PBMC (5 millones de células/ml). Después de la adición, la concentración final de ssRNA40 en la suspensión de PBMC estimulada por TLR7/8 fue 1 µg/ml para el ensayo TLR8, y 10 µg/ml para el ensayo TLR7. La concentración final de DOTAP fue del 2.5%.
- 10 Las PBMC diluidas (5 millones de células/ml) se trataron con agonista 4X TLR9 ODN2216 (Invivogen). La concentración final de ODN2216 en la suspensión de PBMC estimulada por TLR9 fue de 0.3 µM.

Sembrado en placas de PBMC y tratamiento de compuestos

- Se sembraron PBMC estimuladas con agonista en las placas de 384 pozos tratadas con compuesto a 150.000 células/pozo. Las PBMC no estimuladas se sembraron como
- 15 controles en cada placa. Volumen de sembrado fue 40 µL por pozo. La concentración de DMSO en cada pozo fue de 0.25%.

- Se incluyó una placa separada, sin compuestos, con valoraciones de ssRNA40 y ODN2216 en cada ensayo para medir la respuesta agonista de la preparación de PBMC de
- 20 cada donante. Las placas de ensayo se colocaron en una incubadora de cultivo tisular (37 °C, 5% de CO₂) durante 14–16 h. Después de esta incubación, las placas se centrifugaron y almacenaron a –20 °C hasta que se analizaron.

Ensayo de IL–6 TR–FRET para la actividad de TLR8:

- 1) Se usaron el kit Cisbio Human IL–6, 20,000 pruebas (62TNFPEC) y las placas de 384 pozos GNF High–Base TC (cat # 789163G);
- 25 2) el conjugado Anti–TIL–6 Criptato y el conjugado Anti–IL–6 XL665 se diluyeron 1:20 en buffer de reconstitución;
- 3) Se preparó una mezcla 1:1 de 3 µl/poro de conjugado criptato anti–IL–6 y 3 µl/poro de conjugado anti–IL–6 XL665;
- 30 4) 6 µl/poro de dilución mastermix HTRF se agregó a 6 µl de muestras de sobrenadante transferidas en proxiplacas;
- 5) Las placas se incubaron durante 3 horas a temperatura ambiente en la oscuridad; y

6) los niveles de producción de IL-6 se midieron usando un lector de placas Envision (665nm (emisión)/590nm (excitación)) con ajustes HTRF y lectura ratiométrica: (Emisión XL665/emisión de Eu criptato) X10.000.

Ensayo IFN α_{2b} AlphaLISA para actividad de TLR7 o TLR9

- 5 Después de descongelar las placas de ensayo, 6 μ L de las muestras de sobrenadante se transfirieron a un AlphaPlate 384SW de bajo volumen (Perkin-Elmer). La concentración de IFN α en sobrenadantes se midió utilizando el Ensayo IFN α_{2b} AlphaLISA (Perkin-Elmer: AL297F). 3 μ L de esferas aceptoras de IFN α /la solución biotinilada de anticuerpo se añadió primero, utilizando la automatización del laboratorio. Después de una hora de incubación, se añadió 3 μ L de la solución de la perla aceptora de estreptavidina. Las placas que contenían esta mezcla se incubaron en la oscuridad durante una hora y se leyeron en un lector de placas apropiado a los parámetros de lectura establecidos por el fabricante. (Envision, EnSpire: Perkin-Elmer).

15 Ensayo de antagonista THP-1 TLR8 de TNF α TR-FRET

Ensayo de base celular:

- 1) Se cultivaron células THP-1 en RPMI 1640 con FBS al 10%, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 1 mM, Penicilina al 1%-estreptomycin L-glutamina, y aminoácidos no esenciales al 1%;
- 20 2) Se combinaron, contaron y resuspendieron 3 conjuntos de diferentes pasadas de células THP-1 en medio de ensayo en el mismo medio que el medio de cultivo, pero con FBS al 5%;
- 3) Las células se diluyeron a 100.000 células/pozo (30 μ l/pozo) y el agonista R848 se diluyó a 25 μ M en 10 μ l/pozo en los medios;
- 25 4) Las diluciones de células y agonistas se combinaron y se agregó 40 μ l /pozo a placas de ensayo Greiner de fondo plano de 384 pozos que contenían compuestos de prueba en DMSO, que fueron pre-sembradas repetidamente a 50 nL por pozo con una dosis máxima de 8 mM y diluciones seriales de 10 puntos 1: 3 – dosis máxima final 10 μ M;
- 5) Las placas se incubaron durante la noche durante 18-20 horas a 37 grados con CO₂ al
- 30 5%;
- 6) Las placas se centrifugaron luego a 1000 rpm durante 2 min a temperatura ambiente;

