COMPUESTOS NOVEDOSOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS INFLAMATORIOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que pueden ser útiles en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas de cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23. En particular, el compuesto de la invención inhibe JAK, una familia de tirosina cinasas, y más particularmente TYK2. La presente invención también proporciona métodos para la producción del compuesto de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención, métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas de cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23

mediante la administración del compuesto de la invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las cinasas Janus (JAK, por sus siglas en inglés) son tirosina cinasas citoplásmicas que transducen la señalización de citoquinas de receptores de membrana a factores de transcripción STAT. Se describen cuatro miembros de la familia JAK, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Tras la unión de la citoquina a su receptor, los miembros de la familia JAK se auto- y/o transfosforilan entre sí, seguido de la fosforilación de STAT que luego migran al núcleo para modular la transcripción. La transducción de señales intracelulares JAK-STAT sirve a los interferones, a la mayoría de las interleucinas, así como a una variedad de citoquinas y factores endocrinos tales como EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF y PRL. (Vainchenker *et al.*, 2008).

La combinación de modelos genéticos y la investigación de inhibidor de JAK de molécula pequeña reveló el potencial terapéutico de los inhibidores de JAK (JAKinibs) (Babon *et al.*, 2014). La última década ha visto el desarrollo de JAKinibs con varios grados de perfiles de selectividad frente a los miembros de la familia JAK. En particular, mientras que el direccionamiento de múltiples JAK puede no ser perjudicial (Broekman *et al.*, 2011), el desarrollo de JAKinibs selectivos sería muy deseable para desarrollar un curso de tratamiento adaptado a las necesidades del paciente

a pesar del desafío que representa (Fabian *et al.*, 2005). Por ejemplo, mientras que la inhibición de JAK2 ha demostrado ser útil en el tratamiento de la policitemia y la mielofibrosis, se observaron efectos indeseables asociados con la inhibición de JAK2 (O'Shea y Plenge, 2012), lo que hace que los compuestos con componentes de inhibición de JAK2 no sean adecuados para el tratamiento de las enfermedades no mediadas por JAK2.

Usando ratones genéticamente deficientes de TYK2, se ha demostrado que IL-6, IL-10, IL-11, IL 12, IL-13, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL- 27, IL-28, IL-29, IL-31, IL-35 y/o la señalización de interferones tipo 1 dependen de TYK2 (Schwartz *et al.*, 2016). Sin embargo, recientemente se ha demostrado que mientras JAK1 es un impulsor clave en la señalización de IFNα, IL6, IL10 e IL22, TYK2 está involucrado en los interferones de tipo I (incluyendo IFNα, INFβ), la señalización de IL23 e IL12 (Gillooly *et al.*, 2016; Sohn *et al.*, 2013). Dado que la actividad de IL12 e IL23 es particularmente mayor en pacientes con enfermedades autoinmunes (O'Shea y Plenge, 2012) tales como la psoriasis y/o trastornos inflamatorios del intestino, la inhibición selectiva de TYK2 puede ser particularmente ventajosa en el tratamiento de estas enfermedades, mientras que se evita la señalización de eritropoyetina (EPO, por sus siglas en inglés) y trombopoyetina (TPO, por sus siglas en inglés)

dependiente de JAK2 (Neubauer *et al.*, 1998; Parganas *et al.*, 1998).

Además, la TYK2 se ha reportado como un objetivo para múltiples trastornos autoinmunes, lo que proporciona protección contra enfermedades inflamatorias así como diabetes tipo 2 con un impacto limitado en el sistema inmunológico. (Dendrou *et al.*, 2016).

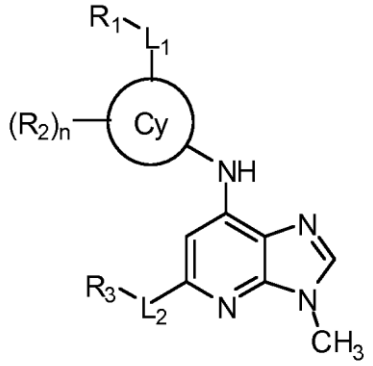
Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de nuevos compuestos que inhiban de manera eficaz y selectiva las enzimas JAK, en particular TYK2, permitiendo así el diseño de tratamientos específicos y dosis adaptadas a la patología.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos útiles en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago, y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23. En particular, el compuesto de la invención inhibe JAK, una familia de tirosina cinasas, y más particularmente TYK2. La presente invención también proporciona métodos para la producción del compuesto de la invención, composiciones

farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención, métodos para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23 mediante la administración del compuesto de la invención.

Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, los compuestos de la invención se proporcionan con una Fórmula (I):



I

en donde

Cy es fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos de N;

L_1 es un enlace simple, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, $-S(O)_2-$, $-NR^{6a}-$, $-C(=O)NR^{6b}-$, $-S(O)_2NR^{6c}-$, o $C(=O)NR^{6d}S(O)_2-$;

R^1 es:

- H,
- alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente
  - o OH,
  - o halo,
  - o alcoxi C_{1-4},
  - o $-NR^{7a}R^{7b}$,
  - o $-C(=O)OH-$,
  - o $-C(=O)NR^{7c}R^{7d}$,
  - o $-C(=O)O$alquilo C_{1-4}, o
  - o heterocicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O;
- cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más OH, alcoxi C_{1-4}, o
- heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4-9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente;

cada R^{11} es independientemente:

- OH,
- CN,

- halo,
- oxo,
- $-NR^{8a}R^{8b}$,
- cicloalquilo C_{3-7},
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, OH, alcoxi C_{1-4}, $-NR^{9a}R^{9b}$,
- alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con un alcoxi C_{1-4},
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O,
- $-C(=O)O$alquilo C_{1-4}, o
- $-NR^{8c}C(=O)O$alquilo C_{1-4};

R^2 es

- halo,
- CN, o
- alquilo C_{1-4};

el subíndice n es 0, o 1;

L_2 es O, o $-NR^4-$,

R^3 es

- alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de
  - o halo, o
  - o cicloalquilo C_{3-7},
- Fenilo sustituido con un grupo R^{5a} y uno o dos grupos R^{5b}

seleccionados independientemente,

- heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de N, sustituido con un grupo R^{5a} y uno o dos grupos R^{5b} seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4–10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}, o
- cicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4–10 miembros, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b};

R^4 es

- H,
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de OH o alcoxi C_{1-4}, o
- cicloalquilo C_{3-7};

R^{5a} es –CN, $-SO_2$–alquilo C_{1-4}, o $-CF_3$;

cada R^{5b} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7};

cada R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de

- H, y
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno $-NR^{10a}R^{10b}$; y

cada R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{7c}, R^{7d}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, y

R^{10b} se selecciona independientemente de H, y alquilo C_{1-4}.

En un aspecto particular, los compuestos de la invención se proporcionan para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23.

Además, también se ha demostrado inesperadamente que los compuestos de la invención exhiben una selectividad mejorada hacia TYK2 frente a otros miembros de la familia JAK, lo que puede ser ventajoso en el tratamiento de enfermedades asociadas con IFNα, IL12 y/o IL23, particularmente enfermedades autoinmunes tales como la psoriasis y/o trastornos inflamatorios del intestino.

Además, los compuestos de la invención y su selectividad de TYK2 pueden ser ventajosos para el diseño de tratamientos específicos para el paciente y las dosis adaptadas para el paciente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico. En un aspecto particular, la

composición farmacéutica puede comprender adicionalmente ingredientes terapéuticamente activos adicionales adecuados para uso en combinación con los compuestos de la invención. En un aspecto más particular, el ingrediente terapéuticamente activo adicional es un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23.

Además, los compuestos de la invención, útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento descritos en el presente documento, son farmacéuticamente aceptables como se preparan y se usan.

En un aspecto adicional de la invención, esta invención proporciona un método para tratar a un mamífero, en particular a seres humanos, con una afección seleccionada entre las enumeradas en el presente documento, y particularmente enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago,

malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23, método que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición o compuestos farmacéuticos de la invención como se describe en el presente documento.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, y un portador, excipiente o diluyente farmacéutico adecuado para el uso en la medicina. En un aspecto particular, la composición farmacéutica es para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23.

En aspectos adicionales, esta invención proporciona métodos para sintetizar los compuestos de la invención, con protocolos sintéticos representativos y vías descritas más adelante en este documento.

Otros objetivos y ventajas serán evidentes para los expertos en la materia a partir de una consideración de la descripción detallada que sigue.

Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden metabolizar para producir metabolitos biológicamente activos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIGURA 1 muestra el efecto de un compuesto de ensayo de la invención en el día 1-5 en el modelo de hiperplasia epidérmica de tipo psoriático murino, frente al vehículo (diamantes rellenos) y el grupo de control (cuadrados rellenos), cuando se dosificó q.d. a 3 mg/kg (cruces), 10 mg/kg (asteriscos) y 30 mg/kg (círculos rellenos).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

DEFINICIONES

Los siguientes términos pretenden tener los significados que se presentan a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance pretendido de la presente invención.

Cuando se describe la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos para usar estos compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. También debe entenderse que cuando se describen en el presente documento cualquiera de las porciones definidas a continuación puede estar sustituida con una variedad de

sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden incluir estas porciones sustituidas dentro de su alcance como se establece a continuación. A menos que se indique lo contrario, el término "sustituido" debe definirse como se establece a continuación. Debe entenderse además que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en este documento.

Los artículos "un" y "uno/a" se pueden usar en este documento para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

"Alquilo" significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos alquilo particulares tienen de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. Los grupos alquilo particulares son metilo ($-CH_3$), etilo ($-CH_2-CH_3$), n-propilo ($-CH_2-CH_2-CH_3$), isopropilo ($-CH(CH_3)_2$), n-butilo ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), terc-butilo ($-CH_2-C(CH_3)_3$), sec-butilo ($-CH_2-CH(CH_3)_2$), n-pentilo ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), n-hexilo ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$), y 1,2-dimetilbutilo ($-CHCH_3)-C(CH_3)H_2-CH_2-CH_3$). Los grupos alquilo particulares tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

"Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo oleofínicamente (insaturados) monovalentes con el número de átomos de carbono especificado. El alquenilo particular tiene de 2 a 8 átomos de carbono, y más particularmente, de 2 a 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen por lo menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Los grupos alquenilo particulares incluyen etenilo (–CH = CH_2), n–propenilo (CH_2CH = CH_2), isopropenilo (–C(CH_3)=CH_2) y similares.

"Alquileno" se refiere a grupos radicales alqueno divalentes que tienen el número de átomos de carbono especificado, en particular que tienen 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente 1 a 4 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como metileno (–CH_2–), etileno (CH_2–CH_2–), o –CH (CH_3)– y similares.

"Alquinileno" se refiere a grupos radicales alquino divalentes que tienen el número de átomos de carbono y el número de enlaces triples especificados, en particular de 2 a 6 átomos de carbono y más particularmente de 2 a 4 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término se ejemplifica mediante grupos tales como –C≡C–, -CH_2–C≡C–, y –C(CH_3)H–C≡CH–.

"Alcoxi" se refiere al grupo O–alquilo, donde el grupo alquilo tiene el número de átomos de carbono

especificado. En particular, el término se refiere al grupo -O-alquilo C_{1-6}. Los grupos alcoxi particulares son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi. Los grupos alcoxi particulares son alcoxi inferior, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi particulares adicionales tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

"Arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático precursor. En particular, arilo se refiere a una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico fusionado, con el número de átomos del anillo especificado. Específicamente, el término incluye grupos que incluyen de 6 a 10 miembros de anillo. Los grupos arilo particulares incluyen fenilo y naftilo.

"Cicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo de hidrocarbilo no aromático, monocíclico, policíclico fusionado, policíclico puenteado o espirocíclico, con el número de átomos del anillo especificado. Un cicloalquilo puede tener de 3 a 12 átomos de carbono, en particular de 3 a 10, y más particularmente de 3 a 7 átomos de carbono. Estos grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo único tales como ciclopropilo, ciclobutilo,

ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

"Ciano" se refiere al radical –CN.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Los grupos halo particulares son flúor o cloro.

"Hetero" cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo se han reemplazado por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Se puede aplicar hetero a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente, tales como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo, y similares que tienen de 1 a 4, y particularmente de 1 a 3 heteroátomos, más típicamente 1 o 2 heteroátomos, por ejemplo, un solo heteroátomo.

"Heteroarilo" significa una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico fusionado, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y el número de átomos del anillo especificado. En particular, la estructura de anillo aromático puede tener de 5 a 9 miembros de anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco o seis miembros o una estructura bicíclica fusionada formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados o, a modo de ejemplo adicional, dos

anillos de cinco miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados típicamente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más generalmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una modalidad, el anillo de heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarílicos pueden ser básicos como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos, como en el caso de un nitrógeno de indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluyen cualquiera de los sustituyentes del grupo amino del anillo, será inferior a cinco.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, los grupos pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de seis miembros incluyen pero no se limitan a piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

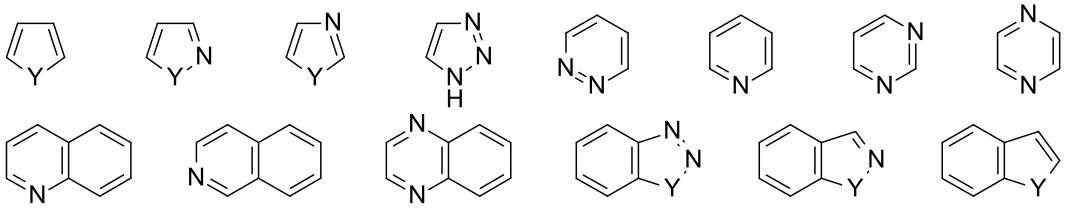
Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de cinco miembros

fusionado con otro anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, imidazotiazolilo e imidazoimidazolilo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado con un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, los grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, isobenzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, purinilo (por ejemplo adenina, guanina), indazolilo, pirazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, pero no se limitan a, grupos quinolinilo, isoquinolinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los grupos heteroarilo particulares son aquellos derivados de tiofenilo, pirrolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, piridinilo, quinolinilo, imidazolilo, oxazolilo y pirazinilo.

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:

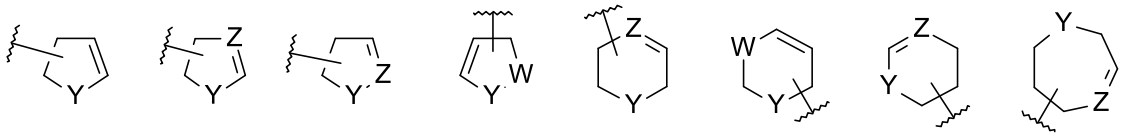


en donde cada Y se selecciona de >C=O, NH, O y S.

"Heterocicloalquilo" significa una estructura de anillo totalmente saturada no aromática, monocíclica, policíclica fusionada, espirocíclica o policíclica puenteada, que incluye uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S y el número de átomos del anillo especificado. La estructura de anillo de heterocicloalquilo puede tener de 4 a 12 miembros de anillo, en particular de 4 a 10 miembros de anillo y más particularmente de 4 a 7 miembros de anillo. Cada anillo puede contener hasta cuatro heteroátomos seleccionados típicamente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente, el anillo de heterocicloalquilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más generalmente hasta 2, por ejemplo un solo heteroátomo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), tetrahidrofuranilo (por ejemplo 1-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrofuranilo y 3-tetrahidrofuranilo), tetrahidrotiofenilo (por ejemplo 1-tetrahidrotiofenilo, 2-

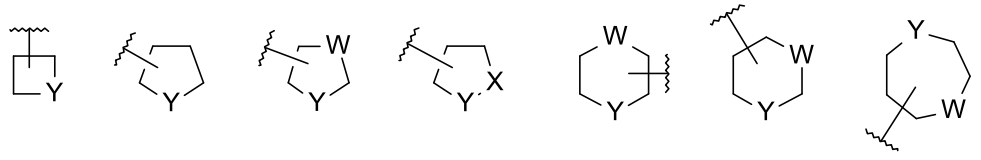
tetrahidrotiofenilo y 3-tetrahidrotiofenilo), piperidinilo (por ejemplo 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo 4-tetrahidropiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo 4-tetrahidrotiopiranilo), morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, o piperazinilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquenilo" significa un "heterocicloalquilo", que comprende al menos un enlace doble. Los ejemplos particulares de grupos heterocicloalquenilo se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada W se selecciona de CH_2, NH, O y S; cada Y se selecciona de NH, O, C(=O), SO_2, y S; y cada Z se selecciona de N y CH.

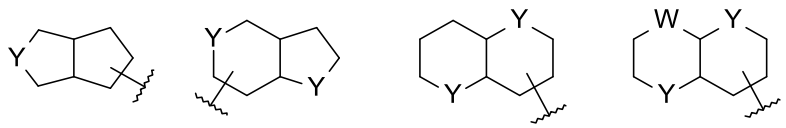
Los ejemplos particulares de anillos monocíclicos se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada W e Y se selecciona independientemente de $-CH_2-$, –NH–, –O– y –S–.

Los ejemplos particulares de anillos bicíclicos

fusionados se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



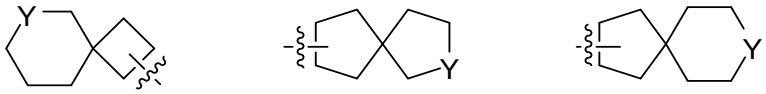
en donde cada W e Y se selecciona independientemente de $-CH_2-$, –NH–, –O– y –S–.

Los ejemplos particulares de anillos bicíclicos puenteados se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada W e Y se selecciona independientemente de $-CH_2-$, –NH–, –O– y –S– y cada Z se selecciona de N y CH.

Los ejemplos particulares de anillos espirocíclicos se muestran en los siguientes ejemplos ilustrativos:



en donde cada Y se selecciona de $–CH_2–$, –NH–, –O– y –S–.

“Hidroxilo” se refiere al radical –OH.

“Oxo” se refiere al radical =O.

“Sustituido” se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con el mismo sustituyente o sustituyentes diferentes.

"Sulfo" o "ácido sulfónico" se refiere a un radical tal como $-SO_3H$.

"Tiol" se refiere al grupo -SH.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido con uno o más" se refiere a uno a cuatro sustituyentes. En una modalidad se refiere a uno a tres sustituyentes. En modalidades adicionales se refiere a uno o dos sustituyentes. En incluso una modalidad adicional, se refiere a un sustituyente.

"Tioalcoxi" se refiere al grupo -S-alquilo donde el grupo alquilo tiene el número de átomos de carbono especificado. En particular, el término se refiere al grupo -S-alquilo C_{1-6}. Los grupos tioalcoxi particulares son tiometoxi, tioetoxi, n-tiopropoxi, isotiopropoxi, n-tiobutoxi, terc-tiobutoxi, sec-tiobutoxi, n-tiopentoxi, n-tiohexoxi y 1,2-dimetiltiobutoxi. Los grupos tioalcoxi particulares son tioalcoxi inferior, es decir, con entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi particulares adicionales tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.

Un experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que el número máximo de heteroátomos en un anillo heterocíclico estable químicamente factible, ya sea aromático o no aromático, está determinado por el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos. En general, un anillo heterocíclico puede tener de uno a cuatro

heteroátomos siempre que el anillo heteroaromático sea químicamente factible y estable.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los *Estados Unidos de América*, o que se encuentra listado en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para el uso en animales, y más particularmente, en los seres humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. En particular, estas sales no tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos orgánicos o inorgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, estas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido

etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor ya sea se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. El término “catión farmacéuticamente aceptable” se refiere a un contraión catiónico aceptable de un grupo funcional ácido. Estos cationes están ejemplificados por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto de la invención.

Los "profármacos" se refieren a compuestos, que incluyen derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles y se convierten por solvólisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Estos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.

"Solvato" se refiere a las formas del compuesto que están asociadas con un solvente, usualmente por una reacción de solvólisis. Esta asociación física incluye el enlace de hidrógeno. Los solventes convencionales incluyen agua, EtOH, ácido acético y similares. Los compuestos de la invención se pueden preparar, por ejemplo en forma cristalina y pueden ser solvatados o hidratados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, e incluyen además tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato se podrá aislar, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvente se incorporen en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

"Sujeto" incluye a los seres humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en este documento.

"Cantidad efectiva" significa la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar este tratamiento para la enfermedad. La "cantidad efectiva" puede variar según el compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del sujeto a tratar.

"Prevenir" o "prevención" se refieren a una reducción en el riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno (es decir, causar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que pueda estar expuesto a un agente causante de enfermedad, o predispuesto a la enfermedad antes del inicio de la enfermedad.

El término "profilaxis" se relaciona con "prevención" y se refiere a una medida o procedimiento cuyo propósito es prevenir, en lugar de tratar o curar una enfermedad. Los ejemplos no limitantes de medidas profilácticas pueden incluir la administración de vacunas; la administración de heparina de bajo peso molecular a pacientes hospitalizados con riesgo de trombosis debido, por ejemplo, a la inmovilización; y la administración de un agente contra la malaria, tal como la cloroquina, antes de una visita a una

región geográfica donde la malaria es endémica o el riesgo de contraerla es alto.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una modalidad, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener la enfermedad o reducir la manifestación, el alcance o la gravedad de al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En incluso otra modalidad, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En una modalidad adicional, "tratar" o "tratamiento" se refiere a ralentizar la progresión de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad(es) alérgica(s)" se refiere al grupo de afecciones caracterizadas por un trastorno de hipersensibilidad del sistema inmunitario que incluye enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma, rinitis), sinusitis, eccema y urticaria, así como alergias alimentarias o alergias al veneno de insectos.

Como se usa en el presente documento, el término "asma" como se usa en el presente documento se refiere a

cualquier trastorno de los pulmones caracterizado por variaciones en el flujo de gas pulmonar asociado con la constricción de las vías aéreas de cualquier causa (intrínseca, extrínseca o ambas; alérgica o no alérgica). El término asma se puede usar con uno o más adjetivos para indicar la causa.

Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad(es) inflamatoria(s)" se refiere al grupo de afecciones que incluyen, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad alérgica de las vías respiratorias (por ejemplo, asma, rinitis) enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades inflamatorias del hígado (por ejemplo, colangitis biliar primaria (PBC, por sus siglas en inglés) y/o colangitis esclerosante primaria (PSC, por sus siglas en inglés)), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), estados de enfermedad impulsados por endotoxinas (por ejemplo, complicaciones después de la cirugía de derivación vascular o estados de endotoxinas crónicas que contribuyen a por ejemplo, la insuficiencia cardíaca crónica), y enfermedades relacionadas que involucran cartílago, tal como aquel de las articulaciones. En particular, el término se refiere a artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad alérgica de

las vías respiratorias (por ejemplo, asma), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino. Más particularmente, el término se refiere a artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), colangitis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC) y enfermedades inflamatorias del intestino. Más particularmente, el término se refiere a la artritis reumatoide, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades inflamatorias del intestino.

Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad(es) metabólica(s)" se refiere al grupo de afecciones que involucran la capacidad del cuerpo para procesar ciertos nutrientes y vitaminas. Los trastornos metabólicos incluyen fenilcetonuria (PKU), diabetes tipo II, hiperlipidemia, gota y raquitismo. Un ejemplo particular de trastornos metabólicos es la diabetes tipo II y/o la obesidad.

Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad(es) autoinflamatoria(s)" se refiere al grupo de enfermedades que incluyen Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), Fiebre Mediterránea Familiar (FMF, por sus siglas en inglés) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS, por sus siglas en inglés), Behçets,

artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (SJIA, por sus siglas en inglés) o enfermedad de Still.

Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad(es) autoinmune(s)" se refiere al grupo de enfermedades que incluyen enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, que incluye afecciones tales como EPOC, asma (por ejemplo, asma intrínseca, asma extrínseca, asma por polvo, asma infantil) asma particularmente crónica o inveterada (por ejemplo, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias), bronquitis, que incluye asma bronquial, lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés), lupus eritematoso cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad del ojo seco, diabetes mellitus tipo I y complicaciones asociadas con la misma, eccema atópico (dermatitis atópica), tiroiditis (tiroiditis de Hashimoto y autoinmune), dermatitis de contacto y dermatitis eczematosa adicional, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), interferonopatía, aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. En particular, el término se refiere a la EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, interferonopatía y enfermedad inflamatoria intestinal.

Como se usa en este documento, el término "enfermedad(es) proliferativa(s)" se refiere a afecciones

tales como cáncer (por ejemplo, leiomiosarcoma uterino o cáncer de próstata), trastornos mieloproliferativos (por ejemplo, policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis), leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y crónica), mieloma múltiple, psoriasis, restenosis, esclerodermia o fibrosis. En particular, el término se refiere a cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a un crecimiento maligno o benigno de células en la piel o en órganos del cuerpo, por ejemplo, pero sin limitación, mama, próstata, pulmón, riñón, páncreas, estómago o intestino. Un cáncer tiende a infiltrarse en el tejido adyacente y diseminarse (metastatizar) a órganos distantes, por ejemplo, a los huesos, el hígado, los pulmones o el cerebro. Como se usa en el presente documento, el término cáncer incluye ambos tipos de células tumorales metastásicas (tales como, pero no se limita a, melanoma, linfoma, leucemia, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma y mastocitoma) y tipos de carcinoma tisular (tales como, pero sin limitarse a, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer renal, cáncer gástrico, glioblastoma, cáncer primario de hígado, cáncer de ovario,

cáncer de próstata y leiomiosarcoma uterino). En particular, el término "cáncer" se refiere a leucemia linfoblástica aguda, mieloidleucemia aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico/tumor rabdoide, carcinoma de células basales, cáncer de conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de hueso (osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), glioma del tronco encefálico, tumores cerebrales, tumores cerebrales y de la médula espinal, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, familia de tumores de sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), tumor de células estromales gastrointestinales, tumor de células germinales, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia

mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma de Burkitt, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma, macroglobulinemia de Waldenstrom, meduloblastoma meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer asofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer oral, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de la faringe, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de pituitaria, neoplasia de células de plasma/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales (riñón), retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándula salival, sarcoma, familia de tumores de sarcoma de Ewing, sarcoma, kaposi, síndrome de Sezary, cáncer de piel, cáncer de pulmón

de células pequeñas, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer tiroideo, cáncer uretral, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom y tumor de Wilms.

Como se usa en el presente documento, el término "leucemia" se refiere a enfermedades neoplásicas de la sangre y los órganos que forman la sangre. Estas enfermedades pueden causar disfunción de la médula ósea y del sistema inmunológico, lo que hace que el hospedero sea altamente susceptible a infecciones y sangrado. En particular, el término leucemia se refiere a la leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés), y la leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) y leucemia linfoblástica crónica (CLL, por sus siglas en inglés).

Como se usa en el presente documento, el término "rechazo de trasplantes" se refiere al rechazo agudo o crónico de alo o xenoinjertos de células, tejidos u órganos sólidos de, por ejemplo, islotes pancreáticos, células madre, médula ósea, piel, músculo, tejido corneal, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón–pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago, o enfermedades de

injerto contra hospedero.

Como se usa en el presente documento, el término "enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago" incluye afecciones tales como osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis gotosa, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, algodistrofia, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, formas endémicas de artritis como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; degeneración resultante de fibromialgia, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y espondilitis anquilosante. En una modalidad particular, el término se refiere a espondilitis anquilosante.

Como se usa en el presente documento, el término "malformación(es) congénita(s) de cartílago" incluye afecciones tales como condrólisis hereditaria, condrodisplasias y pseudocondrodisplasias, en particular, pero sin limitación, microtia, anotia, condrodisplasia metafisaria y trastornos relacionados.

Como se usa en el presente documento, el término 'enfermedad(es) asociada(s) con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23 incluye afecciones tales como lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis por lupus, dermatomiositis,

síndrome de Sjogren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, trisomía 21 y/o enfermedad de Crohn.

"Compuesto(s) de la invención", y expresiones equivalentes, pretenden abarcar los compuestos de la Fórmula(s) como se describe en el presente documento, expresión que incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo, hidratos, y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables donde el contexto lo permita. De manera similar, la referencia a los productos intermediarios, sean o no reclamados por sí mismos, pretende abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

Cuando se hace referencia a los intervalos en el presente documento, por ejemplo, pero sin limitación, alquilo C_{1-8}, la cita de un intervalo debe considerarse una representación de cada miembro de este intervalo.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en sus formas ácidas como derivadas de ácidos, pero en la forma sensible a los ácidos a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en el organismo de los mamíferos (Bundgard, H, 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido precursor con un alcohol adecuado, o

amidas preparadas por reacción del compuesto ácido precursor con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mixtos. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos pendientes en los compuestos de esta invención son profármacos particularmente útiles. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres de (aciloxi)alquilo o ésteres de ((alcoxicarbonil)oxi)alquilo. Particularmente, estos profármacos son el alquilo C_{1-8}, el alquenilo C_{2-8}, el arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, y los ésteres de (aril C_{6-10})-(alquilo C_{1-4}) de los compuestos de la invención.

La presente descripción incluye todas las formas isotópicas de los compuestos de la invención proporcionados en el presente documento, ya sea en una forma (i) en la que todos los átomos de un número atómico dado tienen un número de masa (o una mezcla de números de masa) que predomina en la naturaleza (referida en el presente documento como la "forma isotópica natural") o (ii) en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número de masa diferente del número de masa de los átomos que predomina en la naturaleza (referida en el presente documento como una "forma isotópica variante no natural"). Se entiende que un átomo puede existir naturalmente como una mezcla de números de masa. El término

"forma isotópica variante no natural" también incluye modalidades en las que la proporción de un átomo de un número atómico dado que tiene un número de masa encontrado con menor frecuencia en la naturaleza (referido en el presente documento como un "isótopo poco común") se ha incrementado con relación a la que ocurre naturalmente por ejemplo al nivel de >20%, >50%, >75%, >90%, >95% o >99% en número de los átomos de ese número atómico (la última modalidad se denomina una "forma variante enriquecida isotópicamente"). El término "forma isotópica variante no natural" también incluye modalidades en las que la proporción de un isótopo poco común se ha reducido en relación con la que ocurre naturalmente. Las formas isotópicas pueden incluir formas radiactivas (es decir, incorporan radioisótopos) y formas no radiactivas. Las formas radiactivas serán típicamente formas variantes enriquecidas isotópicamente.

Una forma isotópica variante no natural de un compuesto puede contener de esta manera uno o más isótopos artificiales o poco comunes, tales como deuterio (^{2}H o D), carbono-11 (^{11}C), carbono-13 (^{13}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno-17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), fósforo-32 (^{32}P), azufre-35 (^{35}S), cloro-36 (^{36}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), flúor-18 (^{18}F) yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I) en uno o más átomos o puede contener una mayor proporción de estos isótopos en

comparación con la proporción que predomina en la naturaleza en uno o más átomos.

Las formas isotópicas variantes no naturales que comprenden radioisótopos pueden, por ejemplo, usarse para estudios de distribución en tejidos de substratos y/o fármacos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles. Las formas isotópicas variantes no naturales que incorporan deuterio, es decir, ^{2}H o D pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto pueden ser preferibles en algunas circunstancias. Además, pueden prepararse formas isotópicas variantes no naturales que incorporan isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, $^{15}0$ y ^{13}N, y serían útiles en estudios de Topografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación de receptores de substratos.

También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de

sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”.

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan “diastereómeros” y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de la luz polarizada y se designa como dextrogiratorio o levorogiratorio (es decir, como isómeros (+) o (−) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como ya sea un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina “mezcla racémica”.

Los “tautómeros” se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura de compuesto particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. De esta manera, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones π y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, las enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ya sea un ácido o una base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci- y

nitro-de fenilnitrometano, que también se forman por el tratamiento con un ácido o una base.

Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química óptima y la actividad biológica de un compuesto de interés.

Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, estos compuestos pueden producirse como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como mezclas de los mismos.

A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

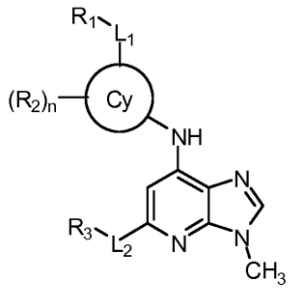
Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden metabolizar para producir metabolitos biológicamente activos.

LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos que pueden ser útiles en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas,

rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23. En particular, el compuesto de la invención inhibe JAK, una familia de tirosina cinasas, y más particularmente TYK2. La presente invención también proporciona métodos para la producción del compuesto de la invención, composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la invención, métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23 mediante la administración del compuesto de la invención.

Por consiguiente, en un primer aspecto de la invención, los compuestos de la invención se proporcionan con una Fórmula (I):



I

en donde

Cy es fenilo, o heteroarilo de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos de N;

L_1 es un enlace simple, –O–, –C(=O)–, –C(=O)O–, $-S(O)_2-$, $-NR^{6a}-$, $-C(=O)NR^{6b}-$, $-S(O)_2NR^{6c}-$, o $C(=O)NR^{6d}S(O)_2-$;

R^1 es:

- H,
- alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente
  - o OH,
  - o halo,
  - o alcoxi C_{1-4},
  - o $-NR^{7a}R^{7b}$,
  - o –C(=O)OH–,
  - o $-C(=O)NR^{7c}R^{7d}$,
  - o –C(=O)Oalquilo C_{1-4}, o
  - o heterocicloalquilo monocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O;
- cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más OH, alcoxi C_{1-4}, o
- heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4–9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; este heterocicloalquilo

está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente;

cada R^{11} es independientemente:

- OH,
- CN,
- halo,
- oxo,
- $-NR^{8a}R^{8b}$,
- cicloalquilo C_{3-7},
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, OH, alcoxi C_{1-4}, $-NR^{9a}R^{9b}$,
- alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con un alcoxi C_{1-4},
- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S, y O,
- $-C(=O)O$alquilo C_{1-4}, o
- $-NR^{8c}C(=O)O$alquilo C_{1-4};

R^2 es

- halo,
- CN, o
- alquilo C_{1-4};

el subíndice n es 0, o 1;

L_2 es O, o $-NR^4-$,

R^3 es

- alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de
  - o halo, o
  - o cicloalquilo C_{3-7},
- Fenilo sustituido con un grupo R^{5a} y uno o dos grupos R^{5b} seleccionados independientemente,
- heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de N, sustituido con un grupo R^{5a} y uno o dos grupos R^{5b} seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4–10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}, o
- cicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4–10 miembros, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b};

R^4 es

- H
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de OH o alcoxi C_{1-4}, o
- cicloalquilo C_{3-7};

R^{5a} es –CN, $-SO_2$–alquilo C_{1-4}, o $-CF_3$;

cada R^{5b} se selecciona independientemente de halo, alquilo

C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7};

cada R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de

- H, y
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-NR^{10a}R^{10b}$; y

cada R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{7c}, R^{7d}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, y R^{10b} se selecciona independientemente de H, y alquilo C_{1-4}.

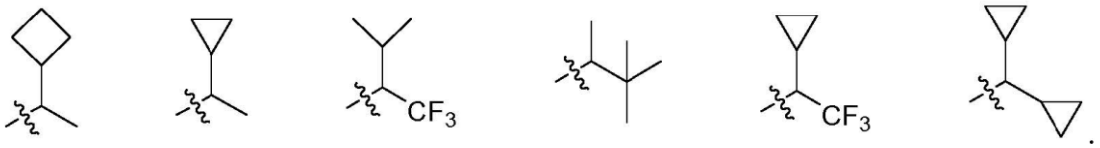
En otra modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde L_2 es $-NR^4$, en donde R^4 es como se ha descrito previamente. En una modalidad particular, R^4 es H. En otra modalidad particular, R^4 es $-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CHOH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OCH_3$, o ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde L_2 es O.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^3 es alquilo C_{1-6}. En una modalidad particular, R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, o $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^3 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, o cicloalquilo C_{3-7}. En una modalidad particular, R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más seleccionado independientemente de halo, o cicloalquilo C_{3-7}.

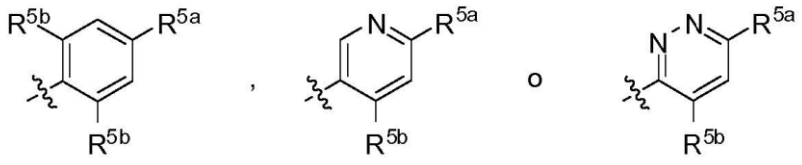
En otra modalidad particular, R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más independientemente F, ciclopropilo o ciclobutilo. En una modalidad más particular, R^3 se selecciona de:



En otra modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^3 es fenilo sustituido con un grupo R^{5a} y uno o dos grupos R^{5b} seleccionados independientemente. En una modalidad particular, R^3 es fenilo sustituido con un grupo R^{5a} y dos grupos R^{5b} seleccionados independientemente.

En otra modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^3 es heteroarilo de 6 miembros sustituido con un grupo R^{5a} y uno o dos grupos R^{5b} seleccionados independientemente. En una modalidad, R^3 es piridinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^{5a} y un grupo R^{5b}.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^3 es



en donde R^{5a} y R^{5b} son como se describe anteriormente.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^3 es como se describió anteriormente, y R^{5a} es –CN, –SO_2–alquilo C_{1-4}, o –CF3. En una modalidad particular, R^{5a} es -CN, –SO_2CH_3, o –CF_3. En una modalidad más particular, R^{5a} es –CN.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^3 es como se describió anteriormente, y cada R^{5b} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7}. En una modalidad particular, cada R^{5b} se selecciona independientemente de F, -CH_3, –CH_2CH_3 y ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^3 es heterocicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4–10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O. En una modalidad particular, R^3 es tetrahidropiranilo u oxa–espiro[3,5]nonano.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^3 es heterocicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4–10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}. En una modalidad particular, R^3 es tetrahidropiranilo u

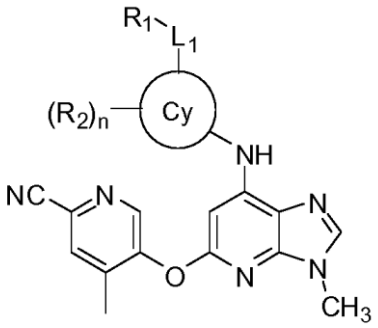
oxa-espiro[3,5]nonano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}. En otra modalidad particular, R^3 es heterocicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4-10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}, en donde R^{5a} es –CN, $-SO_2CH_3$, o $-CF_3$, y R^{5b} se selecciona entre F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^3 es cicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4-10 miembros. En una modalidad particular, R^3 es ciclohexilo o biciclo[1.1.1]pentano.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, en donde R^3 es cicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}. En una modalidad particular, R^3 es ciclohexilo, o biciclo[1.1.1]pentano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}. En otra modalidad particular, R^3 es heterocicloalquilo monocíclico o

fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4–10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}, en donde R^{5a} es $-CN$, $-SO_2CH_3$, o $-CF_3$, y R^{5b} se selecciona entre F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y ciclopropilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula II:



II

en donde R^1, L_1, R^2, Cy y el subíndice n es como se describió anteriormente.

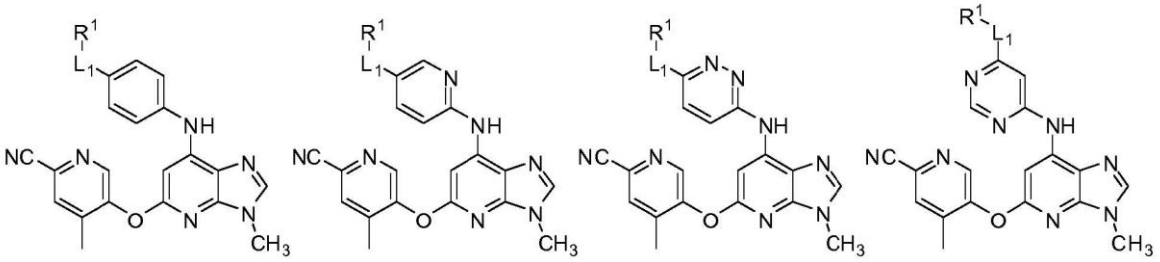
En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, o II, en donde Cy es fenilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, o II, en donde Cy es heteroarilo de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos de nitrógeno. En una modalidad particular, Cy es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo. En una modalidad más particular, Cy es piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo. En una modalidad más particular, Cy es piridazinilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, o II, en donde el subíndice n es 1, y R^2 es como se describió previamente. En una modalidad particular, R^2 es F, CN o $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la Fórmula I, o II, en donde que el subíndice n es 0.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con la fórmula IIIa, IIIb, IIIc o IIId:



IIIa IIIb IIIc o IIId

en donde L_1 y R^1 son como se describieron previamente.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I–IIId, en donde L_1 es un enlace sencillo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I–IIId, en donde L_1 es –O–

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I–IIId, en donde L_1 es –C(=O)–.

En una modalidad, el compuesto de la invención está

de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde L_1 es $-S(O)_2-$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde L_1 es $-NR^{6a}-$, y R^{6a} se selecciona de H, y alquilo C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{6a} se selecciona de H, y $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde L_1 es $-C(=O)NR^{6b}-$, y R^{6b} se selecciona de H, y alquilo C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{6b} se selecciona de H, y $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde L_1 es $-S(O)_2NR^{6c}-$, y R^{6c} se selecciona de H, y alquilo C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{6c} se selecciona de H, y $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde L_1 es $-C(=O)NR^{6d}S(O)_2-$, y R^{6d} se selecciona de H, y alquilo C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{6d} se selecciona de H, y $-CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es H.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es alquilo C_{1-6}. En una modalidad particular, R^1 es $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I–IIId, en donde R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más seleccionados independientemente OH, halo, alcoxi C_{1-4}, $-NR^{7a}R^{7b}$, $-C(=O)OH-$, $-C(=O)NR^{7c}R^{7d}$, $-C(=O)O$alquilo C_{1-4}, o heterocicloalquilo monocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, y en donde cada R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} y R^{7d} son como se describieron previamente. En una modalidad particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,$-CH_2CH_2CH_2CH_3$, o $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más seleccionados independientemente de OH, halo, alcoxi C_{1-4}, $-NR^{7a}R^{7b}$, $-C(=O)OH-$, $-C(=O)NR^{7c}R^{7d}$, $-C(=O)O$alquilo C_{1-4}, heterocicloalquilo monocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, y en donde cada R^{7a}, R^{7b}, R^{7c} y R^{7d} son como se describieron anteriormente. En una modalidad particular, cada R^{7a} y R^{7b} es independientemente H, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-NR^{10a}R^{10b}$, en donde cada R^{10a} y R^{10b} se seleccionan independientemente de H, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$. En una modalidad más particular, cada R^{7a} y R^{7b} es independientemente H, o $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un $-NR^{10a}R^{10b}$, en donde cada R^{10a} y R^{10b} se selecciona independientemente de H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. En otra modalidad particular, cada R^{7c} y R^{7d} es

independientemente H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

En otra modalidad particular, R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más OH, F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-C(=O)OH-$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)O$alquilo C_{1-4}, dioxanilo, morfolinilo. En una modalidad más particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$,$-CH_2CH_2CH_2CH_3$, o $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más OH, F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-C(=O)OH-$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)O$alquilo C_{1-4}, dioxanilo, morfolinilo.

En una modalidad más particular, R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $-CH_2-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2C(CH_3)OH$, $-CH_2-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-CH_2$-morfolinilo, $-CH_2$-dioxanilo, o $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es cicloalquilo C_{3-7}. En una modalidad particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más seleccionados independientemente de OH, o alcoxi C_{1-4}. En una modalidad

particular, R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno, dos o tres seleccionados independientemente de OH, alcoxi C_{1-4}. En una modalidad más particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres seleccionados independientemente de OH, alcoxi C_{1-4}. En otra modalidad más particular, R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno, dos o tres seleccionados independientemente de OH, $-OCH_3$ u $-OCH_2CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O. En una modalidad particular, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, octadeuteriomorfolin-4-ilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, [1,4]oxazepanilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, 1-Oxa-6-aza-espiro[3.3]heptanilo, Octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrolilo, 2-Oxa-6-aza-espiro[3.4]octanilo, 2-Oxa-7-aza-espiro[4.4]nonanilo, 2,6-Diaza-espiro[3.3]heptanilo, o 2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]heptanilo. En una modalidad más particular, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, octadeuteriomorfolin-4-ilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo o dioxanilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I–IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente. En una modalidad particular, R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno, dos o tres grupos R^{11} seleccionados independientemente. En una modalidad más particular, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, octadeuteriomorfolin–4–ilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, [1,4]oxazepanilo, 2–oxa–5–aza–biciclo[2.2.1]heptanilo, 1–oxa–6–aza–espiro[3.3]heptanilo, octahidro–pirrolo[3,4–b]pirrolilo, 2–oxa–6–aza–espiro[3.4]octanilo, 2–oxa–7–aza–espiro[4.4]nonanilo, 2,6–diaza–espiro[3.3]heptanilo, o 2,5–diaza–biciclo[2.2.1]heptanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^{11} seleccionados independientemente. En una modalidad mucho más particular, R^1 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, octadeuteriomorfolin–4–ilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo

o dioxanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^{11} seleccionados independientemente.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, en donde uno o más de los grupos R^{11} es OH.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, en donde uno o más de los grupos R^{11} es -CN.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados

independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, en donde uno o más de los grupos R^{11} es halo. En una modalidad particular, R^{11} es F, o Cl.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I–IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, en donde uno o más de los grupos R^{11} es oxo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I–IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, en donde uno o más de los grupos R^{11} es $-NR^{8a}R^{8b}$, y cada R^{8a} y R^{8b} es como se definió previamente. En una modalidad particular, cada R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, o alquilo C_{1-4}. En una modalidad más particular, cada R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I–IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, en donde uno o más de los grupos R^{11} es cicloalquilo C_{3-7}. En una modalidad particular, R^{11} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I–IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, en donde uno o más de los grupos R^{11} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, OH, alcoxi C_{1-4}, $-NR^{9a}R^{9b}$, en donde cada R^{9a} y R^{9b} es como se definió previamente. En una modalidad particular, R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH_2CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más seleccionado independientemente de halo, OH, alcoxi C_{1-4}, $-NR^{9a}R^{9b}$, en donde

cada R^{9a} y R^{9b} es como se definió previamente. En otra modalidad particular, R^{11} es alquilo C_{1-4}, opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, o $-N(CH_3)_2$. En una modalidad más particular, R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, o $-N(CH_3)_2$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, en donde uno o más de los grupos R^{11} es alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con un alcoxi C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{11} es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH_2CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente. En otra modalidad particular, R^{11} es alcoxi C_{1-4}, opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH_2CH_2CH_3$. En una modalidad más particular, R^{11} es --OCH_3, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH_2CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más

seleccionados independientemente de $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH_2CH_2CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4-9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, en donde uno o más de los grupos R^{11} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O. En una modalidad particular, R^{11} es azetidinilo, oxetanilo, pirolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo o morfolinilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención está de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4-9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, en donde uno o más de los grupos R^{11} es $-C(=O)O$alquilo C_{1-4}. En una modalidad particular, R^{11} es $-C(=O)OCH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención está

de acuerdo con cualquiera de la Fórmula I-IIId, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4-9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente, en donde uno o más de los grupos R^{11} es $-NR^{8c}C(=O)O$alquilo C_{1-4}, en donde R^{8c} es como se definió previamente. En una modalidad particular, R^{11} es $-NHC(=O)OCH_3$, $-NCH_3C(=O)OCH_3$, o $-NHC(=O)OCH_2CH_3$.

En una modalidad, el compuesto de la invención se selecciona de:

4-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-3-etil-5-fluoro-benzonitrilo,

5-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo

4-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-ciclohexanocarbonitrilo,

N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-N5-(3,3-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-3,N5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,

N7-(6-aminopirimidin-4-il)-N5,3-dimetil-N5-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,

(±)-(1R,3R)-3-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-ciclohexanocarbonitrilo,

4-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-3-ciclopropil-5-fluoro-benzonitrilo,

5-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-4-etil-piridin-2-carbonitrilo,

N7-(6-aminopirimidin-4-il)-N5-[(1R)-1-ciclopropiletil]-N5,3-dimetil-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,

N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3,N5-dimetil-N5-((3R,4S)-3-metil-tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,

N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-N5-biciclo[1.1.1]pent-1-il-3,N5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,

N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3,N5-dimetil-N5-(3-metil-tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,

N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-N5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-3,N5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,

N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3,N5-dimetil-N5-(5-oxa-espiro[3.5]non-8-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,

5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-metil-N-(5-metilsulfonil-2-piridil)imidazo[4,5-b]piridin-7-amina,

Etilamida del ácido 6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridazin-3-carboxílico,

6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-N-(2-hidroxi-propil)-

nicotinamida,

(2-hidroxi-propil)-amida del ácido 6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridazin-3-carboxílico,

Etilamida del ácido 5-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridin-2-carboxílico,

2-{4-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-fenil}-N-etil-acetamida,

4-Metil-5-{3-metil-7-[6-(morfolin-4-carbonil)-piridin-3-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo,

Metilamida del ácido 5-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridin-2-carboxílico,

(2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 5-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridin-2-carboxílico,

5-{7-[6-(2-Metoxi-etilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-{7-[6-(3-Metoxi-propilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-{7-[6-(3-Hidroxi-3-metil-butilamino)-pirimidin-4-ilamino]-

3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-{7-[6-(3-Hidroxi-propilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-(7-{6-[([1,4]Dioxan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-{7-[6-(3-Metoxi-ciclobutilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-{7-[6-(3-Metoxi-butilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

4-Metil-5-[3-metil-7-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo,

4-Metil-5-{3-metil-7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo,

5-{7-[6-(3-Dimetilaminometil-azetidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

(±)-4-Metil-5-{3-metil-7-[6-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo,

4-Metil-5-(3-metil-7-{6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamino}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-piridin-2-carbonitrilo,

(±)-5-{7-[6-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piridazin-3-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

4-Metil-5-{3-metil-7-[6-((S)-2-metil-morfolin-4-il)-piridazin-3-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo,

5-{7-[6-(4-Ciano-piperidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

4-Metil-5-[3-metil-7-[[5-(4-propan-2-ilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-(4-Ciclobutilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-(4-Ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-

il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[7-[[5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-(trideuteriometil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

4-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-etil-benzensulfonamida,

N4-[5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]pirimidin-4,6-diamina,

5-[[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

Sal de formiato de 5-[7-[4-(aminometil)anilino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[(5-metilsulfonil-2-piridil)amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-(4-metilsulfonilanilino)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)amino]imidazo[4,5-

b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

4-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-benzamida,

4-metil-5-[3-metil-7-(4-morfolinosulfonilanilino)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-etil-4-metil-piridin-3-carboxamida,

3-metil-N7-(5-metilsulfonil-2-piridil)-N5-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,

4-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-benzamida,

6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-piridin-3-carboxamida,

5-[7-[4-(difluorometilsulfonil)anilino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-(4-ciclopropilsulfonilanilino)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[(1,1-dimetil-3-oxo-isoindolin-5-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[4-(3-metoxipropilsulfonil)anilino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

N4-[5-(1-ciclopropiletoxi)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]pirimidin-4,6-diamina,

6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-

b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-piridazin-3-carboxamida,
6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-piridin-3-carboxamida,
4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,
6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-piridazin-3-carboxamida,
6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N,2-trimetil-piridin-3-carboxamida,
6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-etil-2-metil-piridin-3-carboxamida,
sal de formiato de 5-[7-[[5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,
sal de formiato de 4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,
sal de formiato de 5-[7-[[5-[[2-(dimetilamino)etil-metilamino]metil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,
5-[7-[(5-metoxipiridin-2-il)amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,
4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-

carbonitrilo,
4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)oxipiridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,
4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(oxan-4-il)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,
5-[[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-ciclopropil-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,
5-[7-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)anilino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,
4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(1-metilazetidin-3-il)oxipiridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,
5-[[5-[(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-etil-piridin-2-carboxamida,
N5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-3-metil-N7-(5-metilsulfonil-2-piridil)imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,
N7-(6-aminopirimidin-4-il)-3-metil-N5-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,
N7-(6-aminopirimidin-4-il)-N5-(1-ciclobutiletil)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,
N7-(6-aminopirimidin-4-il)-N5-(diciclopropilmetil)-3-metil-

imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,
5-[7-[[5-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,
N,N-dimetil-6-[[3-metil-5-[[(1R)-2-metil-1-(trifluorometil)propil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]piridin-3-carboxamida,
N7-(6-aminopirimidin-4-il)-3-metil-N5-[(1R)-2-metil-1-(trifluorometil)propil]imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,
6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)piridin-3-carboxamida,
6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-(3-metoxipropil)piridin-3-carboxamida,
6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-(3-hidroxipropil)piridin-3-carboxamida,
5-[7-[[5-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)azetidin-1-carbonil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,
5-[7-[[5-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,
5-[7-[[5-[3-(metoximetil)azetidin-1-carbonil]-2-

piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-[3-(dimetilamino)azetidin-1-carbonil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(morfolin-4-carbonil)piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-(4-morfolinoanilino)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[6-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)azetidin-1-carbonil]piridazin-3-il]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-(3-ciclopropil-3-hidroxi-azetidin-1-carbonil)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(8-oxa-3-azaespiro[4.4]nonano-3-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[6-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[6-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[6-[3-(metoximetil)azetidin-1-carbonil]piridazin-3-il]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-[3-(hidroximetil)azetidin-1-carbonil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-(3-hidroxi-3-metil-azetidin-1-carbonil)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-(3-metoxi-3-metil-azetidin-1-carbonil)-2-

piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

1-[6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]piridin-3-carbonil]azetidin-3-carboxilato de terc-butilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]-heptano-2-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

Éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(6-ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridin-3-carbonil}-piperazin-1-carboxílico,

5-[7-[[5-[(3R)-3-(2-metoxietoxi)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-

il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

Éster terc-butílico del ácido (1-{6-[5-(6-ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridin-3-carbonil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(2-oxa-7-azaespiro[3.4]octano-7-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-[3-[(dimetilamino)metil]azetidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-[3,3-bis(hidroximetil)azetidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

6-[[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)oxi-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-(2-hidroxietil)-N-metilpiridin-3-carboxamida,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(3-propan-2-iloxiazetidin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

6-[[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)oxi-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-[rac-(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]piridin-3-carboxamida,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3-fluoro-4-metoxipirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[6-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(2S)-2-metilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(2R)-2-metilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-

carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[rac-(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[rac-(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

3,5-difluoro-4-[3-metil-7-[[5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxibenzonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

5-{7-[5-((3R,4R)-3-Dimetilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

5-{7-[5-((3S,4S)-3-Hidroxi-4-morfolin-4-il-pirrolidin-1-

carbonil)-piridin-2-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[2-(trifluorometil)morfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-(2-ciclopropilmorfolin-4-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(3R)-3-propan-2-ilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-5-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[5-(3-ciclopropilmorfolin-4-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

4-[6-[[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)oxi-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]piridin-3-carbonil]morfolin-2-carbonitrilo,

4-Metil-5-{3-metil-7-[5-((3aS,6aS)-1-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-5-carbonil)-piridin-2-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo,

4-[6-[[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)oxi-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]piridin-3-carbonil]morfolin-3-

carbonitrilo,

5-[7-[[6-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[6-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[6-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(1,4-oxazepan-4-il)piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[6-[(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[6-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-[6-[[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)oxi-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]piridazin-3-il]morfolin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[(2R)-2-propan-2-ilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

5-[7-[[6-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[rac-(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[(2S)-2-propan-2-ilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(piperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo,

N7-(6-aminopirimidin-4-il)-N5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-

etil)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina,
4-metil-5-[3-metil-7-[(5-piperazin-1-il-2-piridil)amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,
5-[7-[[5-[4-(dimetilamino)-1-piperidil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,
5-[7-[[5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,
5-[7-[[5-[2-metoxietil(metil)amino]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,
5-[7-[[5-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,
5-[7-[[5-(dimetilamino)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,
4-metil-5-[3-metil-7-[[1-(2-morfolinoetil)pirazol-4-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,
5-[[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-(2-hidroxipropil)amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo,
4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-

metil-piperazin-1-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo,
4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(2,2,6,6-tetradeuterio-4-metil-piperazin-1-carbonil)-2-fpiridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo, y
4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(trideuteriometil)piperazin-1-carbonil]-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es 4-etil-5-{3-metil-7-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo.