7) 10 μ l/pozo de sobrenadantes se transfirieron a proxiplacas Greiner blancas de bajo volumen de 384 pozos; y

8) Los niveles de TNF α se midieron usando el ensayo TR-FRET descrito a continuación.

5 Ensayo TNF alfa TR-FRET:

1) Se usaron el kit Cisbio Human TNF α , 20 000 pruebas (62TNFPEC), y las placas blancas de volumen pequeño de 384 pozos de Greiner Bio-One LIA-TC (cat # 784080);

2) el conjugado Anti-TNF alfa Cryptate y el conjugado Anti-TNF alfa XL665 se diluyeron 1:20 en buffer de reconstitución;

10 3) Se preparó una mezcla 1:1 de 5 μ l/pozo de conjugado criptato Anti-TNF alfa y 5 μ l/pozo de conjugado Anti-TNF alfa XL665;

4) 10 μ l/pozo de dilución mastermix HTRF se agregó a 10 μ l de muestras de sobrenadante transferidas en proxiplacas;

5) Las placas se incubaron durante 3 horas a temperatura ambiente en la oscuridad; y

15 6) los niveles de producción de TNF α se midieron usando un lector de placas Envision (665 nm (emisión)/590 nm (excitación)).

Diversos compuestos de la invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas, por ejemplo, como se indica por los resultados del ensayo presentados en la Tabla 7. Los valores de IC_{50} se dan como la concentración del compuesto de prueba en cuestión que provoca una respuesta a medio camino entre la línea de base y las respuestas máximas. Los guiones (—) en la Tabla 7 significan que no se realizaron pruebas.

25

Tabla 7: Resultados del Ensayo

Compuesto No.	Antagonista huPBMC TLR7 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR8 Ensayo IL-6 TR-FRET IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR9 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)
1	0.025	0.236	1.519
2	0.038	>10	3.134

Compuesto No.	Antagonista huPBMC TLR7 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR8 Ensayo IL-6 TR- FRET IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR9 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)
3	0.054	0.055	1.934
4	—	0.511	—
5	0.397	0.433	—
6	0.019	0.135	1.386
7	—	0.061	—
8	0.004	0.166	4.28
9	0.015	0.201	5.1
10	0.056	0.048	>10
11	0.318	—	>6.58
12	0.841	—	>4.96
13	0.042	1.348	7.75
14	0.241	—	>9.09
15	0.288	0.203	1.27
16	0.025	0.443	>10
17	0.258	0.199	>10
18	0.245	0.077	>10
19	0.055	0.186	>10
20	0.025	0.031	>9.38
21	0.024	0.036	>10
22	0.033	0.014	>10
23	0.666	0.373	>10
24	0.201	0.01	>7.38
25	0.565	0.017	>8.08
26	0.644	0.289	>10
27	0.015	0.014	>10

Compuesto No.	Antagonista huPBMC TLR7 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR8 Ensayo IL-6 TR- FRET IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR9 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)
28	0.84	0.641	>10
29	0.073	0.016	>10
30	0.01	0.324	>10
31	0.013	0.027	2.34
32	0.124	0.125	—
33	0.055	0.072	>10
34	0.013	0.029	5.7
35	0.014	>10	>10
36	0.007	0.08	4.97
37	0.159	0.079	>10
38	0.042	0.031	>10
39	0.06	0.119	>10
40	0.07	0.314	2.517
41	0.006	4.59	0.817
42	0.017	>10	0.472
43	0.016	0.051	0.511
44	0.038	0.861	1.214
45	0.038	0.63	2.056
46	0.056	>10	>10
47	0.004	>10	>10
48	0.013	>10	>10
49	0.02	>10	3.95
50	0.006	0.308	0.376
51	0.007	>10	7.55
52	0.304	>10	4.86