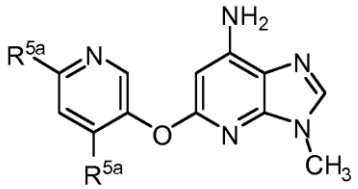
En otra modalidad, el compuesto de la invención no es 4-etil-5-{3-metil-7-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo.

En una modalidad, el compuesto de la invención es 4-metil-5-[3-metil-7-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo.

En otra modalidad, el compuesto de la invención no es 4-metil-5-[3-metil-7-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo.

En una modalidad, la presente invención proporciona

un compuesto para la preparación de los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula A:



A

en donde

R^{5a} es –CN, $-SO_2$alquilo C_{1-4}, o $-CF_3$;

R^{5b} se selecciona de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7}.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto para la preparación de los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula A, en donde R^{5a} es –CN, $-SO_2CH_3$, o $-CF_3$. En una modalidad particular, R^{5a} es –CN.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto para la preparación de los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula A, en donde R^{5b} se selecciona de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7}. En una modalidad particular, R^{5b} es F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o ciclopropilo. En una modalidad más particular, R^{5b} es $-CH_3$.

En una modalidad, la presente invención proporciona un compuesto para la preparación de los compuestos de la invención de acuerdo con la Fórmula A en donde R^{5a} es –CN y R^{5b} es $-CH_3$.

En una modalidad, los compuestos de la invención se proporcionan en una forma isotópica natural.

En una modalidad, los compuestos de la invención se proporcionan en una forma isotópica variante no natural. En una modalidad específica, la forma isotópica variante no natural es una forma en la que se incorpora deuterio (es decir, ^{2}H o D) donde se especifica hidrógeno en la estructura química en uno o más átomos de un compuesto de la invención. En una modalidad, los átomos de los compuestos de la invención están en una forma isotópica que no es radiactiva. En una modalidad, uno o más átomos de los compuestos de la invención están en una forma isotópica que es radiactiva. Adecuadamente los isótopos radiactivos son isótopos estables. Adecuadamente, la forma isotópica variante no natural es una forma farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la invención por el que existe un solo átomo del compuesto en una forma isotópica variante no natural. En otra modalidad, se proporciona un compuesto de la invención por el que dos o más átomos existen en una forma isotópica variante no natural.

Las formas variantes isotópicas no naturales pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante los procesos descritos en el presente documento, por ejemplo

procesos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos para la preparación de formas isotópicas naturales. De este modo, se podrían preparar formas variantes isotópicamente no naturales mediante el uso de reactivos variantes isotópicos (o marcados) apropiados en lugar de los reactivos normales empleados en los Ejemplos.

En una modalidad, un compuesto de la invención no es una variante isotópica.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento está presente como la base libre.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento es una sal farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento es un solvato del compuesto.

En un aspecto, un compuesto de la invención de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en el presente documento es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto.

Mientras que los grupos especificados para cada modalidad se han enumerado en general anteriormente por separado, un compuesto de la invención incluye uno en el que varias o cada modalidad en la Fórmula anterior, así como

otras fórmulas presentadas en el presente documento, se seleccionan de uno o más miembros o grupos particulares designados respectivamente, para cada variable. Por lo tanto, esta invención pretende incluir todas las combinaciones de estas modalidades dentro de su alcance.

Mientras que los grupos especificados para cada modalidad se han enumerado en general anteriormente por separado, un compuesto de la invención puede ser uno para el cual una o más variables (por ejemplo, grupos R) se seleccionan de una o más modalidades de acuerdo con cualquiera de la(s) Fórmula(s) enumerada(s) anteriormente. Por lo tanto, la presente invención pretende incluir todas las combinaciones de variables de cualquiera de las modalidades dadas a conocer dentro de su alcance.

Alternativamente, la exclusión de una o más de las variables especificadas de un grupo o una modalidad, o combinaciones de las mismas también está contemplada por la presente invención.

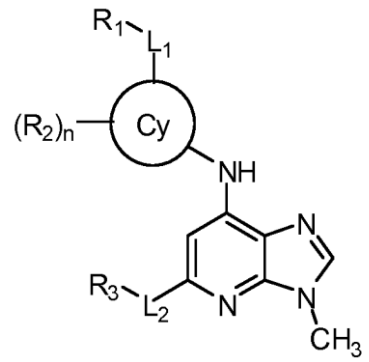
En ciertos aspectos, la presente invención proporciona profármacos y derivados de los compuestos de acuerdo con las fórmulas anteriores. Los profármacos son derivados de los compuestos de la invención, que tienen grupos escindibles metabólicamente y se convierten por solvólisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención, que son farmacéuticamente activos, *in vivo*.

Estos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.

Otros derivados de los compuestos de esta invención tienen actividad tanto en su forma ácida como en su forma de derivado ácido, pero la forma sensible al ácido a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en el organismo de los mamíferos (Bundgard, H, 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción del ácido precursor con un alcohol adecuado, o amidas preparadas por reacción del compuesto ácido precursor con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mixtos. Son profármacos preferidos los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos pendientes en los compuestos de esta invención. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres de (aciloxi)alquilo o ésteres de ((alcoxicarbonil)oxi)alquilo. Son particularmente útiles los alquilo C_1 a C_8, alquenilo C_2-C_8, arilo, arilo C_7-C_{12} sustituido y ésteres de aril-alquilo C_7-C_{12} de los compuestos de la invención.

CLÁUSULAS

1). Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



I

en donde

Cy es fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos de N;

L_1 es un enlace simple, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, $-S(O)_2-$, $-NR^{6a}-$, $-C(=O)NR^{6b}-$, $-S(O)_2NR^{6c}-$, o $C(=O)NR^{6d}S(O)_2-$;

R^1 es:

- H,
- alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente
  - o OH,
  - o halo,
  - o alcoxi C_{1-4},
  - o $-NR^{7a}R^{7b}$,
  - o -C(=O)OH-,
  - o $-C(=O)NR^{7c}R^{7d}$,

o –C(=O)Oalquilo C_{1-4}, o

o heterocicloalquilo monocíclico de 4–8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O;

- cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con uno o más OH, alcoxi C_{1-4}, o
- heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4–9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; este heterocicloalquilo el cual está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente;

cada R^{11} es independientemente:

- OH,
- CN,
- halo,
- oxo,
- $-NR^{8a}R^{8b}$,
- cicloalquilo C_{3-7},
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, OH, alcoxi C_{1-4}, $-NR^{9a}R^{9b}$,
- alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con un alcoxi C_{1-4},
- heterocicloalquilo monocíclico de 4–7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados

independientemente de N, S, y O,

- –C(=O)Oalquilo C_{1-4}, o
- –NR^{8c}C(=O)Oalquilo C_{1-4};

R^2 es

- halo,
- CN, o
- alquilo C_{1-4};

el subíndice n es 0, o 1;

L_2 es O, o –NR^4–,

R^3 es

- alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de
  - o halo, o
  - o cicloalquilo C_{3-7},
- Fenilo sustituido con un grupo R^{5a} y uno o dos grupos R^{5b} seleccionados independientemente,
- heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de N, sustituido con un grupo R^{5a} y uno o dos grupos R^{5b} seleccionados independientemente,
- heterocicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4–10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}, o
- cicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro

bicíclico de 4–10 miembros, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b};

R^4 es

- H
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de OH o alcoxi C_{1-4}, o
- cicloalquilo C_{3-7};

R^{5a} es –CN, $-SO_2$–alquilo C_{1-4}, o $-CF_3$;

cada R^{5b} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7};

cada R^{7a} y R^{7b} se seleccionan independientemente de

- H, y
- alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-NR^{10a}R^{10b}$; y

cada R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{7c}, R^{7d}, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{9a}, R^{9b}, R^{10a}, y R^{10b} se selecciona independientemente de H, y alquilo C_{1-4};

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato o el solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde L_2 es $-NR^4$.

3). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 2, en donde R^4 es H.

4). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 2, en donde R^4 es $-CH_3$,

$-CH_2-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CHOH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OCH_3$, o ciclopropilo.

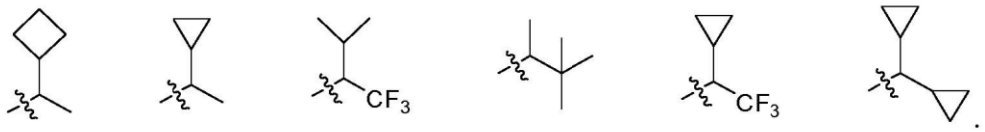
5). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde L_2 es O.

6). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más seleccionado independientemente de halo, o cicloalquilo C_{3-7}.

7). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más seleccionados independientemente de halo, o cicloalquilo C_{3-7}.

8). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más independientemente F, ciclopropilo o ciclobutilo.

9). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^3 se selecciona de:



, , , , , y .

10). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^3 es fenilo

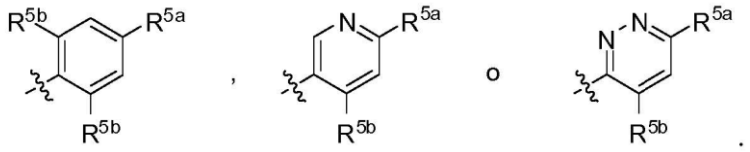
sustituido con un grupo R^{5a} y uno o dos grupos R^{5b} seleccionados independientemente.

11). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^3 es fenilo sustituido con un grupo R^{5a} y dos grupos R^{5b} seleccionados independientemente.

12). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^3 es heteroarilo de 6 miembros sustituido con un grupo R^{5a} y uno o dos grupos R^{5b} seleccionados independientemente.

13). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^3 es piridinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con un grupo R^{5a} y un grupo R^{5b}.

14). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^3 es



15). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–14, en donde R^{5a} es –CN, $-SO_2$–alquilo C_{1-4}, o $-CF_3$.

16). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–14, en donde R^{5a} es –CN, $-SO_2CH_3$, o $-CF_3$.

17). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–14, en donde R^{5a} es –CN.

18). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–17, en donde R^{5b} se selecciona independientemente de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7}.

19). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–17, en donde R^{5b} se selecciona independientemente de F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y ciclopropilo.

20). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^3 es heterocicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4–10 miembros que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}.

21). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde R^3 es tetrahidropiranilo o oxa–espiro[3,5]nonano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}.

22). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1–9, 20 o 21, en donde

R^{5a} es –CN, $-SO_2CH_3$, o $-CF_3$.

23). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con las cláusulas 1–9, 20, 21 o 22, en donde R^{5b} se selecciona de F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y ciclopropilo.

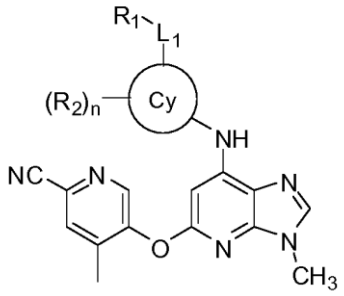
24). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 20, en donde R^3 es un cicloalquilo monocíclico o fusionado, puenteado o espiro bicíclico de 4–10 miembros, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}.

25). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 24, en donde R^3 es ciclohexilo o biciclo[1.1.1]pentano, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de R^{5a} y R^{5b}.

26). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1–9, 24 o 25, en donde R^{5a} es –CN, $-SO_2CH_3$, o $-CF_3$.

27). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1–9, o 24–26, en donde R^{5b} se selecciona de F, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ y ciclopropilo.

28). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la fórmula II:



II

29). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–28, en donde Cy es fenilo.

30). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–28, en donde Cy es heteroarilo de 5–6 miembros que comprende uno, dos o tres átomos de N.

31). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–28, en donde Cy es pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

32). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–28, en donde Cy es piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo.

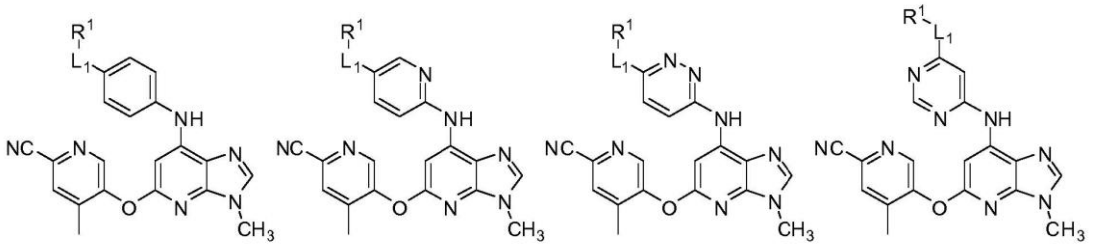
33). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–28, en donde Cy es piridazinilo.

34). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–33, en donde el subíndice n es 1.

35). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-34, en donde R^2 es F, CN o $-CH_3$.

36). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-33, en donde el subíndice n es 0.

37). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto está de acuerdo con la fórmula IIIa, IIIb, IIIc o IIId:



IIIa IIIb IIIc o IIId

.

38). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-37, en donde L_1 es un enlace sencillo.

39). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cláusula de cualquiera de las cláusulas 1-37, en donde L_1 es -O-.

40). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-37, en donde L_1 es -C(=O)-.

41). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-37, en

donde L_1 es $-S(O)_2-$.

42). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-37, en donde L_1 es $-NR^{6a}-$.

43). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 42, en donde R^{6a} es H, o alquilo C_{1-4}.

44). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 42, en donde R^{6a} es H, o $-CH_3$.

45). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-37, en donde L_1 es $-C(=O)NR^{6b}-$.

46). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 45, en donde R^{6b} es H, o alquilo C_{1-4}.

47). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 45, en donde R^{6b} es H, o $-CH_3$.

48). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-37, en donde L_1 es $-S(O)_2NR^{6c}-$.

49). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 48, en donde R^{6c} es H, o alquilo C_{1-4}.

50). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 48, en donde R^{6c} es H, o $-CH_3$.

51). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde L_1 es $-C(=O)NR^{6d}S(O)_2-$.

52). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 51, en donde R^{6d} es H, o alquilo C_{1-4}.

53). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 51, en donde R^{6d} es H, o $-CH_3$.

54). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–53, en donde R^1 es H.

55). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es alquilo C_{1-6}.

56). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 55, en donde R^1 es $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

57). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más OH, halo, alcoxi C_{1-4} $-NR^{7a}R^{7b}$, $-C(=O)OH-$, $-C(=O)NR^{7c}R^{7d}$, $-C(=O)O$alquilo

C_{1-4} seleccionados independientemente o heterocicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O.

58). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 57, en donde R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, o $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más OH, halo, alcoxi C_{1-4}, $-NR^{7a}R^{7b}$, $-C(=O)OH-$, $-C(=O)NR^{7c}R^{7d}$, $-C(=O)O$alquilo C_{1-4} seleccionados independientemente, heterocicloalquilo monocíclico de 4-8 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O.

59). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 57, o 58, en donde R^{7a} es H, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-NR^{10a}R^{10b}$.

60). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 57 o 58, en donde R^{7a} es H.

61). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 59, en donde R^{7a} es $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un $-NR^{10a}R^{10b}$.

62). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 61, en donde cada R^{10a} y R^{10b} se selecciona independientemente de H, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

63). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 57, o 58, en donde R^{7b} es H, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-NR^{10a}R^{10b}$.

64). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 57 o 58, en donde R^{7b} es H.

65). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 63, en donde R^{7b} es $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un $-NR^{10a}R^{10b}$.

66). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 65, en donde cada R^{10a} y R^{10b} se selecciona independientemente de H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.

67). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 57, o 58, en donde R^{7c} es H.

68). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 57, o 58, en donde R^{7c} es $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

69). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 57, o 58, en donde R^{7d} es H.

70). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 57, o 58, en donde R^{7d} es $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

71). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más OH, F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-C(=O)OH-$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)O$alquilo C_{1-4}, dioxanilo o morfolinilo.

72). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, o $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, cada uno de los cuales está sustituido con uno o más OH, F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-C(=O)OH-$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$,$-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)O$alquilo C_{1-4}, dioxanilo o morfolinilo.

73). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es cicloalquilo C_{3-7}.

74). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

75). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno o más OH, o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente.

76). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno, dos o tres OH, o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente.

77). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres OH, o alcoxi C_{1-4} seleccionados independientemente.

78). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es cicloalquilo C_{3-7} sustituido con uno, dos o tres OH, $-OCH_3$ o $-OCH_2CH_3$ seleccionados independientemente.

79). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O.

80). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–37, en donde R^1 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, octadeuteriomorfolin–4–ilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo, [1,4]oxazepanilo, 2–oxa–5–aza–biciclo[2.2.1]heptanilo, 1–oxa–

6-aza-espiro[3.3]heptanilo, octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrolilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3,4]octanilo, 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonanilo, 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo, o 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptanilo.

81). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-37, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4-9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno o más grupos R^{11} seleccionados independientemente.

82). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-37, en donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico o espirobicíclico o puenteado o fusionado bicíclico de 4 a 9 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O; heterocicloalquilo el cual está sustituido con uno, dos o tres grupos R^{11} seleccionados independientemente.

83). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-37, en donde R^1 es azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, octadeuteriomorfolin-4-ilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, dioxanilo,

[1,4]oxazepanilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, 1-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptanilo, octahidro-pirrolo[3,4-b]pirrolilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3,4]octanilo, 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonanilo, 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo, o 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos R^{11} seleccionados independientemente.

84). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es OH.

85). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es CN.

86). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es halo.

87). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es F, o Cl.

88). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82, o 83, en donde R^{11} es oxo.

89). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es $-NR^{8a}R^{8b}$, y cada R^{8a} y R^{8b} es independientemente H, o alquilo C_{1-4}.

90). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es $-NR^{8a}R^{8b}$, y cada R^{8a} y R^{8b} H, CH_3 o $-CH_2CH_3$.

91). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es cicloalquilo C_{3-7}.

92). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

93). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82, o 83, en donde R^{11} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, alcoxi C_{1-4} o $-NR^{9a}R^{9b}$ seleccionados independientemente, en donde cada R^{9a} y R^{9b} es independientemente H, o alquilo C_{1-4}.

94). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-CH_2CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halo, OH, alcoxi C_{1-4}, $-NR^{9a}R^{9b}$ seleccionados independientemente, en donde cada R^{9a} y R^{9b} es independientemente H, o alquilo C_{1-4}.

95). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es alquilo C_{1-4}, opcionalmente sustituido con uno o más F, $-OCH_3$, OCH_2CH_3, $-NH_2$, $-NHCH_3$, o $-N(CH_3)_2$ seleccionados independientemente.

96). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o $-CH_2CH_2CH_3$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más independientemente de F, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, o $-N(CH_3)_2$.

97). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido

con un alcoxi C_{1-4}.

98). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, u $-OCH_2CH_2CH_3$, opcionalmente sustituido con un alcoxi C_{1-4}.

99). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82, o 83, en donde R^{11} es alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con un $-OCH_3$, OCH_2CH_3, o $-OCH_2CH_2CH_3$.

100). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, o $-OCH_2CH_2CH_3$, opcionalmente sustituido con un $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ u $-OCH_2CH_2CH_3$.

101). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es $-OCH_3$, o $-OCH_2CH_2OCH_3$.

102). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, S y O.

103). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es azetidinilo, oxetanilo, pirolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo o morfolinilo.

104). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es $-C(=O)O$alquilo C_{1-4}.

105). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es $-C(=O)OCH_3$.

106). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81,

82 o 83, en donde R^{11} es $-NR^{8c}C(=O)$Oalquilo C_{1-4}.

107). El compuesto, de acuerdo con la cláusula 81, 82 o 83, en donde R^{11} es $-NHC(=O)OCH_3$, $-NCH_3C(=O)OCH_3$, o $-NHC(=O)OCH_2CH_3$.

108). Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–107.

109). La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 108 que comprende un agente terapéutico adicional.

110). El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–107, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 108–109, para el uso en la medicina.

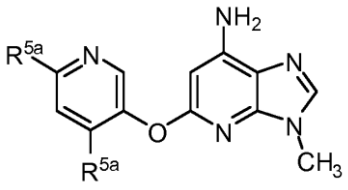
111). Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–107, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 108–109, para el uso en el tratamiento, o profilaxis de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12

y/o IL23.

112). El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1–107, o la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 108–109, se administra en combinación con un agente terapéutico adicional.

113). La composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 109, o el método de acuerdo con la cláusula 112, en donde el agente terapéutico adicional es un agente para el tratamiento, o profilaxis de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23.

114). El compuesto para la preparación del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la cláusula 1, en donde el compuesto para la preparación está de acuerdo con la Fórmula A:



A

en donde

R^{5a} es –CN, $–SO_2$ alquilo C_{1-4}, o $–CF_3$;

R^{5b} se selecciona de halo, alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-7}.

115). El compuesto para la preparación de acuerdo con la cláusula 114, en donde R^{5a} es –CN, $–SO_2CH_3$, o $–CF_3$.

116). El compuesto para la preparación de acuerdo con la cláusula 114, en donde R^{5a} es –CN.

117). El compuesto para la preparación de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 114–116, en donde R^{5b} es F, $-CH_3$, $–CH_2CH_3$, o ciclopropilo.

118). El compuesto para la preparación de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 114–116, en donde R^{5b} es $–CH_3$.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Formulación I – Comprimidos

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se puede agregar una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se puede formar en comprimidos de 240–270 mg (80–90 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por comprimido) en una prensa de comprimidos.

Formulación 2 – Cápsulas

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I se puede mezclar como un polvo seco con un

diluyente de almidón en una relación en peso aproximada de 1:1. La mezcla se puede verter en cápsulas de 250 mg (125 mg del compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I por cápsula).

Formulación 3 – Líquido

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I (125 mg), se puede mezclar con sacarosa (1.75 g) y goma de xantano (4 mg) y la mezcla resultante se puede mezclar, pasar a través de un tamiz EE. UU. de malla N° 10, y luego mezclar con una solución previamente hecha de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica (11:89, 50 mg) en agua. El benzoato de sodio (10 mg), el sabor y el color se pueden diluir con agua y agregar con agitación. Luego se puede agregar suficiente agua con agitación. Luego, se puede agregar además agua suficiente para producir un volumen total de 5 mL.

Formulación 4 – Comprimidos

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I se puede mezclar como un polvo seco con un aglutinante de gelatina seca en una relación en peso aproximada de 1:2. Se puede agregar una pequeña cantidad de estearato de magnesio como lubricante. La mezcla se puede formar en comprimidos de 450–900 mg (150–300 mg de compuesto activo de la invención de acuerdo con la Fórmula I) en una prensa de comprimidos.

Formulación 5 – Inyección

Un compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I se puede disolver o suspender en un medio acuoso inyectable de solución salina estéril amortiguado hasta una concentración de aproximadamente 5 mg/mL.