Compuesto No.	Antagonista huPBMC TLR7 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR8 Ensayo IL-6 TR- FRET IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR9 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)
53	0.843	1.14	1.73
54	0.004	0.074	0.489
55	0.005	0.42	1.054
56	0.007	0.292	0.68
57	0.007	0.11	0.497
58	0.003	0.053	0.639
59	0.004	0.052	2.168
60	1.028	0.277	—
61	0.012	0.129	
62	—	0.699	—
63	0.034	0.568	—
64	0.004	0.115	0.443
65	—	2.356	—
66	—	1.13	—
67	0.005	0.011	—
68	—	0.155	—
69	0.009	0.031	0.442
70	—	0.379	—
71	0.005	0.014	0.488
72	0.037	0.102	0.815
73	—	0.139	—
74	0.007	0.158	1.542
75	0.011	0.134	0.963
76	—	0.201	—
77	0.01	0.316	0.179

Compuesto No.	Antagonista huPBMC TLR7 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR8 Ensayo IL-6 TR- FRET IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR9 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)
78	—	0.474	—
79	0.004	0.136	0.064
80	0.002	0.466	0.249
81	—	0.395	—
82	—	0.486	—
83	—	0.865	—
84	0.302	0.831	1.836
85	0.046	0.224	0.569
86	0.081	0.048	2.741
87	—	1.095	—
88	—	0.715	—
89	—	0.622	—
90	—	1.007	—
91	0.022	0.377	0.215
92	0.16	0.04	0.094
93	—	0.983	—
94	—	1.106	—
95	—	0.085	—
96	—	0.775	—
97	—	0.089	—
98	—	0.718	—
99	0.04	0.13	2.841
100	0.005	0.015	1.365
101	0.039	0.071	2.642
102	0.022	0.366	1.239

Compuesto No.	Antagonista huPBMC TLR7 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR8 Ensayo IL-6 TR- FRET IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR9 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)
103	—	1.421	—
104	0.061	0.389	>10
105	0.014	0.027	1.63
106	0.063	0.168	2.661
107	0.011	0.006	1.71
108	0.021	0.044	8.64
109	0.012	0.016	0.515
110	0.007	0.016	1.901
111	0.028	0.039	1.409
112	0.024	0.056	1.186
113	0.053	0.016	1.407
114	0.01	0.015	1.554
115	0.01	0.245	>10
116	0.009	0.068	1.574
117	0.002	0.236	0.954
118	0.002	0.197	0.775
119	0.006	1.182	0.608
120	0.004	0.02	—
121	0.005	0.039	1.438
122	—	0.922	—
123	0.024	0.121	2.226
124	1.038	>10	>10
125	0.004	0.043	0.909
126	0.02	0.153	9.53
127	0.259	1.428	0.545

Compuesto No.	Antagonista huPBMC TLR7 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR8 Ensayo IL-6 TR- FRET IC₅₀ (μM)	Antagonista huPBMC TLR9 Ensayo IFNα IC₅₀ (μM)
128	0.006	0.013	0.792
129	0.008	0.012	1.055
130	1.327	2.832	0.672
131	0.003	0.361	>10
132	<0.000508	0.008	0.26
133	0.012	0.806	1.14
134	0.001	0.093	0.299
135	0.01	8.44	>10
136	0.006	0.178	1.169
137	0.072	0.068	1.279
138	0.006	2.792	—
139	0.067	3.54	—
140	0.027	0.331	1.803
141	0.032	2.289	5.17
142	0.047	0.932	>6.59
143	0.041	0.687	0.841
144	0.073	0.105	0.139
145	0.061	>10	—
146	0.236	—	—
147	0.033	>10	6.24
148	0.054	>10	>10
149	—	0.695	—
150	—	4.203	—

Tabla 8: Resultados del Ensayo

Compuesto No.	Antagonista THP-1 TLR8 Ensayo TR-FRET IC₅₀ (μM)
11	8.23
12	>10
14	>10

Se entiende que los ejemplos y formas de realización descritos en este documento son únicamente para propósitos ilustrativos y que diversas modificaciones o cambios a la luz de los mismos se sugerirán a los expertos en la técnica y han de incluirse dentro del espíritu y ámbito de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