Formulación 6 – Tópica

El alcohol estearílico (250 g) y una vaselina blanca (250 g) pueden fundirse a aproximadamente 75°C y luego una mezcla del compuesto A de la invención de acuerdo con la Fórmula I (50 g) metilparabeno (0.25 g), propilparabeno (0.15 g), lauril sulfato de sodio (10 g) y propilenglicol (120 g) disuelto en agua (alrededor de 370 g) se pueden agregar y la mezcla resultante se puede agitar hasta que se congele.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el

deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para el uso en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23.

En un método adicional de aspectos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado por enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y/o enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23, métodos los cuales comprenden la

administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esta afección.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, enfermedades autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades proliferativas, rechazo de trasplantes, enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago, malformaciones congénitas del cartílago y enfermedades asociadas con la hipersecreción del IFNα, IL12 y/o IL23.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas. En una modalidad particular, la enfermedad alérgica es el asma.

En otra modalidad, la presente invención

proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para el uso en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades alérgicas. En una modalidad particular, la enfermedad alérgica es el asma.

En un método adicional de aspectos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado por enfermedades alérgicas, métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esta afección. En una modalidad particular, la enfermedad alérgica es el asma.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades alérgicas. En una modalidad particular, la enfermedad alérgica es el asma.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la medicina. En una modalidad particular, la presente invención

proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En una modalidad particular, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), colangitis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC) y enfermedades inflamatorias del intestino. En una modalidad más particular, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para el uso en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En una modalidad particular, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), colangitis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC) y enfermedades inflamatorias del intestino. En una modalidad más particular, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino.

En un método adicional de aspectos de tratamiento,

esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado por enfermedades inflamatorias, métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esta afección. En una modalidad particular, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), colangitis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC) y enfermedades inflamatorias del intestino. En una modalidad más particular, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades inflamatorias. En una modalidad particular, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), colangitis biliar primaria (PBC), colangitis esclerosante primaria (PSC) y enfermedades inflamatorias del intestino. En una modalidad más particular, la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(EPOC) y enfermedades inflamatorias del intestino.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades metabólicas. En una modalidad particular, la enfermedad metabólica es diabetes tipo II y/u obesidad.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para el uso en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades metabólicas. En una modalidad particular, la enfermedad metabólica es diabetes tipo II y/u obesidad.

En un método adicional de aspectos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado por enfermedades metabólicas, métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esta afección. En una modalidad particular, la enfermedad metabólica es la

diabetes tipo II y/o la obesidad.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades metabólicas. En una modalidad particular, la enfermedad metabólica es la diabetes tipo II y/o la obesidad.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes. En una modalidad particular, la enfermedad autoinmune es EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, interferonopatía y enfermedad inflamatoria intestinal.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para el uso en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes. En una modalidad particular, la enfermedad

autoinmune es EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, interferonopatía y enfermedad inflamatoria intestinal.

En un método adicional de aspectos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero que padece enfermedades autoinmunes, métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esta afección. En una modalidad particular, la enfermedad autoinmune es EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, interferonopatía y enfermedad inflamatoria intestinal.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades autoinmunes. En una modalidad particular, la enfermedad autoinmune es EPOC, asma, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo I, interferonopatía y enfermedad inflamatoria intestinal.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la

medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En una modalidad particular, la enfermedad autoinmune es los Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), Fiebre Familiar Mediterránea (FMF, por sus siglas en inglés) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS, por sus siglas en inglés), Behçets, Artritis Idiopática Juvenil de Inicio Sistémico (SJIA, por sus siglas en inglés) o enfermedad de Still.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para el uso en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En una modalidad particular, la enfermedad autoinmune es los Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS), Fiebre Familiar Mediterránea (FMF) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), Behçets, Artritis Idiopática Juvenil de Inicio Sistémico (SJIA) o enfermedad de Still.

En el método adicional de aspectos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o

tratamiento de un mamífero afectado por enfermedades autoinflamatorias, métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esta afección. En una modalidad particular, la enfermedad autoinmune es los Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS), Fiebre Familiar Mediterránea (FMF) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), Behçets, Artritis Idiopática Juvenil de Inicio Sistémico (SJIA) o enfermedad de Still.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades autoinflamatorias. En una modalidad particular, la enfermedad autoinmune es los Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS), Fiebre Familiar Mediterránea (FMF) y síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), Behçets, Artritis Idiopática Juvenil de Inicio Sistémico (SJIA) o enfermedad de Still.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la

medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades proliferativas. En una modalidad particular, la enfermedad proliferativa es cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para el uso en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades proliferativas. En una modalidad particular, la enfermedad proliferativa es cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

En un método adicional de aspectos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero que padece enfermedades proliferativas, métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esta afección. En una modalidad particular, la enfermedad proliferativa es cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades proliferativas. En una modalidad particular, la enfermedad proliferativa es cáncer, leucemia, mieloma múltiple y psoriasis.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento del rechazo de trasplantes. En una modalidad particular, el rechazo de trasplantes es una enfermedad de injerto frente a hospedero.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para el uso en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento del rechazo de trasplantes. En una modalidad particular, el rechazo de trasplantes es una enfermedad de injerto frente a hospedero.

En un método adicional de aspectos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o

tratamiento de un mamífero afectado por rechazo de trasplantes, métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esta afección. En una modalidad particular, el rechazo de trasplantes es una enfermedad de injerto frente a hospedero.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento del rechazo de trasplantes. En una modalidad particular, el rechazo de trasplantes es una enfermedad de injerto frente a hospedero.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para para el uso en la medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago. En una modalidad particular, la enfermedad que implica el deterioro del recambio de cartílago es espondilitis anquilosante.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para el uso en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades que implican el deterioro del recambio de cartílago. En una modalidad particular, la enfermedad que implica el deterioro del recambio de cartílago es espondilitis anquilosante.

En un método adicional de aspectos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado por una enfermedad que implica el deterioro del recambio de cartílago, métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis de esta afección. En una modalidad particular, la enfermedad que implica el deterioro del recambio de cartílago es espondilitis anquilosante.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de una enfermedad que implica el deterioro del recambio de cartílago. En una modalidad particular, la enfermedad que implica el deterioro del recambio de cartílago

es espondilitis anquilosante.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de malformaciones congénitas del cartílago. En una modalidad particular, las malformaciones congénitas del cartílago se seleccionan de microtia, anotia y/o condrodisplasia metafisaria.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para el uso en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de malformaciones congénitas del cartílago. En una modalidad particular, las malformaciones congénitas del cartílago se seleccionan de microtia, anotia y/o condrodisplasia metafisaria.

En un método adicional de aspectos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado por malformaciones congénitas del cartílago, métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la

invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esta afección. En una modalidad particular, las malformaciones congénitas del cartílago se seleccionan de microtia, anotia y/o condrodisplasia metafisaria.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de malformaciones congénitas del cartílago. En una modalidad particular, las malformaciones congénitas del cartílago se seleccionan de microtia, anotia y/o condrodisplasia metafisaria.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la medicina. En una modalidad particular, la presente invención proporciona compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23. En una modalidad particular, la enfermedad asociada con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23 es lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, psoriasis, artritis

reumatoide, artritis psoriásica, trisomía 21 y/o enfermedad de Crohn.

En otra modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la invención, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención para el uso en la fabricación de un medicamento para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23. En una modalidad particular, la enfermedad asociada con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23 es lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, trisomía 21 y/o enfermedad de Crohn.

En un método adicional de aspectos de tratamiento, esta invención proporciona métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado por enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23, métodos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una o más de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento para el tratamiento o profilaxis de esta afección. En una modalidad particular, la enfermedad asociada con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23 es lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis

psoriásica, trisomía 21 y/o enfermedad de Crohn.

En una modalidad, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico. En una modalidad particular, el otro agente terapéutico es un agente de tratamiento de enfermedades asociadas con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23. En una modalidad particular, la enfermedad asociada con la hipersecreción de IFNα, IL12 y/o IL23 es lupus eritematoso sistémico y cutáneo, nefritis lúpica, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, psoriasis, artritis reumatoide, artritis psoriásica, trisomía 21 y/o enfermedad de Crohn.

Los niveles de dosis de inyección varían desde aproximadamente 0.1 mg/kg/h hasta al menos 10 mg/kg/h, todos desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 120 h, y especialmente desde 24 hasta 96 h. También se puede administrar un bolo de precarga de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más para lograr niveles de estado estable adecuados. No se espera que la dosis máxima total exceda aproximadamente 1 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.

Para la profilaxis y/o el tratamiento de afecciones a largo plazo, tales como afecciones degenerativas, el régimen para el tratamiento se extiende por lo general durante muchos meses o años, de modo que se prefiere la

administración oral por conveniencia y tolerancia del paciente. Con la dosis oral, de una a cuatro (1–4) dosis diarias regulares, especialmente de una a tres (1–3) dosis diarias regulares, generalmente de una a dos (1–2) dosis diarias regulares, y lo más típico de una (1) dosis diaria regular son regímenes representativos. Alternativamente, para fármacos de efecto duradero, con dosis orales, una vez cada dos semanas, una vez a la semana y una vez al día son regímenes representativos. En particular, el régimen de dosificación puede ser cada 1–14 días, más particularmente 1–10 días, incluso más particularmente 1–7 días, y mucho más particularmente 1–3 días.

Mediante el uso de estos patrones de dosificación, cada dosis proporciona de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la invención, con dosis particulares cada una que proporciona de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg y especialmente de aproximadamente 30 a aproximadamente 250 mg.

Las dosis transdérmicas se seleccionan generalmente para proporcionar niveles en sangre similares o más bajos que los que se consiguen usando dosis de inyección.

Cuando se usa para prevenir la aparición de una afección, se administrará un compuesto de la invención a un paciente con riesgo de desarrollar la afección, típicamente con el consejo y bajo la supervisión de un médico, a los

niveles de dosificación descritos anteriormente. Los pacientes con riesgo de desarrollar una afección particular incluyen generalmente aquellos que tienen antecedentes familiares de la afección, o aquellos que se han identificado mediante pruebas genéticas o rastreo que son particularmente susceptibles a desarrollar la afección.

Un compuesto de la invención puede administrarse como el único agente activo o puede administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluido otro compuesto de la invención que demuestre la misma actividad terapéutica o una actividad terapéutica similar y que se considere seguro y eficaz para esta administración combinada. En una modalidad específica, la administración conjunta de dos (o más) agentes permite el uso de dosis significativamente más bajas de cada uno, lo que reduce los efectos secundarios observados.

En una modalidad, un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención se administra como un medicamento. En una modalidad específica, esta composición farmacéutica comprende adicionalmente un ingrediente activo adicional.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad que implica inflamación, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a, agentes

inmunorreguladores, por ejemplo azatioprina, corticosteroides (por ejemplo, prednisolona o dexametasona), ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimus, micofenolato, mofetil, muromonab-CD3 (OKT3, por ejemplo, Orthocolone^{MR}), ATG, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de la artritis (por ejemplo, la artritis reumatoide), los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a, analgésicos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés), esteroides, DMARDS sintéticos (por ejemplo, pero sin limitación, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, auranofina, aurotiomalato de sodio, penicilamina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina, tofacitinib, baricitinib, fostamatinib y ciclosporina) y DMARDS biológicos (por ejemplo, pero sin limitación, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab y abatacept).

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos proliferativos, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: metotrexato, leucovorina, adriamicina, prednisona, bleomicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina, doxorubicina,

tamoxifeno, toremifeno, acetato de megestrol, anastrozol, goserelina, anticuerpo monoclonal anti-HER2 (por ejemplo, Herceptin^{MR}), capecitabina, clorhidrato de raloxifeno, inhibidores de EGFR (por ejemplo, lressa^{MR}, Tarceva^{MR}, Erbitux^{MR}), inhibidores de VEGF (por ejemplo, Avastin^{MR}), inhibidores de proteasoma (por ejemplo, Velcade^{MR}), inhibidores de Glivec^{MR} y hsp90 (por ejemplo, 17-AAG). Además, el compuesto de la invención de acuerdo con la Fórmula I se puede administrar en combinación con otras terapias que incluyen, pero no se limitan a, radioterapia o cirugía. En una modalidad específica, el trastorno proliferativo se selecciona de cáncer, enfermedad mieloproliferativa o leucemia.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades autoinmunes, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: glucocorticoides, agentes citostáticos (por ejemplo, análogos de purina), agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida), nitrosoureas, compuestos de platino de las invenciones y otros), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, azatioprina y mercaptopurina), antibióticos citotóxicos (por ejemplo, dactinomicina, antraciclinas, mitomicina C, bleomicina y mitramicina), anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20,

anti-CD25 o anti-CD3 (OTK3), Atgam^{MR} y Thymoglobuline^{MR}), ciclosporina, tacrolimus, rapamicina (sirolimus), interferones (por ejemplo, IFN-β), proteínas de unión a TNF (por ejemplo, infliximab, etanercept, o adalimumab), micofenolato, fingolimod y miriocina.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis del rechazo de trasplantes, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, ciclosporina o tacrolimus (FK506)), inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus), antiproliferativos (por ejemplo, azatioprina, ácido micofenólico), corticosteroides (por ejemplo, prednisolona, hidrocortisona), anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales del receptor anti-IL-2Rα, basiliximab, daclizumab), anticuerpos policlonales anti-células-T (por ejemplo, globulina anti-timocitos (ATG, por sus siglas en inglés), globulina anti-linfocitos (ALG, por sus siglas en inglés)).

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis del asma y/o rinitis y/o EPOC, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: agonistas de beta2-adrenoceptor (por ejemplo, salbutamol, levalbuterol, terbutalina y bitolterol), epinefrina (inhalada o

comprimidos), anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de ipratropio), glucocorticoides (orales o inhalados). Agonistas β2 de acción prolongada (por ejemplo, salmeterol, formoterol, bambuterol y albuterol oral de liberación sostenida), combinaciones de esteroides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada (por ejemplo, fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol), antagonistas de leucotrienos e inhibidores de la síntesis (por ejemplo, montelukast, zafirlukast y zileuton), inhibidores de la liberación del mediador (por ejemplo, cromoglicato y ketotifeno), reguladores biológicos de la respuesta de la IgE (por ejemplo, omalizumab), antihistamínicos (por ejemplo ceterizina, cinnarizina, fexofenadina) y vasoconstrictores (por ejemplo, oximetazolina, xilometazolina, nafazolina y tramazolina).

Adicionalmente, un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con terapias de emergencia para el asma y/o la EPOC, estas terapias incluyen la administración de oxígeno o heliox, salbutamol nebulizado o terbutalina (opcionalmente combinada con un anticolinérgico (por ejemplo, ipratropio), esteroides sistémicos (orales o intravenosos, por ejemplo prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona o hidrocortisona), salbutamol intravenoso, beta-agonistas no específicos, inyectados o inhalados (por ejemplo, epinefrina, isoetarina,

isoproterenol, metaproterenol), anticolinérgicos (IV o nebulizados, por ejemplo, glicopirrolato, atropina, ipratropio), metilxantinas (teofilina, aminofilina, bamifilina), anestésicos por inhalación que tienen un efecto broncodilatador (por ejemplo, isoflurano, halotano, enflurano), ketamina y sulfato de magnesio por vía intravenosa.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD,por sus siglas en inglés), los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, budesonida) agentes inmunomoduladores, modificadores de la enfermedad sintéticos (por ejemplo, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, mesalazina, azatioprina, 6-mercaptopurina y ciclosporina) y agentes inmunomoduladores, modificadores de la enfermedad biológicos (infliximab, adalimumab, rituximab y abatacept).

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis del SLE, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: anticuerpos monoclonales humanos (belimumab (Benlysta)), farmacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARs, por sus siglas en inglés), tales como antimaláricos (por ejemplo, plaquenil,

hidroxicloroquina), inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato y azatioprina), ciclofosfamida y ácido micofenólico, analgésicos y fármacos inmunosupresores, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos (por ejemplo, dextropropoxifeno y co-codamol), opioides (por ejemplo hidrocodona, oxicodona, MS Contin o metadona) y el parche transdérmico de fentanilo Duragesic^{MR}.

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de la psoriasis, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: tratamientos tópicos como soluciones de baño, cremas hidratantes y cremas medicadas y ungüentos que contienen alquitrán de hulla, ditranol (antralina), corticosteroides como desoximetasona (Topicort^{MR}), fluocinonida, análogos de la vitamina D3 (por ejemplo, calcipotriol), aceite de argán y retinoides (etretinato, acitretina, tazaroteno), tratamientos sistémicos como metotrexato, ciclosporina, retinoides, tioguanina, hidroxiurea, sulfasalazina, micofenolato mofetilo, azatioprina, tacrolimus, ésteres de ácido fumárico o productos biológicos como Amevive^{MR}, Enbrel^{MR}, Humira^{MR}, Remicade^{MR}, Raptiva^{MR} y ustekinumab (un bloqueador IL-12 y IL-23). Además, un compuesto de la invención se puede administrar en combinación con otras terapias que incluyen, pero no se limitan a, fototerapia o fotoquimioterapia (por

ejemplo, psoraleno y fototerapia ultravioleta A (PUVA, por sus siglas en inglés)).

En una modalidad, un compuesto de la invención se coadministra con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de la reacción alérgica, los agentes particulares incluyen, pero no se limitan a: antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina, difenhidramina, fexofenadina, levocetirizina), glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, betametasona, beclometasona, dexametasona), epinefrina, teofilina o anti-leucotrienos (por ejemplo, montelukast o zafirlukast), anticolinérgicos y descongestivos.

Por coadministración se incluye cualquier medio para administrar dos o más agentes terapéuticos al paciente como parte del mismo régimen de tratamiento, como será evidente para el experto. Si bien los dos o más agentes pueden administrarse simultáneamente en una única formulación, es decir, como una única composición farmacéutica, esto no es esencial. Los agentes pueden administrarse en diferentes formulaciones y en diferentes momentos.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS QUÍMICOS

General

Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Se

apreciará que donde se proporcionan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o el solvente usado, pero un experto en la técnica puede determinar estas condiciones mediante procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, los grupos protectores convencionales pueden ser necesarios para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en la técnica (Greene, T W; Wuts, P G M;, 1991).

Los siguientes métodos se presentan con detalles en cuanto a la preparación de un compuesto de la invención como se define anteriormente en el presente documento y los ejemplos comparativos. Un compuesto de la invención puede prepararse a partir de reactivos y materiales de partida conocidos o disponibles comercialmente por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

Todos los reactivos eran de calidad comercial y se

usaron tal como se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Los solventes anhidros disponibles en el mercado se usan para las reacciones realizadas en una atmósfera inerte. Se usaron solventes de grado reactivo en todos los demás casos, a menos que se especifique lo contrario. La cromatografía en columna se realiza en gel de sílice 60 (35–70 µm). La cromatografía en capa fina se lleva a cabo usando placas de gel de sílice F-254 previamente recubiertas (grosor de 0.25 mm). Los espectros de RMN ^{1}H se registraron en un espectrómetro Bruker Advance 300 RMN (300 MHz). Los cambios químicos (δ) para los espectros de RMN ^{1}H se reportan en partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano (δ 0.00) o el pico de solvente residual apropiado, es decir, $CHCl_3$ (δ 7.27), como referencia interna. Las multiplicidades se proporcionan como singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), quintuplete (quin), multiplete (m) y amplio (br). Los espectros de electropulverización de MS se obtuvieron en un espectrómetro de LC/MS de plataforma Waters o con una UPLC de clase H Waers Acquity acoplada a un espectrómetro 3100 del detector de masas Waters. Columnas usadas: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 2.1 mm ID x 50 mm L, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 2.1 mm ID x 30 mm L, o Waters Xterra MS 5µm C18, 100 x 4.6mm. Los métodos son usar gradientes ya sea de $MeCN/H_2O$ (H_2O contiene 0.1% de TFA o 0.1% de NH_3) o $MeOH/H_2O$

(H_2O contiene 0.05% de TFA). El calentamiento por microondas se realiza con un iniciador Biotage.

Las mezclas racémicas se separaron en un sistema Agilent HP1100 con detección UV. Columna usada: Chiralpak 1A (10x250 mm, 5 µm). Solventes usados: *i*PrOH y tBME. La pureza enantiomérica se determina en un sistema Agilent HP1100 con detección UV. Columna usada: Chiralpak IA (4.6 x 250 mm, 5 µm). Solventes usados: *i*PrOH y *t*BME.

Tabla I. Lista de abreviaturas usadas en la sección experimental:

Abreviatura	Definición
DCM	Diclorometano
MeCN	Acetonitrilo
DMF	N,N–dimetilformamida
Cat.	Cantidad catalítica
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
DMSO	Dimetilsulfóxido
LC–MS	Cromatografía Líquida – Espectrometría de Masas
EtOAc	acetato de etilo
APCI	ionización química a

Abreviatura	Definición
	presión atmosférica
Rt	tiempo de retención
s	singlete
br s	singlete amplio
d	doblete
dd	doble doblete
m	multiplete
min	minuto
mL	mililitro
µL	microlitro
g	gramo
mg	miligramo
TEA	Trietilamina

Abreviatura	Definición
mmol	milimol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
NMP	N–Metilpirrolidona
AcCl	Cloruro de Acetilo
ppm	partes por millón
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0)
$Pd(OAc)_2$	Acetato de paladio (II)
XPhos	2–Diciclohexilfosfino–2′,4′,6′–triisopropil-bifenilo
Comp	Compuesto
Mtd	Método
Int	Producto Intermediario
PM	Peso molecular
Mes	Peso molecular medido
NA	No activo
$Pd(dppf)CL_2$. DCM	Diclorometano de dicloruro de 1,1'–bis(difenilfosfino)-ferroceno–paladio(II)
µm	micrómetro
*t*BME	éter terc–butil-metílico

Abreviatura	Definición
*i*PrOH	*iso*–Propanol
DMA	dimetilacetamida
TFA	Ácido trifluoroacético
DBU	1,8–Diazabiciclоundec–7–eno
DiPPF	1,1'–Bis(di–isopropil fosfino)ferroceno
HATU	hexafluorofosfato de 3–óxido de 1–[bis(dimetilamino)-metilen]–1H–1,2,3–triazolo[4,5–b]piridinio
NIS	N–Yodosucinimida
XantPhos	4,5–Bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno
XantPhos Pd G3	metanosulfonato de [(4,5–bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno)–2–(2′–amino–1,1′–bifenil)]paladio(II)
MorDALPhos	Di(1–adamantil)–2–morfolinofenilfosfina
MorDALPhos Pd G3	Metanosulfonato de (2–(di–1–adamantilfosfino)-

Abreviatura	Definición
	morfolinbencen)[2–(2′–amino–1,1′–bifenil)] paladio(II)
BrettPhos	2–(Diciclohexilfosfino)3,6–dimetoxi–2′,4′,6′–triisopropil–1,1′–bifenilo
BrettPhos Pd G3	Metanosulfonato de [(2–di–ciclohexilfosfino–3,6–dimetoxi–2′,4′,6′–triisopropil–1,1′–bifenil)–2–(2′–amino–1,1′ –bifenil)]paladio(II) metanosulfonato
SPhos	2–Diciclohexilfosfino–2′,6′–dimetoxibifenilo
SPhos Pd G2	Cloro(2–diciclohexilfosfino–2′,6′–dimetoxi–1,1′–bifenil)[2–(2′–amino–1,1′–bifenil)]paladio(II)
RuPhos	2–Diciclohexilfosfino–2′,6′–diisopropoxibifenilo
RuPhos Pd G3	Metanosulfonato de (2–diciclohexilfosfino–2′,6′–diisopropoxi–1,1′–bifenil)[2–(2′–amino–1,1′–bifenil)]paladio(II)
tBuBrettPhos Pd G3	Metanosulfonato de [(2–di–terc–butilfosfino–3,6–dimetoxi–2′,4′,6′–triisopropil–1,1′–bifenil)–2–(2′–amino–1,1′–bifenil)]paladio(II)
TMHD	Heptanodiona de 2,2,6,6–tetrametilo
T3P	Anhídrido propilfosfónico

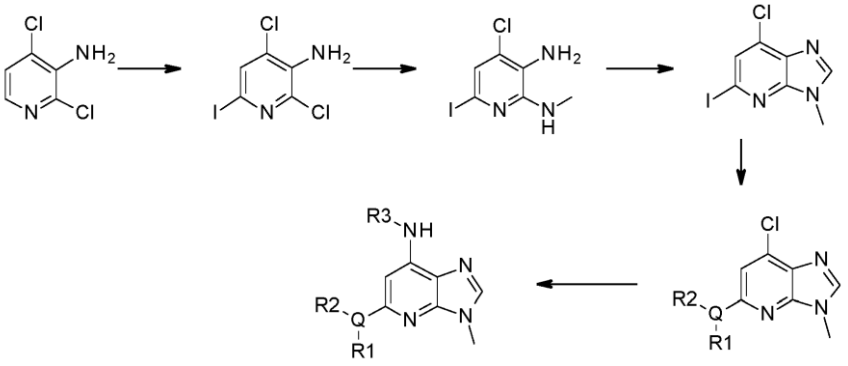
PREPARACIÓN SINTÉTICA DEL COMPUESTO DE LA INVENCIÓN

Métodos sintéticos generales

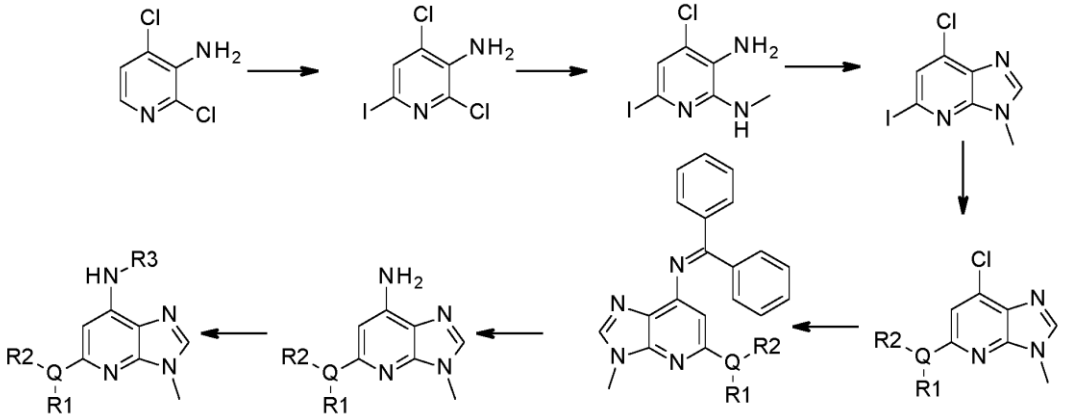
Los compuestos de la invención y los ejemplos comparativos pueden producirse de acuerdo con los siguientes

esquemas de reacción.

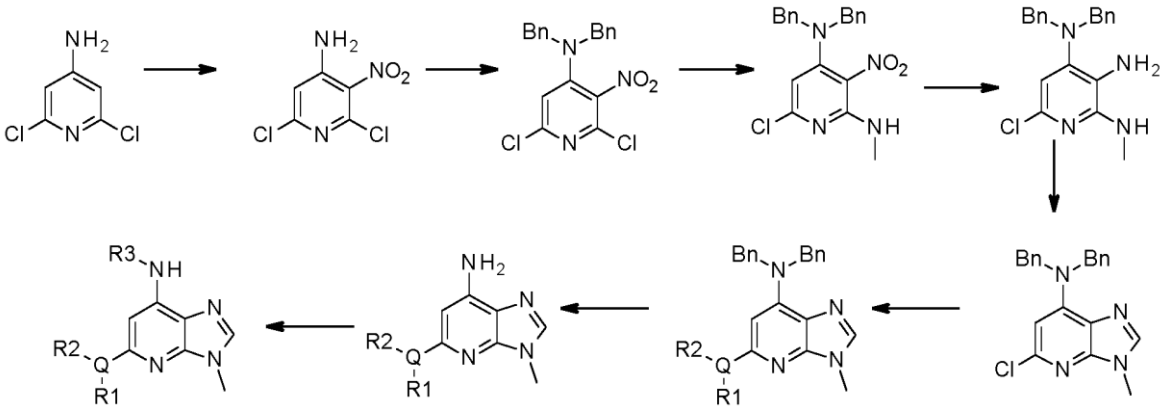
Esquema de Reacción 1



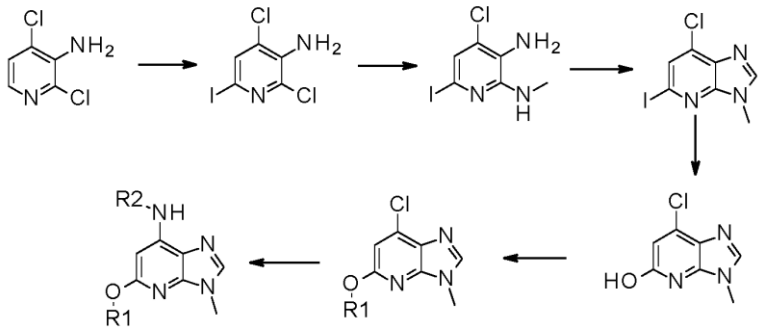
Esquema de Reacción 2



Esquema de Reacción 3

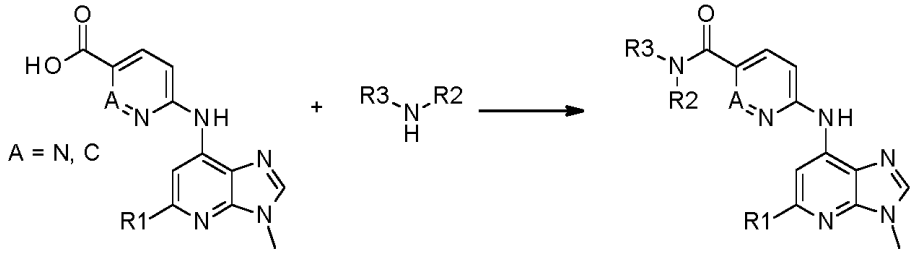


Esquema de Reacción 4



Métodos generales usados para la síntesis de compuestos y productos intermediarios

Método A1–a



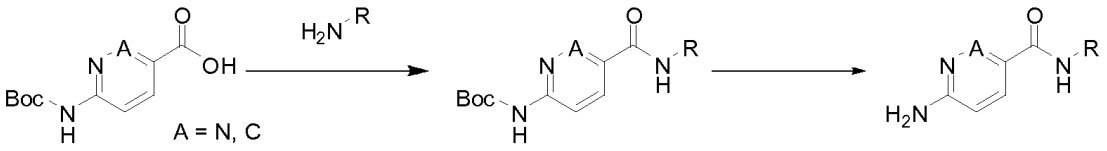
Se agita una solución del ácido (1 eq), HATU (1.3 eq) y Et_3N (2.5 eq) en NMP durante 1 minuto, después de lo cual se agrega la amina (1 eq). Una vez completado, la mezcla se filtra y el filtrado se purifica mediante la cromatografía preparativa para generar el producto deseado.

Método A1–b

A una suspensión del ácido (1 eq), Et_3N (5 eq) y la amina (1 a 3 eq) en DMF se agrega lentamente a temperatura ambiente una solución al 50% de T3P en AcOEt (2 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa. La mezcla de reacción se vierte en hielo/agua y

se extrae con DCM. La capa orgánica se concentra hasta sequedad para proporcionar el producto deseado.

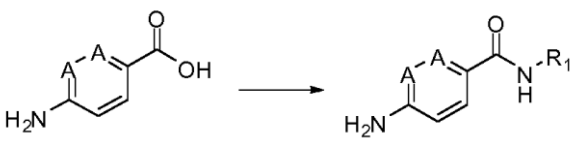
Método A2:



Paso 1: A una solución del ácido (1 eq) y EDCI.HCl (1.5 eq) en DCM seco a temperatura ambiente se agrega la amina (1.1 eq) seguido de DIPEA (2.0 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se enfría rápidamente con $NaHCO_3$ acuoso seguido de la extracción con DCM. La capa orgánica se concentra hasta sequedad y el material en bruto ya sea se usa como tal, o se purifica mediante cromatografía en columna mediante el uso de EtOAc/DCM o MeOH/DCM como eluyente para proporcionar la amida deseada.

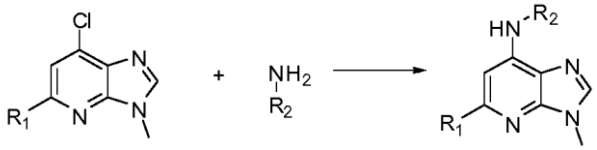
Paso 2: Una solución de amida protegida con Boc (1.0 eq) en DCM/TFA (1:1) se calienta a 45°C durante 18 h. Luego se concentra hasta sequedad para eliminar el exceso de TFA. El compuesto se purifica a través de una columna SCX usando MeOH y luego NH_3 2N en MeOH como eluyente para proporcionar el producto deseado como base libre.

Método A3:



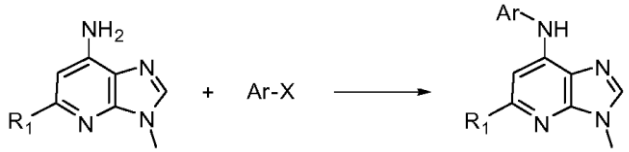
Paso 1: A una solución del ácido (1 eq) y HATU (1.1 eq) en DMF seco a temperatura ambiente se le agrega la amina (1.5 eq) seguido de DIPEA (1.5 eq). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se diluye con agua y luego se extrae EtAOc. La capa orgánica se concentra hasta sequedad y el material en bruto ya sea se usa como tal, o se purifica por cromatografía en columna mediante el uso de EtOAc/DCM o MeOH/DCM como eluyente para proporcionar la amida deseada.

Método B1



El haluro de arilo (1.0 eq), amina o anilina (1.0 eq), $Pd_2CL_2(alilo)_2$ (0.02 eq), MorDALPhos (0.04 eq) y Cs_2CO_3 (1.2 eq) se mezclan bajo N_2 a temperatura ambiente, después de lo cual se agrega 4-dioxano. La mezcla resultante se agita a 110°C. A continuación, la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se diluye posteriormente en DMSO y se filtra. El filtrado se purifica mediante HPLC preparativa para generar el producto deseado.

Método B2-a



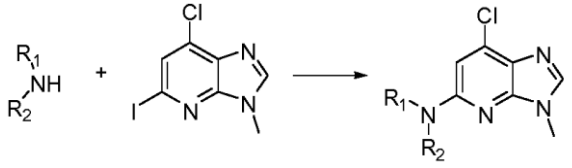
La anilina (1.0 eq), haluro de arilo (1.2 eq), XantPhos Pd G3 (0.04 eq) y Cs_2CO_3 (1.2 eq) se mezclan bajo N2

a temperatura ambiente, después de lo cual se agrega 1,4-dioxano. La mezcla resultante se agita a 80°C. A continuación, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye posteriormente en DMSO y se filtra. El filtrado se purifica mediante HPLC preparativa para generar el producto deseado. Alternativamente, la mezcla se vierte en agua y posteriormente se filtra. El sólido resultante se lava con agua y se seca para generar el producto deseado.

Método B2-b

Se calentó a reflujo una suspensión de anilina (1.0 eq), haluro de arilo (1.1 eq) y K_3PO_4 (3.0 eq) en dioxano desgasificado. A esta solución se agregó gota a gota (durante 7 horas) una solución de $Pd(OAc)_2$ (0.14 eq) y Xantphos (0.28 eq) en dioxano desgasificado. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró en caliente en una almohadilla de Dicalite^{MR} (Carlo Erba, ref. P8880014), y el agente de filtración se enjuagó con THF y $CHCl_3$. El solvente se evaporó y el sólido se trituró en acetonitrilo. El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando $CHCl_3$/MeOH: 98/2 como eluyente para proporcionar el producto deseado.

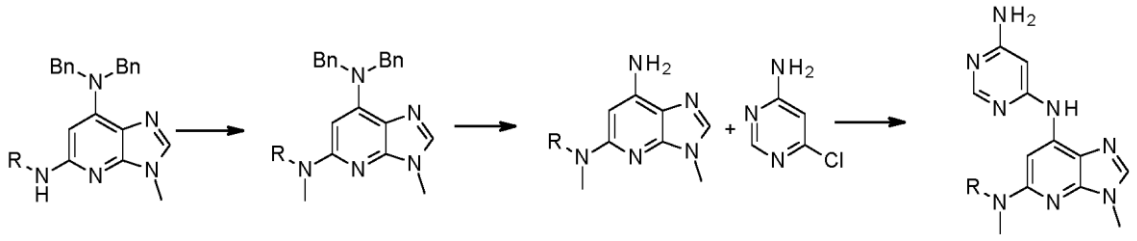
Método B3



El producto intermediario 1 (1.0 eq), anilina o

amina (2.0 eq), XantPhos Pd G3 (0.03 eq), XantPhos (0.03 eq) y Cs_2CO_3 (1.3 eq) se mezclan bajo N_2 a temperatura ambiente, después de lo cual se agrega 1,4-dioxano. La mezcla resultante se agita a 110°C. Una vez completado, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se recubre sobre sílice. El material en bruto se purifica mediante cromatografía en columna usando EtOAc/éter de petróleo o MeOH/DCM como eluyente.

Método C1



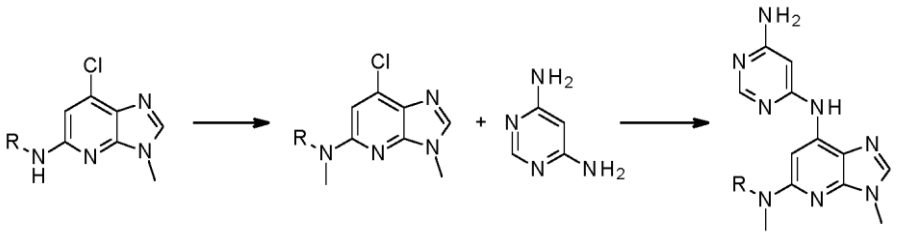
Paso 1: A una solución de THF seco que contiene la anilina (1 eq) se le agrega NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 2.2 eq) bajo N_2. La mezcla se agita durante 5 minutos a temperatura ambiente antes de agregar yodometano (2 eq). La mezcla de reacción se agita luego a temperatura ambiente durante la noche. La conversión de la reacción se controla por LCMS. La reacción se enfría rápidamente con MeOH y luego se concentra hasta sequedad. El residuo en bruto se purifica mediante cromatografía en columna usando MeOH/DCM, NH_3 7N en MeOH/DCM o EtOAc/éter de petróleo como eluyente.

Paso 2: A una solución de la amina protegida con dibenilo (1 eq) en DCM seco (0.25M) a 0°C se le agrega Tf_2O

(8 eq) gota a gota. La mezcla se agita luego a temperatura ambiente durante 18 h. La conversión de la reacción se controla por LCMS. La reacción se enfría rápidamente con $NaHCO_3$ y la mezcla se extrae con DCM. La capa orgánica se concentra hasta sequedad para proporcionar el material bruto deseado que se usa como tal o se purifica por cromatografía.

Paso 3: La anilina (1 eq), 2-cloro-4-amino-pirimidina (2.0 eq), BrettPhos Pd G3 (0.1 eq), BrettPhos (0.1 eq), Cs_2CO_3 (2.0 eq) se mezclan bajo una atmósfera inerte. Se agrega solvente, generalmente 1,4-dioxano, y la mezcla se agita a 110°C durante 18 h. La reacción se enfría luego hasta temperatura ambiente, se enfría rápidamente con H_2O y el compuesto se extrae con DCM. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía para generar el compuesto deseado.

Método C2

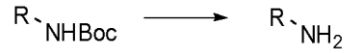


Paso 1: A una solución de la anilina (1.0 eq) en THF seco bajo N_2 a 0°C se agrega NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 1.5 eq). Después de 10 minutos, se agrega yodometano (2.0 eq) y la mezcla se agita a 40°C. Una vez

completada la reacción (controlada por LCMS), la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se enfría rápidamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. A continuación, la mezcla se extrae con DCM, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra hasta sequedad. El material en bruto se purifica mediante cromatografía en columna usando EtOAc/éter de petróleo o MeOH/DCM como eluyente para proporcionar el producto deseado.

Paso 2: El cloruro de arilo (1.0 eq), anilina (2.0 eq), MorDALPhos Pd G3 (0.03 eq), MorDALPhos (0.03 eq) y Cs_2CO_3 (1.3 eq) se mezclan bajo N_2 a temperatura ambiente después de lo cual se agrega 1,4-dioxano y la mezcla se agita a 110°C. Al finalizar, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye en DMSO. Después de la filtración, el filtrado se purifica por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado.

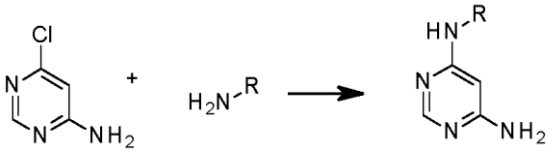
Método D1



La amina protegida con Boc (1.0 equiv.) se disuelve en 1,4-dioxano anhidro bajo N_2. Se agrega gota a gota HCl (4.0 M en dioxano, 10 eq) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 2 h, todos los elementos volátiles se evaporan al vacío. El producto crudo se recoge en DCM, se lava con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se seca y se evapora al vacío. El producto en bruto ya sea se

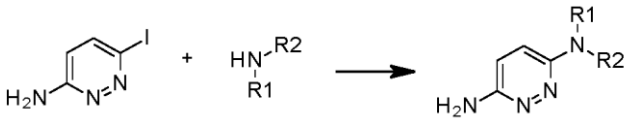
usa como tal o se purifica por cromatografía para proporcionar el producto deseado.

Método P1



A una solución de 4-amino-6-cloropirimidina (CAS [5305-59-9], 1.0 eq) y amina (1.2 eq) en NMP seco bajo N_2 se agrega TEA (1.3 eq). La mezcla se agita a 160°C durante la noche. Luego se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye en H_2O. La reacción se basifica usando una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Esta mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera (3x), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra hasta sequedad para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se usa como tal, ya sea purificado por cromatografía.

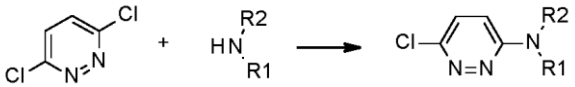
Método P2



La 6-yodopiridazin-3-amina (CAS [187973-60-0], 1.0 eq), amina (2.0 eq), CuI (0.1 eq), L-hidroxiprolina (CAS [51-35-4], 0.2 eq) y K_3PO_4 (3.0 eq) se mezclan juntos bajo N_2. Se agrega DMSO y la mezcla se agita a 60°C. Después de dos noches, la mezcla se enfría hasta temperatura ambiente y el DMSO se elimina a presión reducida. El residuo se diluye en MeOH y se filtra. El filtrado se purifica mediante

cromatografía en columna usando NH_3 7N en MeOH/DCM como eluyente para proporcionar el producto deseado.

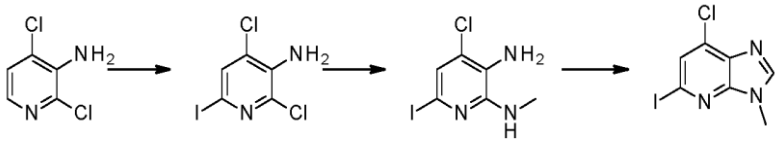
Método P3



A una solución de la amina (1 eq) en dioxano anhidro (10 mL) se le agrega DIPEA (4 eq) y 3,6-dicloropiridazina (CAS [141-30-0], 1.0 eq) y la mezcla se agita durante 24 h a 100°C. A continuación, la mezcla se diluye con DCM y se lava con salmuera. La mezcla de reacción se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan y se evaporan al vacío para proporcionar un producto en bruto que se usa como tal o se purifica por cromatografía.

Síntesis de productos intermediarios

Producto intermediario 1: 7-cloro-5-yodo-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina



Paso 1: 2,4-dicloro-6-yodo-piridin-3-ilamina: a una solución de 2,4-dicloro-3-aminopiridina (250 g, 1.54 mmol, 1 eq) en MeCN seco (1.2 L) en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente se agregó NIS (382 g, 1.70 mmol, 1.1 eq) y TFA (35.45 mL, 0.46 mmol, 0.3 eq). La mezcla se agitó a 40°C durante 18 horas en un matraz de fondo redondo de 3 L. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente luego con $Na_2S_2O_3$ saturado (500

mL) y $NaHCO_3$ (700 mL). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado y las capas acuosas se lavaron dos veces con EtOAc (2 x 700 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para obtener un producto bruto. Se purificó por cromatografía en columna usando ciclohexano y EtOAc (10%) para proporcionar el producto deseado LCMS: m/z = 289 [M + H].

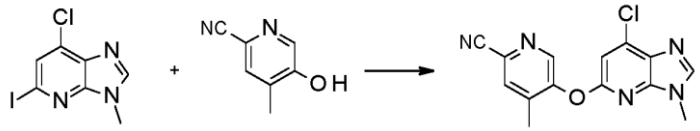
Paso 2: 4-cloro-6-yodo-N_2-metil-piridin-2,3-diamina

Se disolvió 2,4-dicloro-6-yodo-piridin-3-amina (20 g, 0.07 mmol, 1 eq) en n-butanol (300 mL) en autoclave (600 mL). Se agregó metilamina (33% en EtOH, 28.72 mL, 0.28 mmol, 4 eq) bajo N_2 a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 180°C durante 18 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Esta etapa se repitió dos veces y al final, todas las mezclas de reacción se combinaron y se concentraron para proporcionar 60 g del compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa como tal. LCMS: m/z = 284 [M + H].

Paso 3: 7-cloro-5-yodo-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina a una solución de 4-cloro-6-yodo-N-2-metil-piridin-2,3-diamina (60 g, 021 mmol, 1 eq) en ácido fórmico (30 mL) se agregó ortoformiato de trimetilo (69.5 mL, 0.64 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La reacción se concentró hasta sequedad, después de lo cual el residuo se diluyó con DCM y se enfrió rápidamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Después de la extracción con DCM, la capa

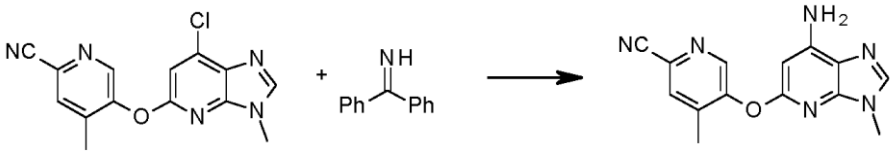
orgánica se secó sobre Na_2SO4, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un material en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna usando eluyente ciclohexano/EtOAc de 10 a 60% de EtOAc para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 294 [M + H]. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.46 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

Producto intermediario 2: 5-(7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-4-metil-piridin-2-carbonitrilo



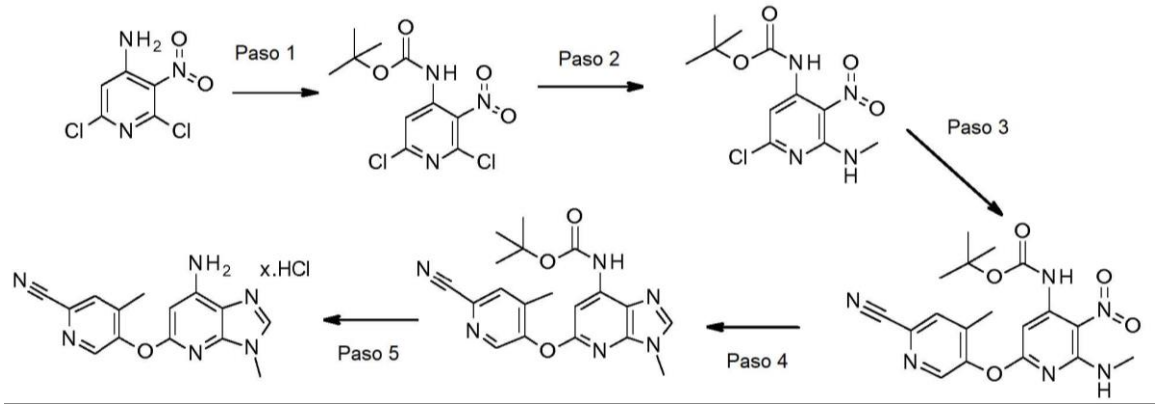
El producto intermediario 1 (68.51 g, 233.83 mmol, 1.0 eq), Producto intermediario 21 (47.00 g, 350.75 mmol, 1.5 eq), CuI (8.89 g, 46.77 mmol, 0.2 eq), TMHD (97.45 mL, 467.66 mmol, 2 eq) y Cs_2CO_3 (152 g, 467.66 mmol, 2 eq) se mezclaron al aire, se agregó DMF (234 mL) y la mezcla se agitó a 85°C durante 2 noches. Si no se alcanzó la conversión completa, se agregaron CuI (0.1 eq) y TMHD (1 eq) adicionales, después de lo cual la mezcla se agitó adicionalmente a 85°C durante otra noche. A continuación, la mezcla se enfrió a 0°C. La pasta espesa resultante luego se filtró y la torta se lavó con DMF enfriada con hielo (2 x 20 mL). Luego se lavó con MTBE enfriado con hielo (3x150 mL). Después de secar la torta, se suspendió en 500 mL de una solución acuosa al 10% de TMEDA. Se agitó durante 2 h, se filtró y la torta se lavó con H_2O para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 300 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 3: 5-(7-amino-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-4-metil-piridin-2-carbonitrilo



A una mezcla del producto intermediario 2 (5.0 g, 16.72 mmol, 1.0 eq), benzofenona imina (CAS [1013-88-3], 2.81 mL, 16.72 mmol, 1.0 eq), $Pd_2CL_2(alilo)_2$ (122 mg, 0.33 mmol, 0.02 eq), XantPhos (387 mg, 0.67 mmol, 0.04 eq) y Cs_2CO_3 (6.54 g, 20.07 mmol, 1.2 eq) en atmósfera de N_2, se agregó 1,4-dioxano (100 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 24 h. Después de permitir que se enfriara hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró sobre celite. La torta se lavó con EtOAc (100 mL) y el filtrado se vertió en una solución acuosa de HCl 2N (200 mL), agitándola durante 10 minutos. Después de la extracción con EtOAc, la fase acuosa se neutralizó a pH = 7 usando $NaHCO_3$. A esto le siguió una extracción con EtOAc (5 x 100 mL), después de lo cual las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para proporcionar el material en bruto que se trituró con DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 281 $[M+H]^+$.

Síntesis alternativa del Producto intermediario 3: 5-(7-Amino-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-4-metil-piridin-2-carbonitrilo



Paso 1: se agregó 2,6-dicloro-4-amino-5-nitropiridina (520 g, 2.5 mol, 1.0 eq) a acetonitrilo (5.2 L) a temperatura ambiente. A la mezcla se agregaron, bajo agitación a temperatura ambiente, Boc_2O (710 g, 3.25 mol, 1.3 eq) y K_3PO_4 (1000 g, 4.71 mol, 1.9 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1-2 horas. Luego se agregó una solución de Boc_2O (110 g, 0.5 mol, 0.2 eq) en acetonitrilo (100 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró en una almohadilla de Na_2SO_4. El Na_2SO_4 se lavó con acetonitrilo (2 L). El filtrado se evaporó a presión reducida y se redisolvió en DCM (5 L). La capa de DCM se lavó con agua. La capa orgánica se extrajo con DCM (5 L) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 306/308 [M+H].

Paso 2: Se agregó 2,6-dicloro-4 Boc-amino-5-nitropiridina (770 g, 2.5 mol, 1.0 eq) a isopropanol (11 L) a temperatura ambiente. A la mezcla se agregaron, bajo agitación a temperatura ambiente, metilamina al 33% en EtOH (800 mL, 3.0 eq) durante 1h30. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h30. La suspensión se filtró, se lavó con isopropanol (1 L) y luego con agua (4 L). Después del secado se obtuvo el producto deseado. LCMS: m/z = 302.9/304.8 [M+H].

Paso 3: se agregó N-[6-cloro-2-(metilamino)-3-nitro-4-piridil]carbamato de terc-butilo (788 g, 2.6 mol, 1.0 eq) a acetonitrilo (5.5 L) a temperatura ambiente. A la mezcla se agregaron, bajo agitación a temperatura ambiente, 5-hidroxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo (384 g, 2.86 mol 1.1 eq) y Na_2CO_3 (414 g, 3.9 mol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la sustancia insoluble se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 L). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El producto crudo se lavó con agua (5 L), se recogió y se secó para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 401.1 [M+H]; m/z = 399.2 [M-H]. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.05 (q, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.59 (d, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

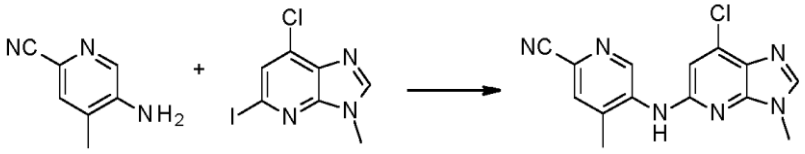
Paso 4: N-[6-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-2-

(metilamino)-3-nitro-4-piridil]carbamato de terc-butilo (150 g, 375 mmol, 1.0 eq) se agregaron a una mezcla de ácido acético (750 mL, 35 eq) y ortoformiato de trimetilo (750 mL, 18 eq) a temperatura ambiente. A la mezcla se agregaron en porciones, bajo agitación vigorosa a 20-21°C, polvo de Zn <10 µm (total de 120 g, 4.9 eq, agregado en porciones de 15 g). Cada adición se realizó después de que la mezcla de reacción se enfrió a 20-21°C. La mezcla de reacción se agitó durante una hora después de la última adición. La suspensión se filtró en Dicalite 4158^{MR} (Carlo Erba, ref. P8880014), se lavó con THF (1 L) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se vertió lentamente en una mezcla fría de solución de amoniaco al 20% (100 mL) y agua (2 litros). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (2 L) y se secó para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 381.0 [M+H]; m/z = 379.2 [M-H]. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (bs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

Paso 5: El N-[6-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-2-(metilamino)-3-nitro-4-piridil]carbamato de terc-butilo (197 g, 0.518 mol, 1.0 eq) se suspendió en una mezcla de ácido clorhídrico, solución 4N en agua (1 L) y THF (1 L). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se

filtró, se lavó con THF (1 L) y se secó para proporcionar el producto deseado en forma de sal clorhídrica. LCMS: m/z = 281.4 [M+H]. RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.28 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.57 (bs, 2-3H), 6.33 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

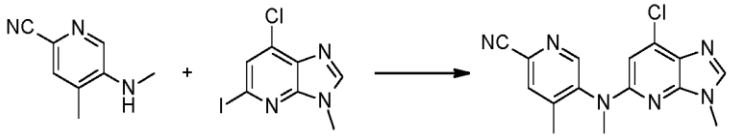
Producto intermediario 4: 5-(7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-4-metil-piridin-2-carbonitrilo



La 7-cloro-5-yodo-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Int 1, 50 mg, 0.171 mmol, 1.0 eq), 5-amino-4-metilpiridin-2-carbonitrilo (Int 17, 24 mg, 0.205 mmol, 1.2 eq), XantPhos Pd G3 (5 mg, 0.005 mmol, 0.03 eq), XantPhos (3 mg, 0.005 mmol, 0.03 eq) y K_3PO_4 (72 mg, 0.342 mmol, 2.0 eq) se mezclaron bajo N_2 a temperatura ambiente. Se agregó Diglime (1 mL) y la mezcla se agitó a 80°C. Después de una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se enfrió rápidamente con agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo, 7:3 a 1:0) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 299 $[M+H]^+$.

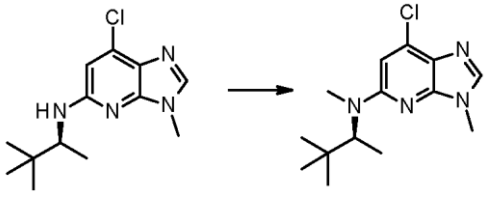
Producto intermediario 5: 5-[(7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-

b]piridin-5-il)-metil-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo



La 7-cloro-5-yodo-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Int 1, 50 mg, 0.171 mmol, 1.0 eq), 5-amino-4-metilpiridin-2-carbonitrilo (Int 18, 30 mg, 0.205 mmol, 1.2 eq), RuPhos Pd G3 (4 mg, 0.005 mmol, 0.03 eq), RuPhos (2 mg, 0.005 mmol, 0.03 eq) y K_3PO_4 (72 mg, 0.342, 2.0 eq) se mezclaron bajo N_2 a temperatura ambiente. Se agregó Diglime (1 mL) y la mezcla se agitó a 80°C. Después de una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se enfrió rápidamente con agua y el compuesto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo, 1:1 a 1:0) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 313 $[M+H]^+$.

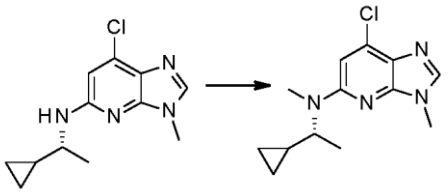
Producto intermediario 8: (7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-metil-((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amina



A una solución de Int 67 (130 mg, 0.49 mmol, 1 eq) en THF seco (2 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 39 mg, 0.98 mmol, 2.0 eq) bajo una atmósfera de N_2. Después de 5 minutos, se agregó yoduro de metilo (46 µL, 0.73 mmol,

1.5 eq). La reacción se calentó a 40°C durante 18 horas. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente de PE/EtOAc desde 20% hasta 80% de EtOAc) para generar el producto deseado. LCMS: m/z = 281 $[M+H]^+$.

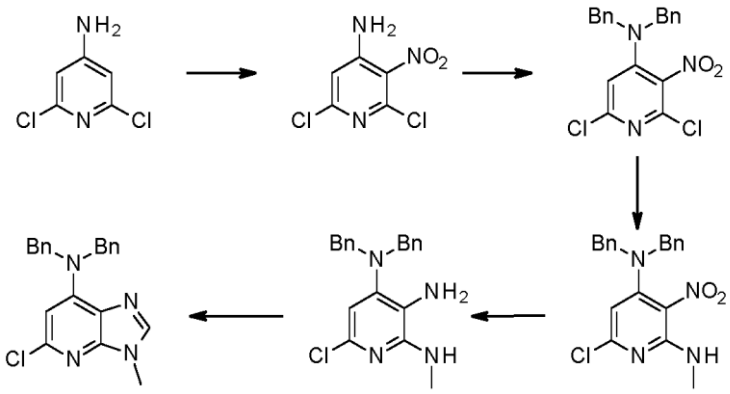
Producto intermediario 12: (7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-((R)-1-ciclopropil-etil)-metil-amina



A una solución del Producto intermediario 65 (220 mg, 0.88 mmol, 1 eq) en THF seco (2 mL) se agregó hidruro de sodio (60% en aceite, 71 mg, 1.76 mmol, 2 eq) en atmósfera de N_2. Después de 5 minutos, se agregó yoduro de metilo (82 µL, 1.32 mmol, 1.5 eq). La reacción se calentó a 40°C durante 18 h. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente de PE/EtOAc desde 20% hasta 80% de EtOAc) para generar el producto deseado. LCMS: m/z = 265 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 14: Dibencil-(5-cloro-3-metil-3H-

imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-amina



Paso 1: 2,6-Dicloro-3-nitro-piridin-4-ilamina

A 25 mL de H_2SO_4 concentrado en un matraz de fondo redondo a -5°C se agregó 2,6-dicloro-piridin-4-ilamina (3.0 g, 18.5 mmol). La mezcla se agitó a -5°C hasta que se obtuvo una solución homogénea. Se agregaron lentamente 1.4 mL (22.5 mmol, 1.2 equivalentes) de ácido nítrico en 5 mL de H_2SO_4 manteniendo la T interna por debajo de 10°C. La mezcla se agitó a 0-10°C durante 30 min. La mezcla se calentó luego hasta 80°C durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se vertió en hielo. La suspensión amarilla resultante se neutralizó mediante la adición lenta de NH_3 acuoso a pH ~4. El producto se filtró y se lavó con agua helada para obtener el producto deseado. LCMS: m/z = 209 $[M+H]^+$.

Paso 2: Dibencil-(2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-amina

A una solución de 2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-ilamina (5.0 g, 24.1 mmol) en DMF seco (200 mL) se agregó

bromuro de bencilo (8.6 mL, 72.5 mmol, 3.0 eq) y K_2CO_3 (16.6 g, 120.5 mmol, 5.0 eq) y la mezcla se agitó a 80°C. Después de 1 h, se observó la conversión completa por LCMS. La mezcla se diluyó con EtOAc y se enfrió rápidamente con agua. El compuesto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ sat., se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice (éter de petróleo/EtOAc: 100/0 a 80/20) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 388 $[M+H]^+$.

Paso 3: N4,N4-Dibencil-6-cloro-N2-metil-3-nitro-piridin-2,4-diamina

A una mezcla de dibencil-(2,6-dicloro-3-nitro-piridin-4-il)-amina (6.9 g, 17.8 mmol) y Cs_2CO_3 (5.8 g, 17.8 mmol, 1.0 eq) en THF (100 mL) se agregó $MeNH_2$ (2N en THF, 8.9 mL, 17.8 mmol, 1 eq) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La conversión completa se observó por LCMS. Los elementos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó dos veces con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado que se utilizó como tal en la siguiente etapa. LCMS: m/z = 383 $[M+H]^+$

Paso 4: N4,N4-Dibencil-6-cloro-N2-metil-piridin-2,3,4-triamina

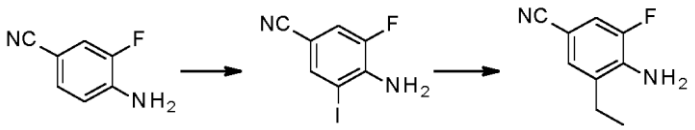
A una solución de N4,N4-dibencil-6-cloro-N2-metil-

3-nitro-piridin-2,4-diamina (mezcla en bruto, 15.5 mmol) en MeOH/THF (1:1) (100 mL) se agregó zinc (5.0 g, 77.5 mmol 5 eq) y NH_4Cl (170 mg, 3.0 mmol, 0.2 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de una noche, la reacción se calentó a 50°C hasta que la terminación de la reacción se observó por LCMS. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y luego se filtró sobre celite. El filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado que se utilizó como tal en la siguiente etapa. LCMS: m/z = 353 $[M+H]^+$.

Paso 5: Dibencil-(5-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-amina (Producto intermediario 14)

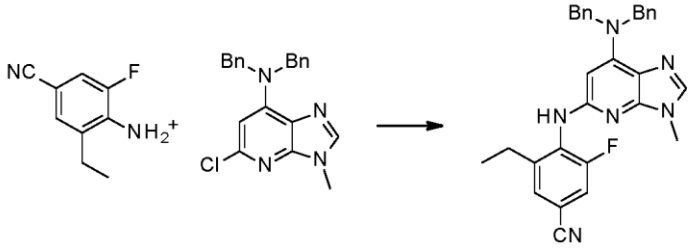
A una suspensión de N4,N4-dibencil-6-cloro-N2-metil-piridin-2,3,4-triamina (material en bruto, 15.5 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se agregó ortoformiato de trietilo (5.1 mL, 31 mmol, 2 eq) y la mezcla se agitó a 80°C. Después de 18 h, LCMS mostró una conversión completa hacia el producto deseado. El acetonitrilo se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ sat., se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía de sílice (éter de petróleo/EtOAc: 100/0 a 70/30) para obtener el producto deseado. LCMS: m/z = 363 [M+H]+.

Producto intermediario 15: 4-amino-3-etil-5-fluorobenzonitrilo



A partir del 4-amino-3-fluorobenzonitrilo disponible en el mercado [63069-50-1], se preparó 4-amino-3-etil-5-fluorobenzonitrilo en 2 pasos de acuerdo con el documento WO2017012647 (producto intermediario 13, página 61). LCMS: m/z = 165 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 16: 4-(7-dibencilamino-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-3-etil-5-fluoro-benzonitrilo

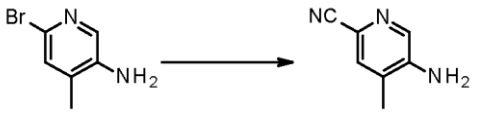


Paso 3: 4-(7-dibencilamino-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-3-etil-5-fluoro-benzonitrilo

La dibencil-(5-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-amina (Int 14, 200 mg, 0.552 mmol, 1.0 eq), 4-amino-3-etil-5-fluorobenzonitrilo (Int 15, 181 mg, 1.104 mmol, 2.0 eq), XantPhos Pd G3 (52 mg, 0.055 mmol, 0.1 eq), XantPhos (30 mg, 0.055 mmol, 0.1 eq), Cs_2CO_3 (360 mg, 1.104 mmol, 2.0 eq), se mezclaron juntos bajo N_2. Se agregó 1,4-dioxano seco (3 mL) y la mezcla se agitó a 110°C durante 18

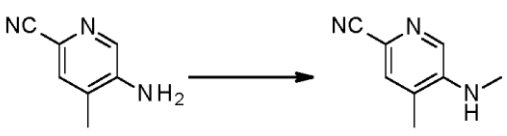
h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se enfrió rápidamente con H_2O. La extracción se realizó con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto deseado que se utilizó como tal en la siguiente etapa. LCMS: m/z = 491 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 17: 5-amino-4-metilpiridin-2-carbonitrilo



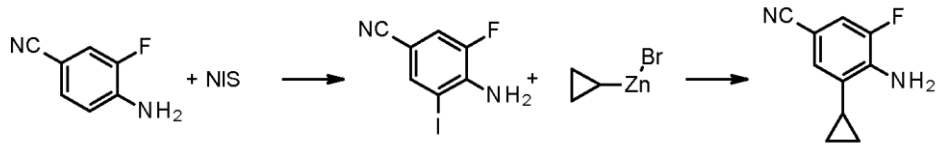
La 5-amino-2-bromo-4-metil-piridina (1.0 g, 5 mmol, 1 eq), $Zn(CN)_2$ (640 mg, 5.5 mmol, 1.1 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (580 mg, 0.5 mmol, 0.1 eq) se mezclaron en DMF seco (10 mL) bajo N_2 y se calentaron en un tubo cerrado de microondas a 150°C durante 5 minutos bajo irradiación con microondas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La extracción se realizó con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo en bruto obtenido se trituró con Et_2O para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 134 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 18: 3-Metil-4-metilamino-benzonitrilo



Una solución de 5-amino-4-metilpiridin-2-carbonitrilo (Int 17, 1.0 g, 7.52 mmol, 1.0 eq) en THF seco (25 mL) bajo N_2 se enfrió hasta -78°C. A continuación, se agregó lentamente LiHMDS (1M en THF, 7.52 mL, 7.52 mmol, 1.0 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después de lo cual se agregó gota a gota yodometano (940 µL, 15.04 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se enfrió rápidamente con 1 mL de agua y se concentró hasta sequedad. El material en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetona/éter de petróleo, 1:3) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 148 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 19: 4-Amino-3-ciclopropil-5-fluoro-benzonitrilo



Paso 1: 4-Amino-3-fluoro-5-yodo-benzonitrilo

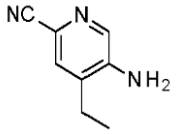
A una solución de 4-amino-3-fluoro-benzonitrilo (4.00 g, 29.4 mmol, 1.0 eq) y NIS (6.64 g, 29.4 mmol, 1.0 eq) en THF seco (90 mL) se agregó TFA (680 µL, 8.84 mmol, 0.3 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Luego se enfrió rápidamente con una solución saturada de $NaHCO_3$, seguido de extracción con DCM. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre

Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto deseado. Esto se utilizó como tal en el siguiente paso. LCMS: m/z = 263 $[M+H]^+$.

Paso 2: 4-Amino-3-ciclopropil-5-fluoro-benzonitrilo

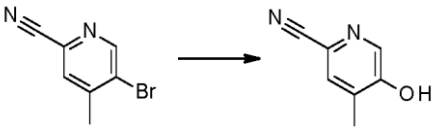
Se disolvieron 4-amino-3-fluoro-5-yodo-benzonitrilo (2.00 g, 7.64 mmol, 1.0 eq) y SPhos Pd G2 (165 mg, 0.24 mmol, 0.03 eq) en THF seco (30 mL) bajo N_2 a temperatura ambiente y se agregó lentamente bromuro de ciclopropilzinc (0.5 M en THF, 24.45 mL, 12.23 mmol, 1.6 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se enfrió rápidamente con MeOH, se concentró hasta sequedad, se recogió en DCM, se recubrió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo, elución en gradiente desde 15% de EtOAc hasta 30% de EtOAC) para proporcionar el producto deseado LCMS: m/z = 177 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 20: 5-Amino-4-etil-piridin-2-carbonitrilo



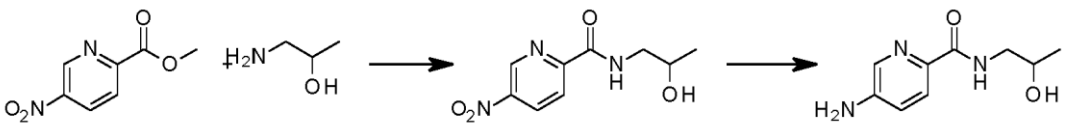
Se preparó 5-amino-4-metilpiridin-2-carbonitrilo a partir de 6-Bromo-4-etil-piridin-3-ilamina (CAS [929617-29-8]) como se describe en la patente WO2017012647 (página 55). LCMS: m/z = 148 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 21: 5-hidroxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo



Una mezcla de 5-bromo-2-ciano-4-metilpiridina (CAS [886364-86-9], 26.8 g mg, 136 mmol, 1 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (CAS [73183-34-3], 48.4 g, 190 mmol, 1.4 eq), $Pd(dppf)CL_2.CH_2CL_2$ (5.55 g, 6.80 mmol, 0.05 eq), acetato de potasio (40 g, 408 mmol, 3 eq) se agitaron bajo N_2 en 1,4-dioxano (500 mL) durante 2 horas a 110°C. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C antes de la adición gota a gota de peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30%, 83 mL, 816 mmol, 6.0 eq). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase acuosa se acidificó hasta pH 4-5 y se extrajo 3 veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente de PE/EtOAc del 30% hasta 50% de EtOAc). El material obtenido se trituró con pentano y éter dietílico para generar el producto deseado.

Producto intermediario 22: (2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-amino-piridin-2-carboxílico



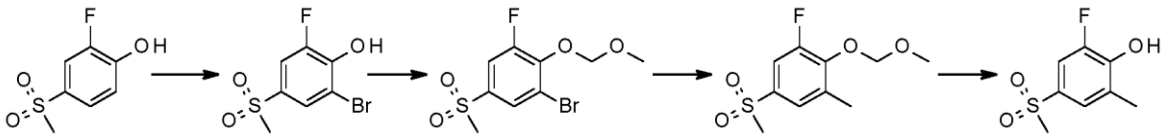
Paso 1: (2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-nitro-piridin-2-carboxílico

Una solución de éster metílico del ácido 5-nitro-piridin-2-carboxílico (CAS [29682-14-2], 1.0 g, 5.49 mmol, 1.0 eq) y 1-amino-propan-2-ol (CAS [78-96-6], 472 µL, 6.04 mmol, 1.1 eq) en EtOH seco (15 mL) bajo N_2 se agitó a 110°C en un tubo sellado. Después de una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad y el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo, gradiente de 50% hasta 80% de EtOAc) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 226 $[M+H]^+$.

Paso 2: (2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-amino-piridin-2-carboxílico

Una suspensión de (2-hidroxi-propil)-amida del ácido 5-nitro-piridin-2-carboxílico y Pd/C en MeOH bajo N_2 se colocó bajo atmósfera de H_2. Luego se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se detuvo y se filtró sobre un papel de filtro Pall-Seitz grueso. La torta resultante se lavó con MeOH y el filtrado se concentró hasta sequedad para proporcionar 1.08 g de aceite incoloro. Se suspendió en H_2O y se liofilizó para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 196 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 23: 2-fluoro-6-metil-4-metilsulfonil-fenol



Paso 1: 2-bromo-6-fluoro-4-metilsulfonil-fenol

Una mezcla de 2-fluoro-4-metilsulfonil-fenol (CAS [398456-87-6], 3 g, 15.7 mmol, 1 eq) y KOAc (1.55 g, 15.7 mmol, 1 eq) en AcOH (40 mL) se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se agregó gota a gota BR^2 (0.812 mL, 15.7 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C, luego se concentró y el precipitado se filtró para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 269.18 [M+H].

Paso 2: 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-3-bromo-5-metilsulfonil-benceno.

Se agregó gota a gota éter clorometil-metílico (107-30-2, 0.87 mL, 11.45 mmol, 1.1 eq) a la solución de 2-bromo-6-fluoro-4-metilsulfonil-fenol (2.8 g, 10.41 mmol, 1 eq) y DIPEA en DCM (20 mL) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con agua y la capa orgánica aislada se secó y se evaporó para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de una elución en gradiente que

variaba desde 0% hasta 100% de EtOAc en ciclohexano. La evaporación del solvente proporcionó el producto deseado. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.02-7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, J_1 = 10.7Hz, J_2 = 2.1Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (s, 3H).

Paso 3: 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-3-metil-5-metilsulfonil-benceno

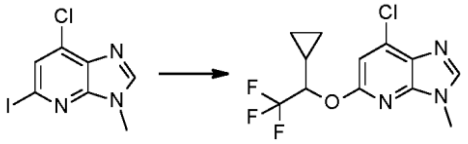
La reacción se realizó en una escala de 2 x 1.4 g en frasquitos de microondas en paralelo. El 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-3-bromo-5-metilsulfonil-benceno (2.8 g, 8.9 mmol, 1 eq) y Cs_2CO_3 (8.74 g, 26.8 mmol, 3 eq) se suspendieron en dioxano (34 mL) y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 minutos en un frasquito de microondas. El catalizador Pd(dppf)CL_2.DCM (1.638 g, 1.8 mmol, 0.2 eq) y el ácido metilborónico (CAS [13061-96-6], 803 mg, 13.4 mmol, 1.5 eq) se agregaron a la mezcla de reacción y la reacción se selló. La reacción se agita a 100°C durante 2 horas. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se filtró. El filtrado se evaporó para obtener 5.8 g de producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de un gradiente de MeOH en DCM (0% hasta 5% de MeOOH) para proporcionar el producto deseado. LC-MS: m/z = 249 [M+H].

Paso 4: 2-fluoro-6-metil-4-metilsulfonil-fenol

Se disolvió 1-fluoro-2-(metoximetoxi)-3-metil-5-

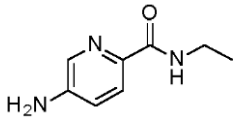
metilsulfonil-benceno (1.9 g, 7.65 mmol, 1 eq) en DCM (12 mL) y TFA (12 mL) y agua (2 mL) se agregaron. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en EtOAc y se precipitó con ciclohexano. El precipitado se filtró y se secó para obtener el producto deseado. LCMS: m/z = 205.33 [M+H]. RMN ^{1}H (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.55-7.50 (m, 2H), 5.74 (d, *J* = 5.4Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Producto intermediario 28: (7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-amina



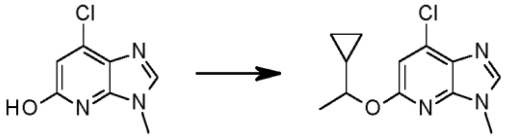
El Int 1 (450 mg, 1.53 mmol, 1.0 equiv.), CuI (29 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (72 mg, 0.3 mmol, 0.2 eq), carbonato de cesio (72 mg, 0.3 mmol, 0.2 eq) se mezclaron juntos en dimetilformamida (2 mL), luego 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (CAS [1993-77-7], 858 mg, 6.13 mmol, 4.0 eq) se agregó y la mezcla se calentó a 80°C. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente de PE/EtOAc desde 20% hasta 80% de EtOAc) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 306 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 32: etilamida del ácido amino-piridin-2-carboxílico



Una suspensión de etilamida del ácido 5-nitro-piridin-2-carboxílico (CAS [1437794-42-7], 3.0 g, 15.38 mmol, 1.0 eq) y Pd/C (carga del 10%, 163 mg, 1.54 mmol, 0.1 eq) se agitó en MeOH (15 mL) bajo N_2. La mezcla se colocó bajo atmósfera de H_2. Luego se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se filtró. La torta resultante se lavó con MeOH y el filtrado se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 166 $[M+H]^+$.

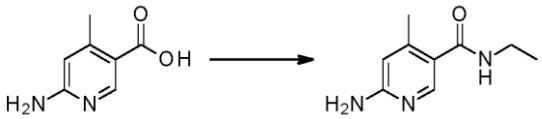
Producto intermediario 48: 7-cloro-5-(1-ciclopropil-etoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina



Una solución enfriada con hielo del Producto intermediario 57 (225 mg, 1.23 mmol, 1.0 equiv.), tri-n-butilfosfina (460 µL, 1.84 mmol, 1.5 eq) y 1-ciclopropiletanol (CAS [765-42-4], 225 mg, 1.23 mmol, 1.0 eq) en THF (10 mL) fue durante 10 minutos. Luego, se agregó dimorfolida azodicarboxílica (CAS [10465-82-4], 472 mg, 1.84 mmol, 1.5 eq) a 0°C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAC y se lavó con salmuera. Los extractos

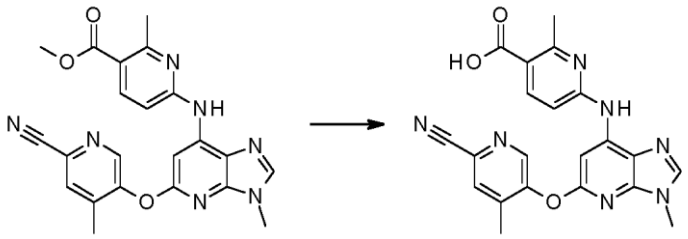
orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente de PE/EtOAc desde 20% hasta 80% de EtOAc) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 252 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 50: N-etil-4-metil-piridin-3-carboxamida



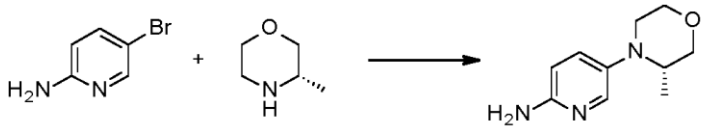
Se mezcló ácido 2-amino-4-metil-5-piridincarboxílico (CAS 179555-11-4, 250 mg, 1.64 mmol, 1.0 equiv.) con HATU (686 mg, 1.80 mmol, 1.1 eq), DIPEA (857 µL, 4.92 mmol, 3.0 eq) y DMF (1.0 M). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se agregó $EtNH_3Cl$ (201 mg, 2.5 mmol, 1.5 eq) y se continuó la agitación durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) y salmuera nuevamente (10 mL). A continuación, la capa orgánica se secó y se evaporó a vacío para proporcionar el producto deseado que se utilizó como tal en la siguiente etapa. LCMS: m/z = 180 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 52: Ácido 6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-2-metil-piridin-3-carboxílico



Se suspendieron el Int 51 (550 mg, 1.1 mmol, 1.0 eq) y LiI (573 mg, 4.3 mmol, 4.0 eq) en piridina anhidra (5 mL) bajo una atmósfera de N_2 y se calentaron hasta 115°C durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y EtOAc. La fase de EtOAc se descartó y el pH de la fase acuosa se ajustó a 5-6. El precipitado resultante se filtró y se secó durante la noche al vacío a 50°C para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 416 $[M+H]^+$.

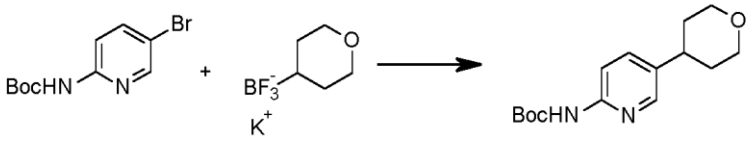
Producto intermediario 53: 5-((S)-3-metil-4-morfolinil)-2-piridinamina



Se cargó un frasquito de reacción con 2-amino-5-bromopiridina (CAS [1072-97-5], 250 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq), (S)-3-metilmorfolina (CAS [350595-57-2], 246 µL, 2.17 mmol, 1.5 eq) y RuPhos Pd G3 (61 mg, 0.073 mmol, 0.05 eq). La mezcla enjuagada con N_2 y LiHMDS (3.5 mL, 3.48 mmol, 2.4 eq,

1.0 M en THF) se agregó gota a gota. Después de agitar durante 20 minutos a 60°C, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se enfrió rápidamente con unas gotas de MeOH. A continuación, el producto en bruto se purificó por cromatografía (DCM/MeOH 95/5 elución isocrática) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 194 $[M+H]^+$.

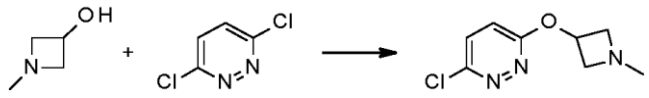
Producto intermediario 54: 5-((S)-3-metil-4-morfolinil)-2-piridinamina



Se mezclaron $NiCL_2$.dme (21 mg, 0.09 mmol, 0.12 eq) y dtbbpy (24 mg, 0.09 mmol, 0.12 eq) en DMA (3 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y se agitó durante 5 minutos. A continuación, 2-(Boc-amino)-5-bromopiridina (CAS [159451-66-8], 204 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq), (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)trifluoroborato de potasio (CAS [1279123 -50-0], 152 mg, 0.79 mmol, 1.05 eq), 2,6-lutidina (140 µL, 1.2 mmol, 1.6 eq) e $[Ir\{dFCF_3ppy\}_2(bpy)]PF_6$ (24 mg, 0.023 mmol, 0.03 eq) se agregaron en sucesión. La mezcla se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos, después de lo cual se agregó 1,4-dioxano anhidro (12 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo irradiación con luz azul (Kessil KSH150B LED Grow Light 150, Blue, 34W). Notas: el frasquito se colocó en un plato de cristalización que

contenía agua. Se aplicó flujo de aire para mantener la reacción por debajo de 20°C. La distancia entre el frasquito y la lámpara fue de aprox. 5 cm. La distancia entre el embudo (flujo de aire) y el frasquito fue de aprox. 5cm. La mezcla se concentró y se repartió entre DCM y agua. Se descartó la capa acuosa. La fase orgánica se secó y se evaporó al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 8/2 a 1/1) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 279 [M+H]+.

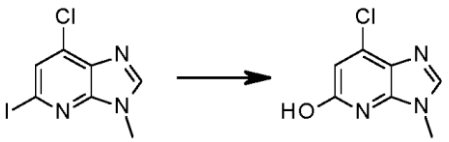
Producto intermediario 56: 3-cloro-6-(1-metilazetidin-3-il)oxipiridazina



A una solución de 1-metilazetidin-3-ol (CAS [111043-48-2], 250 mg, 1.68 mmol, 1.0 eq) en THF anhidro (4 mL) se agregó NaH (101 mg, 2.52 mmol, 4.5 eq, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y posteriormente se calentó hasta 50°C durante otros 10 min. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente, después de lo cual se agregó 3,6-dicloropiridazina (CAS [141-30-0], 161 mg, 1.85 mmol, 1.1 eq) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se agregó gota a gota a una solución agitada de $NaHCO_3$ (10 mL de solución

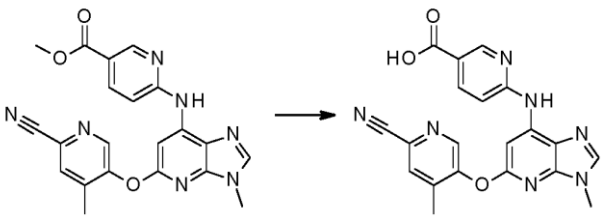
saturada + 10 mL de agua) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 200 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 57: 7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ol



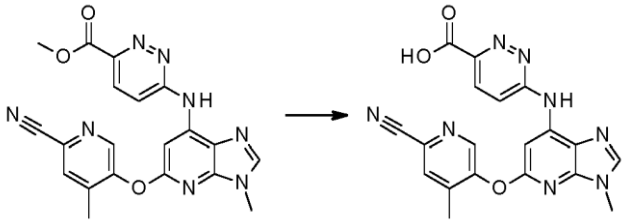
El producto intermediario 1 (6.0 g, 20.48 mmol, 1 eq), tBuBrettPhos Pd G3 (348 mg, 0.410 mmol, 0.02 eq) y monohidrato de CsOH (10.08 g, 61.44 mmol, 3 eq) se mezclaron en 1,4-dioxano (40 mL) después de lo cual se agregó H_2O (3.68 mL, 204.80 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de una noche, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H_2O y las impurezas se extrajeron con EtOAc. La capa acuosa se acidificó a pH = 5 y el compuesto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 184 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 61: Ácido 6-[5-(6-ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-nicotínico



El producto intermediario 60 (1.24 g, 3.0 mmol, 1.0 eq) y LiI (1.20 g, 9.0 mmol, 3.0 eq) se suspendieron en piridina anhidra (10 mL, 0.3 M) en atmósfera de N_2 y se calentaron hasta 115°C durante 2 días. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y EtOAc. La fase de EtOAc se descartó y el pH de la fase acuosa se ajustó a 5-6. El precipitado resultante se filtró y se secó durante la noche al vacío a 50°C para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 402 $[M+H]^+$.

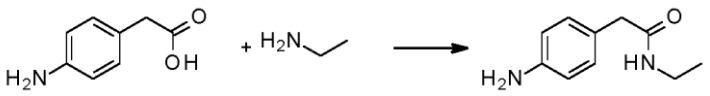
Producto intermediario 63: Ácido 6-[5-(6-ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridazin-3-carboxílico



Se suspendieron el producto intermediario 62 (1.24 g, 3.0 mmol, 1.0 eq) y LiI (1.20 g, 9.0 mmol, 3.0 eq) en piridina anhidra (10 mL) en atmósfera de N_2 y se calentaron hasta 115°C durante 48 h. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 y EtOAc. La fase de EtOAc se descartó y el pH de la fase acuosa se ajustó hasta un pH entre 5 y 6. El precipitado resultante se filtró y se secó

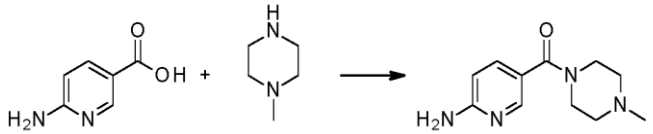
durante la noche al vacío a 50°C para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 403 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 83: 2-(4-amino-fenil)-N-etil-acetamida



A una solución de ácido 4-aminofenilacético (CAS [1197-55-3], 1.0 g, 6.61 mmol, 1.0 eq.), EDCI (1.52 g, 7.94 mmol, 1.2 eq) y HOBt (1.21 g, 7.94 mmol, 1.2 eq) en diclorometano (30 mL) se agregó etilamina (CAS [75-04-7], 3.63 mL, 7.27 mmol, 1.0 eq) y DIPEA (2.30 mL, 13.2 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 179 $[M+H]^+$.

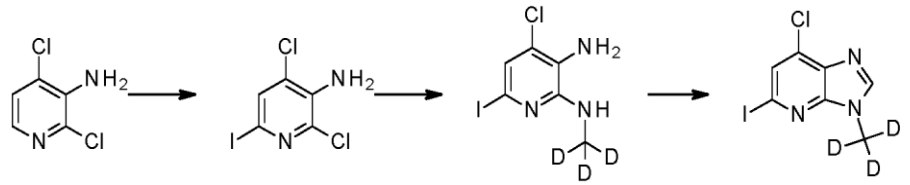
Producto intermediario 84: 6-amino-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



El ácido 6-amino-nicotínico (CAS [3167-49-5], 19.6 g, 142 mmol, 1.0 eq), N-metil-piperazina (CAS [109-01-3], 19 mL, 170 mmol, 1.2 eq) y DIPEA (54 mL, 313 mmol, 2.2 eq) se agitaron en EtOH seco (250 mL) antes de la adición de HATU (81 g, 213 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 18 h, luego se concentró. Apareció un sólido que se filtró y se desechó. El filtrado se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de DCM/EtOH/NH_3 acuoso al 25% (en una relación 7/1/0.1) como eluyente para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 221 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 85: 7-cloro-5-yodo-3-(trideuteriometil) imidazo[4,5-b]piridina



El paso 1 y el paso 2 fueron similares a los del producto intermediario 1.

Paso 3: 4-cloro-6-yodo-N2-(trideuteriometil)-piridin-2,3-diamina

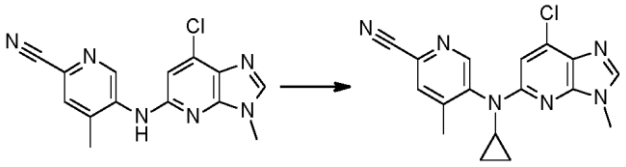
Se disolvió 2,4-dicloro-6-yodo-piridin-3-amina (10 g, 0.03 mmol, 1 eq) en n-butanol (150 mL) en autoclave (300 mL). Se agregaron clorhidrato de metil-d3-amina (CAS [74326-22-8], 5 g, 0.07 mmol, 2.3 eq) y TEA (9.69 mL, 0.07 mmol, 1 eq) bajo N_2 a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 180°C durante 48 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado que se usó en la siguiente etapa como tal. LCMS: m/z = 287 [M+H].

Paso 4: 7-cloro-5-yodo-3-(trideuteriometil)-imidazo[4,5-b]piridina

A una solución de 4-cloro-6-yodo-N2-

(trideuteriometil)piridin-2,3-diamina (10 g, 0.03 mmol, 1 eq) en ácido fórmico (5 mL) se agregó ortoformiato de trimetilo (10 mL, 0.09 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se diluyó con DCM y se enfrió rápidamente con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Después de la extracción con DCM, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar un material en bruto. Se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de eluyente ciclohexano/EtOAc, gradiente de 0 a 70% de EtOAc para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 297 [M+H].

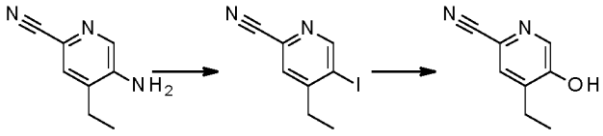
Producto intermediario 86: 5-[(7-cloro-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-ciclopropil-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo



El producto intermediario 4 (150 mg, 0.50 mmol, 1 eq), ácido ciclopropilborónico (CAS [411235-57-9], 86.26 mg mL, 1.0 mmol, 2 eq) y Cs_2CO_3 (106.44 mg, 1.0 mmol, 2 eq) se suspendió en DMF (5 mL) en un matraz de fondo redondo equipado con tubo de secado y tamices moleculares 4Å. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. En un matraz separado, 2,2'-bipiridina (78.42 mg, 0.05 mmol, 0.1 eq) y acetato de cobre (II) (91.20 mg, 1.00 mmol, 2 eq) se

suspendieron en acetonitrilo (2.5 mL) y la mezcla se calentó a 80°C durante 10 minutos. Después de 10 minutos, la solución caliente se agregó a la suspensión de compuestos en DMF. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la temperatura de reacción se elevó a 55°C, la reacción se agitó durante la noche a 55°C. La reacción se enfrió, se agregó agua y la suspensión obtenida se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se evaporaron para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por separación cromatográfica mediante el uso de 0–25% (10% de MeOH/DCM) en un sistema DCM para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 340 [M+H].

Producto intermediario 87: 4-etil-5-hidroxi-piridin-2-carbonitrilo



Paso 1: 4-etil-5-yodo-piridin-2-carbonitrilo

A una suspensión enfriada con hielo del producto intermediario 20 (1 g, 6.8 mmol, 1 eq) en agua (20 mL) se agregó ácido clorhídrico (3.5 mL, 7.5 mmol, 1.1 eq) y una solución acuosa (3 mL) de nitrito de sodio (0.518 g, 7.5 mmol, 1.1 eq). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante 15 minutos, después de lo cual se agregó una solución

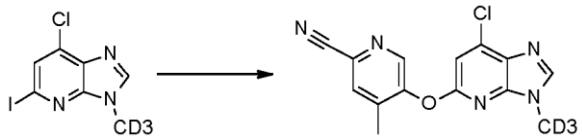
acuosa (5 mL) de yoduro de potasio (1.24 g, 7.5 mmol, 1.1 eq). La mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se aisló y la fase acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano como solvente A y ciclohexano: acetato de etilo = 5:1 como gradiente de solvente B de 0–100% de solvente B). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 259 [M+H].

Paso 2: 4-etil-5-hidroxi-piridin-2-carbonitrilo

La reacción se llevó a cabo en 2 recipientes de microondas. A una solución de 4-etil-5-yodo-piridin-2-carbonitrilo (1.38 g, 5.35 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) se agregó bis(pinacolato)diboro (1.9 g, 7.49 mmol, 1.4 eq) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (0.441 g, 0.54 mmol, 0.1 eq) y acetato de potasio (1.58 g, 16.1 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se purgó con argón y luego se calentó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 150°C. Las mezclas de reacción se enfriaron hasta 0°C, después de lo cual se agregó lentamente una solución de peróxido de hidrógeno (30% p/p 3.28 mL, 32.1 mmol, 6 eq). La mezcla de reacción se continuó

agitando a temperatura ambiente durante 18 h. Las mezclas combinadas se filtraron y el residuo se lavó con acetato de etilo (100 mL). El licor madre se lavó con agua (50 mL) y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto crudo. La purificación se realiza por cromatografía en columna mediante el uso de ciclohexano como solvente A y ciclohexano: acetato de etilo = 1:1 como solvente B (gradiente de 0–100% de solvente B) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 149.05 [M+H].

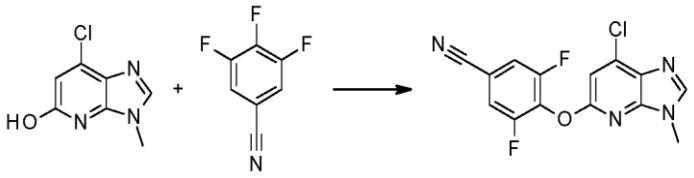
Producto intermediario 89: 5-[7-cloro-3-(trideuteriometil)-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo



El producto intermediario 85 (2.1 g, 7.1 mmol, 1.0 eq), Producto intermediario 21 (1.43 g, 10.6 mmol, 1.5 eq), CuI (270 mg, 1.42 mmol, 0.2 eq), TMHD (3.0 mL, 14.2 mmol, 2 eq) y Cs_2CO_3 (4.61 g, 14.2 mmol, 2 eq) se mezclaron al aire, se agregó DMF (12 mL) y la mezcla se agitó a 85°C durante 72 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0°C. La pasta espesa resultante luego se filtró y la torta se lavó con DMF enfriada con hielo. Luego se lavó con MTBE enfriado con hielo. Después de secar la torta, se suspendió en 25 mL de solución acuosa de TMEDA al 10%. Se agitó durante 2 h, se filtró y la torta se lavó con agua para proporcionar el

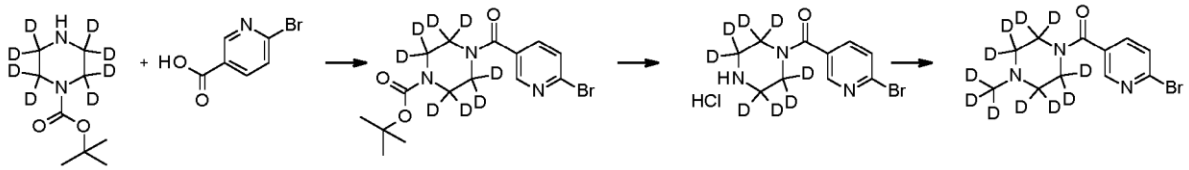
producto deseado. LCMS: m/z = 303 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 92: 4-(7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-3,5-difluoro-benzonitrilo



Una mezcla del Int 57 (300 mg, 1.63 mmol, 1 eq), 3,4,5-trifluorobenzonitrilo ([134227-45-5], 300 mg, 1.63 mmol, 1 eq), K_2CO_3 (452 mg, 3.26 mmol, 2 eq) en NMP (3 mL) se calentó durante 18 horas a 100°C. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (PE/EtOAc 50/50 hasta 0/100) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 321 $[M+H]^+$.

Producto intermediario 93: (6-bromo-3-piridil)-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(trideuteriometil)piperazin-1-il]metanona



Paso 1: terc-butil-4-(6-bromopiridin-3-carbonil)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-piperazin-1-carboxilato

Una mezcla de ácido 6-bromonicotínico ([6311-35-9],

745 mg, 3.69 mmol, 1.1 eq), piperazina-d8-NT-Boc ([1126621-86-0], 650 mg, 3.35 mmol, 1 eq), HATU (1.4 g, 3.69 mmol, 1.1 mmol) y Et_3N (0.93 mL, 6.7 mmol, 2 eq) en DCM (15 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con DCM y se extrajo dos veces con una solución acuosa saturada de NH_4Cl. La capa orgánica resultante se evaporó para proporcionar un aceite. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 100/0 hasta 98/2) para proporcionar el producto deseado.

Paso 2: (6-bromo-3-piridil)-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriopiperazin-1-il)metanona

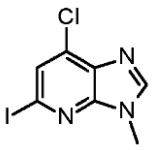
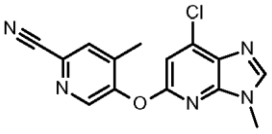
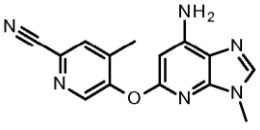
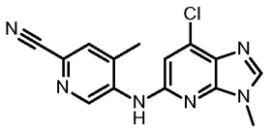
Terc-butil-4-(6-bromopiridin-3-carbonil)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-piperazin-1-carboxilato (1.1 g, 2.9 mmol, 1 eq) se mezcló con HCl 4 M en solución de dioxano (7 mL, 29 mmol, 10 eq) en dioxano (20 mL). Se agregó una pequeña cantidad de agua para mejorar la solubilidad general. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró hasta sequedad para proporcionar la sal HCl del producto deseado.

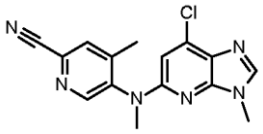
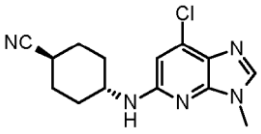
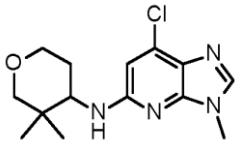
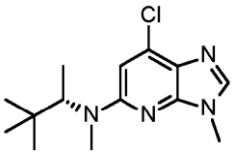
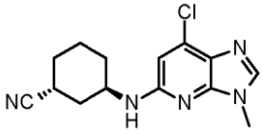
Paso 3: (6-bromo-3-piridil)-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(trideuteriometil)piperazin-1-il]metanona

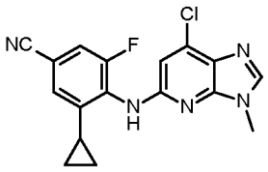
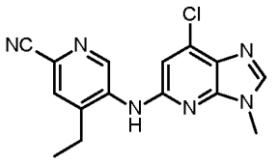
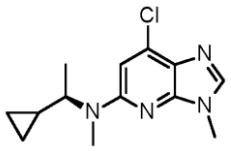
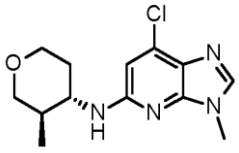
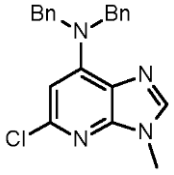
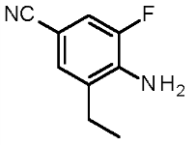
La sal HCl de (6-bromo-3-piridil)-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriopiperazin-1-il)metanona (300 mg, 0.96 mmol, 1 eq.) se mezcló con NaH (115 mg, 2.88 mmol, 3 eq) en THF (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente

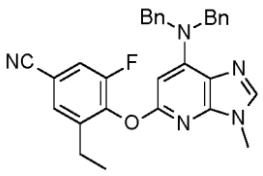
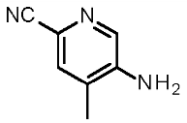
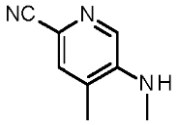
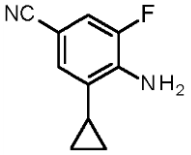
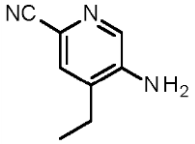
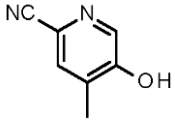
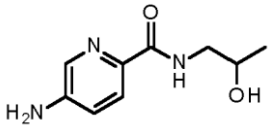
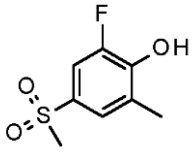
durante 30 min. A continuación, se agregó gota a gota yodometano-d_3 (60 µL, 0.96 mmol, 1 eq) a la mezcla. La mezcla se agitó a 40°C. Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró para proporcionar el producto en bruto deseado que se usó como tal.

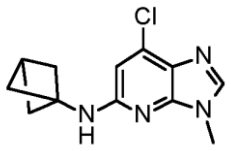
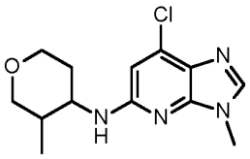
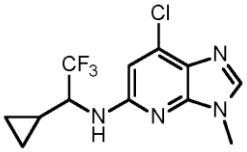
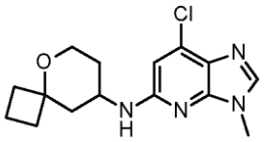
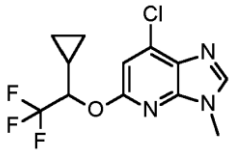
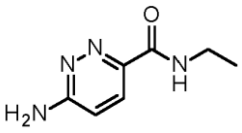
Tabla II. Productos intermediarios hacia compuestos ilustrativos de la invención.

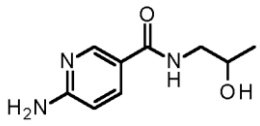
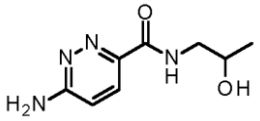
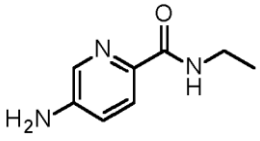
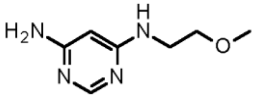
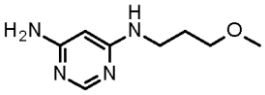
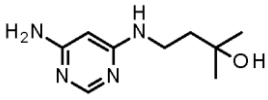
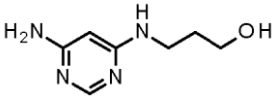
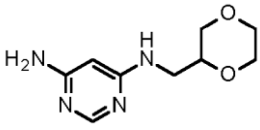
Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
1		7-Cloro-5-yodo-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	CAS [2587-02-2]	Ejemplificado	293	294
2		5-(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 1	Ejemplificado	300	300
3		5-(7-Amino-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2	Ejemplificado	280	281
4		5-(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 1, Int 17	Ejemplificado	299	299

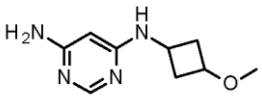
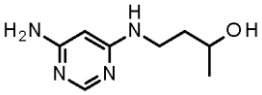
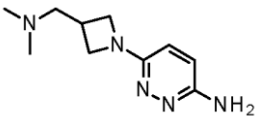
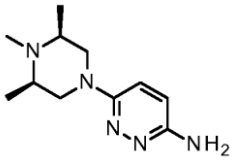
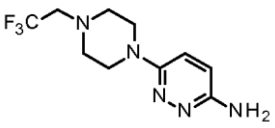
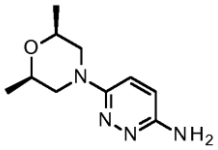
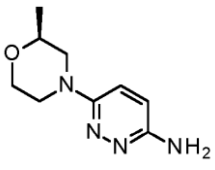
Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
5		5-[(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-metil-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 1, Int 18	Ejemplificado	313	313
6		(±)-4-[(7-cloro-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)amino]ciclohexan-carbonitrilo	Int 1, [873537-33-8]	B3	290	290
7		7-cloro-N-(3,3-dimetiltetrahidropiran-4-il)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	Int 1, [1400580-54-2]	B3	295	295
8		(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-metil-((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amina	Int 67	Ejemplificado	280	281
9		(±)-(1R,3R)-3-[(7-cloro-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)amino] ciclohexanocarbonitrilo	Int 1, [920966-30-9]	B3	290	290

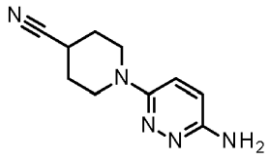
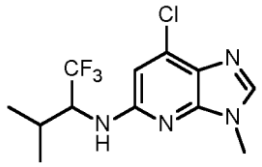
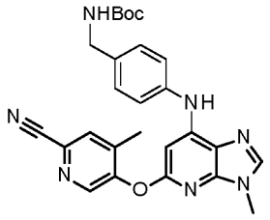
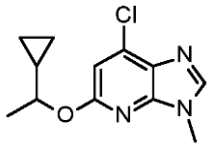
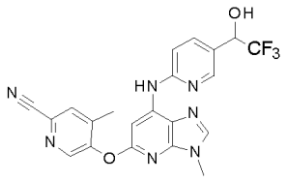
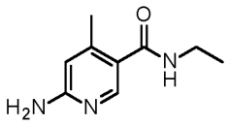
Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
10		4-[(7-cloro-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)amino]-3-ciclopropil-5-fluoro-benzonitrilo	Int 1, Int 19	B3	342	342
11		5-[(7-cloro-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)amino]-4-etil-piridin-2-carbonitrilo	Int 1, Int 20	B3	313	313
12		(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-((R)-1-ciclopropil-etil)-metil-amina	Int 65, [6240-96-6]	Ejemplificado	264	265
13		(±)-7-cloro-3-metil-N-[(3R,4S)-3-metiltetrahidropiran-4-il]imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	Int 1, [1682655-57-7]	B3	281	281
14		Dibencil-(5-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-amina	[2587-02-2]	Ejemplificado	362	363
15		4-amino-3-etil-5-fluorobenzonitrilo	[63069-50-1]	Ejemplificado	164	165

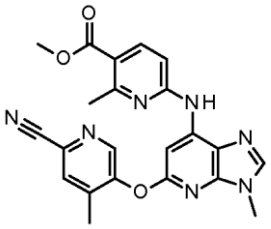
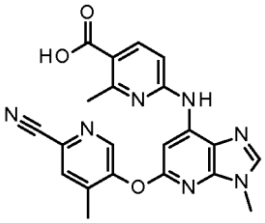
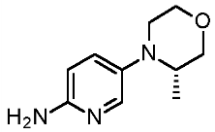
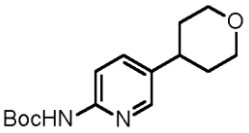
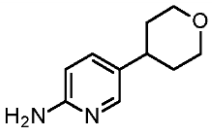
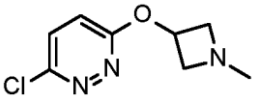
Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
16		4-(7-Dibencilamino-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ilamino)-3-etil-5-fluoro-benzonitrilo	Int 15, Int. 16	Ejemplificado	490	491
17		5-amino-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	[156118-16-0]	Ejemplificado	133	134
18		3-Metil-4-metilamino-benzonitrilo	Int 17	Ejemplificado	147	148
19		4-Amino-3-ciclopropil-5-fluoro-benzonitrilo	[63069-50-1]	Ejemplificado	176	177
20		5-Amino-4-etil-piridin-2-carbonitrilo	[929617-29-8]	Ejemplificado	147	148
21		5-hidroxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	[886364-86-9]	Ejemplificado	134	135
22		(2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 5-Amino-piridin-2-carboxílico	[29682-14-2], [78-96-6]	Ejemplificado	195	226
23		2-fluoro-6-metil-4-metilsulfonil-fenol	[398456-87-6]	Ejemplificado	204	205

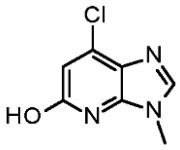
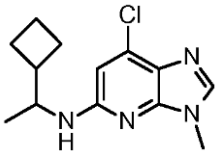
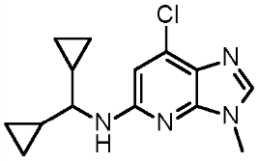
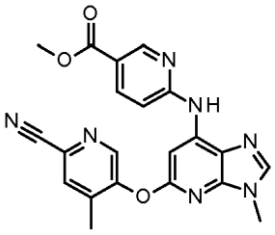
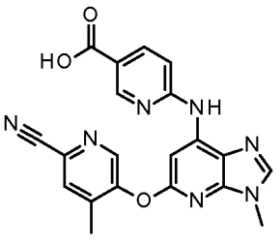
Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
24		N-(3-biciclo[1.1.1]pentanil)-7-cloro-3-metil-imidazo-[4,5-b]piridin-5-amina	Int 1, [2287-35-0]	B3	249	249
25		7-cloro-3-metil-N-(3-metiltetrahidropiran-4-il)imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	Int 1, [1787906-12-0]	B3	281	281
26		7-cloro-N-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	Int 1, [75702-99-7]	B3	305	305
27		7-cloro-3-metil-N-(5-oxaespiro[3,5]nonan-8-il)imidazo[4,5-b]piridin-5-amina	Int 1, [1309434-30-7]	B3	307	307
28		7-Cloro-5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	Int 1, [1993-77-7]	Ejemplificado	305	306
29		Etilamida del ácido 6-amino-piridazin-3-carboxílico	[301548-08-3] y [75-04-7]	A2	166	167

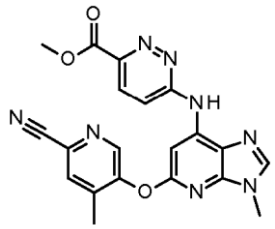
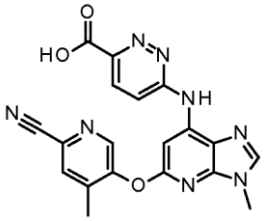
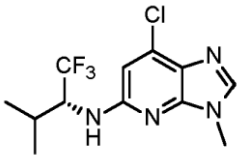
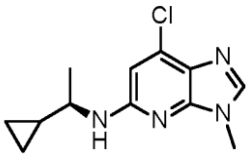
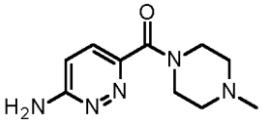
Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
30		6-Amino-N-(2-hidroxi-propil)-nicotinamida	[231958-14-8] y [78-96-6]	A2	195	196
31		(2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 6-amino-piridazin-3-carboxílico	[301548-08-3] y [78-96-6]	A2	167	168
32		Etilamida del ácido 5-Amino-piridin-2-carboxílico	[1437794-42-7]	Ejemplificado	165	166
33		N-(2-Metoxi-etil)-pirimidin-4,6-diamina	[5305-59-9] y [109-85-3]	P1	168	169
34		N-(3-Metoxi-propil)-pirimidin-4,6-diamina	[5305-59-9] y [5332-73-0]	P1	182	183
35		4-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-2-metil-butan-2-ol	[5305-59-9] y [26734-08-7]	P1	196	197
36		3-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-propan-1-ol	[5305-59-9] y [156-87-6]	P1	168	169
37		N-[1,4]Dioxan-2-ilmetil-pirimidin-4,6-diamina	[5305-59-9] y [88277-83-2]	P1	210	211

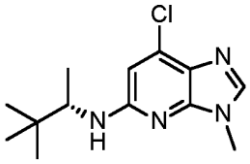
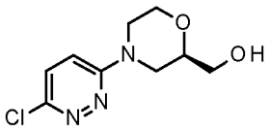
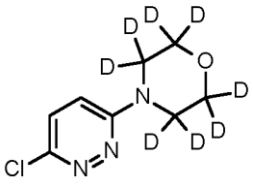
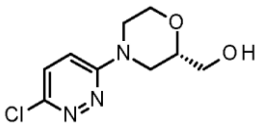
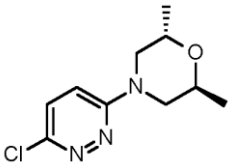
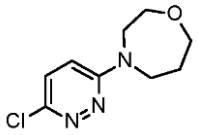
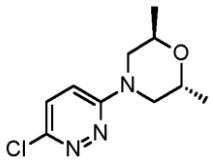
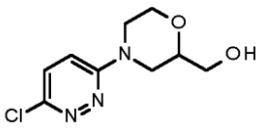
Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
38		N-(3-Metoxi-ciclobutil)-pirimidin-4,6-diamina	[5305-59-9] y [1234615-98-5]	P1	194	195
39		4-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-butan-2-ol	[5305-59-9] y [39884-48-5]	P1	182	183
40		6-(3-Dimetilaminometil-azetidin-1-il)-piridazin-3-ilamina	[187973-60-0] y [321890-22-6]	P2	207	208
41		(±)-6-((3R,5S)-3,4,5-Trimetil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamina	[187973-60-0] y [147539-61-5]	P2	221	222
42		6-[4-(2,2,2-Trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamina	[187973-60-0] y [13349-90-1]	P2	261	262
43		(±)-6-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piridazin-3-ilamina	[187973-60-0] y [6485-55-8]	P2	208	209
44		6-((S)-2-Metil-morfolin-4-il)-piridazin-3-ilamina	[187973-60-0] y [74572-13-7]	P2	194	195

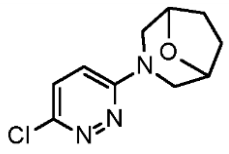
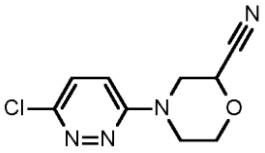
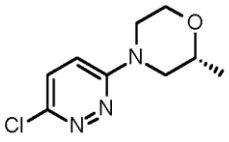
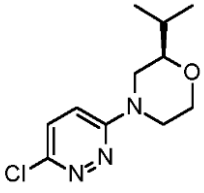
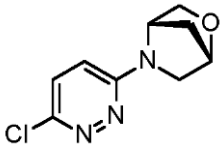
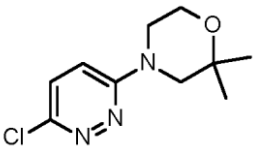
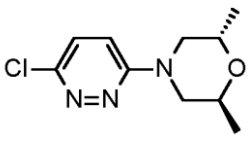
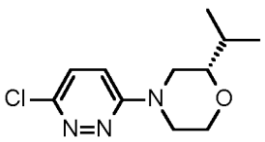
Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
45		1-(6-Amino-piridazin-3-il)-piperidin-4-carbonitrilo	[187973-60-0] y [4395-98-6]	P2	203	204
46		(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-(2-metil-1-trifluorometil-propil)-amina	Int 1, [1582-18-9]	B3	307	307
47		5-[7-[4-(N-Boc-aminometil)anilino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 1, [94838-55-8]	B1	485	486
48		7-Cloro-5-(1-ciclopropil-etoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina	Int 57	Ejemplificado	251	252
49		4-Metil-5-[3-metil-7-[[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-2-piridil]-amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 3, [1188477-81-7]	B3	455	456
50		*N*-etil-4-metil-piridin-3-carboxamida	[179555-11-4]	Ejemplificado	179	180

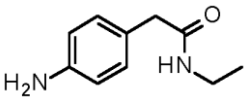
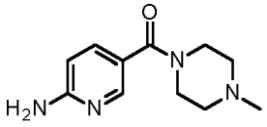
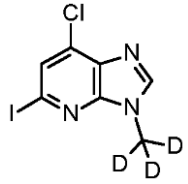
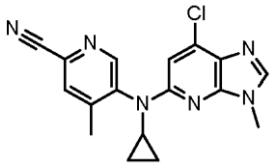
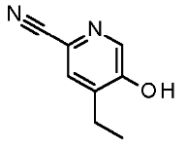
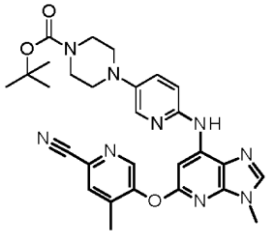
Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
51		6-[[5-[(6-Ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-2-metil-piridin-3-carboxilato de metilo	Int 2, [872355-52-7]	B1	429	430
52		Ácido 6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-2-metil-piridin-3-carboxílico	Int 51	Ejemplificado	415	416
53		5-((*S*)-3-metil-4-morfolinil)-2-piridinamina	[1072-97-5], [350595-57-2]	Ejemplificado	193	194
54		*N*-Boc-5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-amina	[159451-66-8], [1279123-50-0]	Ejemplificado	278	279
55		5-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-amina	Int 54	D1	178	179
56		3-cloro-6-(1-metilazetidin-3-il)oxipiridazina	[111043-48-2], [141-30-0]	Ejemplificado	200	200

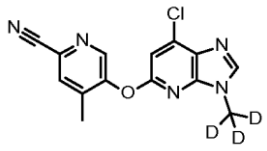
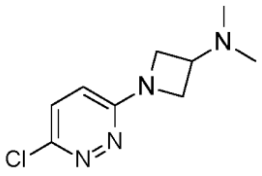
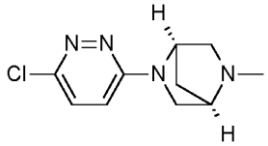
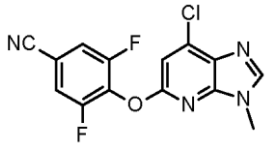
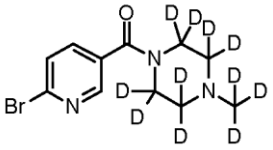
Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
57		7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ol	Int 1	Ejemplificado	184	184
58		(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-(1-ciclobutil-etil)-amina	Int 1, [60637-96-9]	B3	264	265
59		(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-diciclopropilmetil-amina	Int 1, [13375-29-6]	B3	276	277
60		Metil éster del ácido 6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-nicotínico	Int 2, [36052-24-1]	B1	415	416
61		Ácido 6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-nicotínico	Int 60	Ejemplificado	401	402

Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
62		Metil éster del ácido 6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridazin-3-carboxílico	Int 2, [98140-96-6]	B1	416	417
63		Ácido 6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridazin-3-carboxílico	Int 62	Ejemplificado	402	403
64		(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-((R)-2-metil-1-trifluorometil-propil)-amina	Int 1, [1032181-63-7]	B3	306	307
65		(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-((R)-1-ciclopropil-etil)-amina	Int 1, [6240-96-6]	B3	251	251
66		(6-aminopiridazin-3-il)-(4-metilpiperazin-1-il)metanona	[301548-08-3] y [109-01-3]	A3	221	222

Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
67		(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4p,5-b]piridin-5-il)-((S)-1,2,2-trimetil-propil)-amina	Int 1, [22526-47-2]	B1	267	267
68		[(R)-4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-morfolin-2-il]-metanol	[141-30-0], [1436436-17-7]	P3	229	230
69		4-(6-cloropiridazin-3-il)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-morfolina	[141-30-0], [342611-02-3]	P3	207	208
70		[(S)-4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-morfolin-2-il]-metanol	[141-30-0], [1313584-92-7]	P3	229	230
71		(2S,6S)-4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-2,6-dimetil-morfolina	[141-30-0], [276252-76-4]	P3	227	228
72		4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-[1,4]oxazepano	[141-30-0], [5638-60-8]	P3	213	214
73		(2R,6R)-4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-2,6-dimetil-morfolina	[141-30-0], [171753-74-5]	P3	227	228
74		[4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-morfolin-2-il]-metanol	[141-30-0], [103003-01-6]	P3	229	230

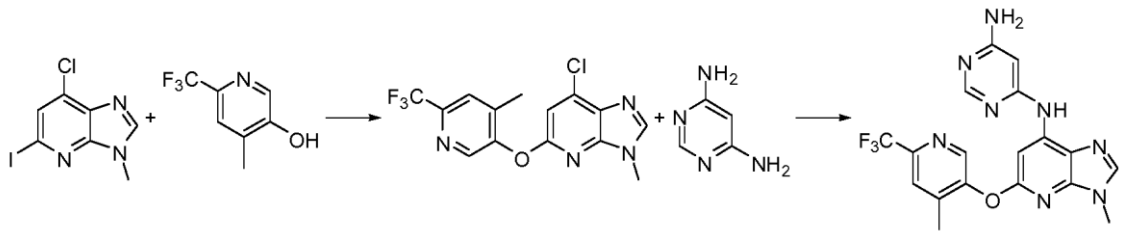
Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
75		3-(6-Cloro-piridazin-3-il)-8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano	[141-30-0], [54745-74-3]	P3	225	226
76		4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-morfolin-2-carbonitrilo	[141-30-0], [1205751-07-0]	P3	224	225
77		(R)-4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-2-metil-morfolina	[141-30-0], [168038-14-0]	P3	213	214
78		(R)-4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-2-isopropil-morfolina	[141-30-0], [792886-64-7]	P3	241	242
79		(1S,4S)-5-(6-Cloro-piridazin-3-il)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano	[141-30-0], [547716-11-0]	P3	211	212
80		4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-2,2-dimetil-morfolina	[141-30-0], [147688-58-2]	P3	227	228
81		(*rel*)-(2S,6S)-4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-2,6-dimetil-morfolina	[141-30-0], [6485-45-6]	P3	227	228
82		(S)-4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-2-isopropil-morfolina	[141-30-0], [1286768-31-7]	P3	241	242

Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
83		2-(4-Amino-fenil)-N-etil-acetamida	[1197-55-3], [75-04-7]	Ejemplificado	178	179
84		6-amino-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	[3167-49-5], [109-01-3]	Ejemplificado	220	221
85		7-cloro-5-yodo-3-(trideuteriometil)imidazo [4,5-b]piridina	[2587-02-2]	Ejemplificado	297	297
86		5-[(7-cloro-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-ciclopropil-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 4, [411235-57-9]	Ejemplificado	339	340
87		4-etil-5-hidroxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 20	Ejemplificado	148	149
88		4-[6-[[5-[(6-Ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-3-piridil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo	Int 2, [571188-59-5]	B1	542	543

Int	Estructura	Nombre	SM	Método	PM	Mes
89		5-[7-cloro-3-(trideuteriometil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 85, Int 21	Ejemplificado	303	303
90		1-(6-cloropiridazin-3-il)-N,N-dimetil-azetidin-3-amina	[141-30-0], [935670-07-8]	P3	213	213
91		(1R,4R)-2-(6-Cloro-piridazin-3-il)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano	[141-30-0], [125224-64-8]	P3	224	225
92		4-(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-3,5-difluoro-benzonitrilo	Int 57, [134227-45-5]	Ejemplificado	321	321
93		(6-bromo-3-piridil)-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(trideuteriometil)piperazin-1-il]metanona	[1126621-86-0], [6311-35-9] y [865-50-9]	Ejemplificado	295	295-297

Ejemplos Ilustrativos

Compuesto 1: N-[3-Metil-5-(4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-pirimidin-4,6-diamina



Paso 1: 7-Cloro-3-metil-5-(4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

El producto intermediario 1 (110 mg, 0.377 mmol, 1.0 eq), 4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-ol (CAS [1253790-72-5], 100 mg, 0.565 mmol, 1.5 eq), CuI (7 mg, 0.038 mmol, 0.1 eq), TMHD [1118-71-4] (78 µL, 0.377, 1.0 eq) y Cs_2CO_3 (246 mg, 0.754 mmol, 2.0 eq) se mezclaron bajo aire, DMF seco (1 mL) se agregó y la mezcla se agitó a 85°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró sobre papel de filtro grueso pall-seitz. La torta resultante se lavó con EtOAc. El filtrado obtenido se lavó con H_2O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/DCM, gradiente de 20% hasta 60% de EtOAc) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 343 $[M+H]^+$.

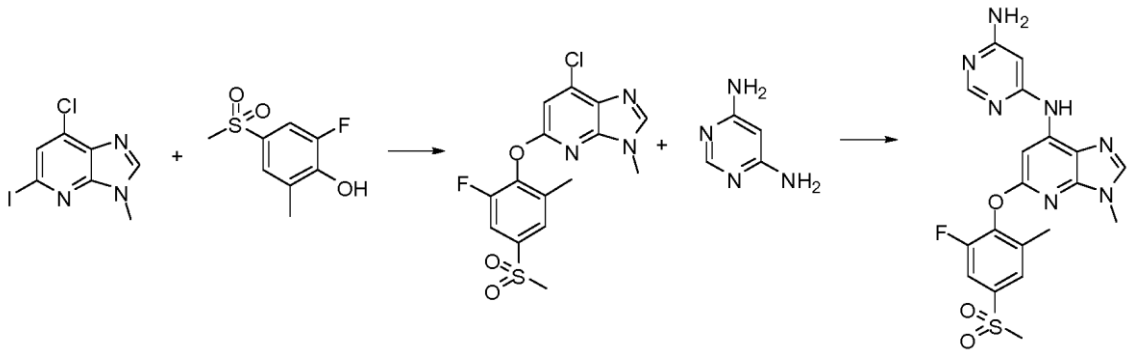
Paso 2: N-[3-Metil-5-(4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-

iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]pirimidin-4,6-diamina

La 7-cloro-3-metil-5-(4-metil-6-trifluorometil-piridin-3-iloxi)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (40 mg, 0.117 mmol, 1.0 eq), pirimidin-4,6-diamina (CAS [79364-63-9], 26 mg, 0.234 mmol, 2.0 eq), MorDALPhos Pd G3 (2 mg, 0.002 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos (1 mg, 0.002 mmol, 0.02 eq), Cs_2CO_3 (46 mg, 0.140 mmol, 1.2 eq) se mezclaron bajo N_2, después de lo cual se agregó 1,4-dioxano (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 110°C. Después de una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 2 mL de DMSO y HPLC preparativa purificada para proporcionar el producto deseado.

LCMS: m/z = 417 $[M+H]^+$.

Compuesto 2: N-[5-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-6-metil-fenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-pirimidin-4,6-diamina



Paso 1: 7-Cloro-5-(2-fluoro-4-metanosulfonil-6-metil-fenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

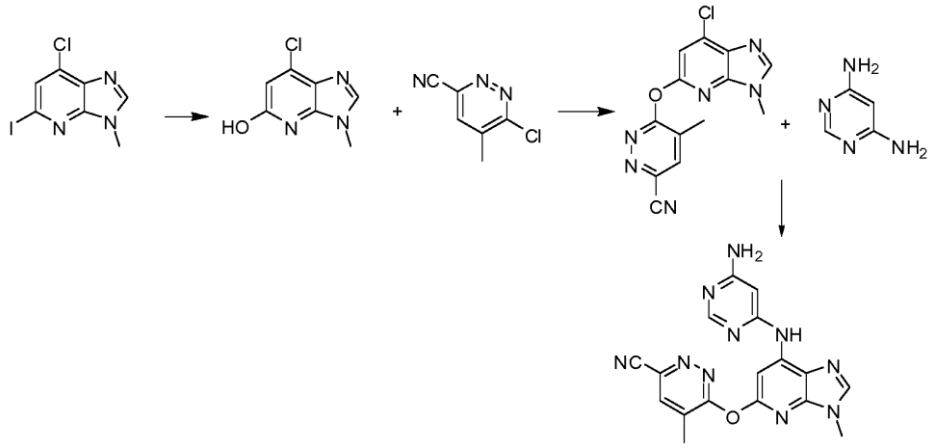
El producto intermediario 1 (957 mg, 3.27 mmol, 1.0 eq), producto intermediario 23 (1.0 g, 4.90 mmol, 1.5 eq),

CuI (62 mg, 0.327 mmol, 0.1 eq), TMHD (CAS [1118-71-4], 681 µL, 3.27, 1.0 eq) y Cs_2CO_3 (2.13 g, 6.54 mmol, 2.0 eq) se mezclaron al aire, se agregó DMF seco (10 mL) y la mezcla se agitó a 85°C. Después de una semana, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre papel de filtro grueso pall-seitz. La torta resultante se lavó con EtOAc. El filtrado obtenido se lavó con H_2O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc//DCM, 10% hasta 100% de EtOAc) para proporcionar el producto deseado.

Paso 2: N-[5-(2-fluoro-4-metanosulfonil-6-metil-fenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-pirimidin-4,6-diamina

La 7-cloro-5-(2-fluoro-4-metanosulfonil-6-metil-fenoxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (50 mg, 0.136 mmol, 1.0 eq), pirimidin-4,6-diamina (CAS [79364-63-9], 30 mg, 0.271 mmol, 2.0 eq), MorDALPhos Pd G3 (2 mg, 0.002 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos (1 mg, 0.002 mmol, 0.02 eq) y Cs_2CO_3 (53 mg, 0.163 mmol, 1.2 eq) se mezclaron juntos bajo N2, se agregó 1,4-dioxano (1 mL). La mezcla resultante se agitó a 110°C. Después de una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 2 mL de DMSO y HPLC preparativa purificada para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 444 $[M+H]^+$.

Compuesto 3: 6-[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi]-5-metil-piridazin-3-carbonitrilo



Paso 1: 7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ol

El producto intermediario 1 (6.0 g, 20.48 mmol, 1.0 eq), tBuBrettPhos Pd G3 (348 mg, 0.410 mmol, 0.02 eq) y monohidrato de CsOH (10.08g, 61.44 mmol, 3.0 eq) se mezclaron en 1,4-dioxano (40 mL) y se agregó H_2O (3.68 mL, 204.80 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó mecánicamente a temperatura ambiente. Después de una noche, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con H_2O y las impurezas se extrajeron con EtOAc. La capa acuosa se acidificó hasta pH = 5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 184 $[M+H]^+$.

Paso 2: 6-(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-5-metil-piridazin-3-carbonitrilo

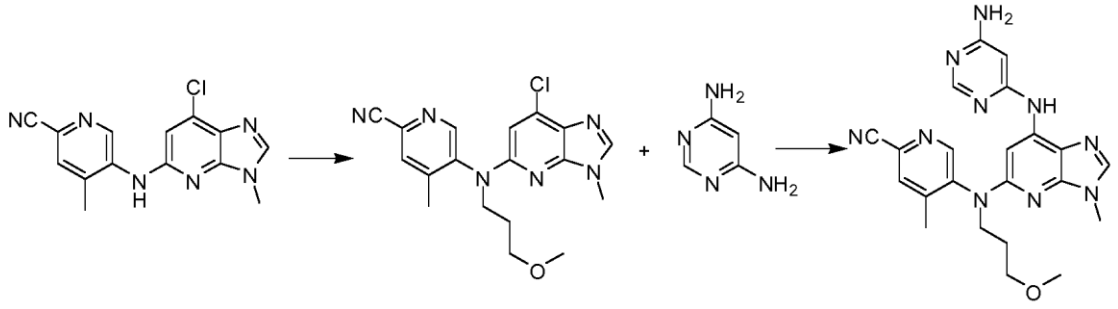
El 7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-ol

(500 mg, 2.73 mmol, 1.0 eq), 6-cloro-5-metil-piridazin-3-carbonitrilo (627 mg, 4.10 mmol, 1.5 eq) y K_2CO_3 (566 mg, 4.10 mmol, 1.5 eq) se mezclaron juntos bajo N_2. A continuación, se agregó DMF seco (8 mL) y la mezcla se agitó a 100°C. Después de 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se enfrió rápidamente con H_2O para dar lugar a una suspensión. La filtración dio un sólido que se lavó con H_2O y luego se secó en el horno al vacío para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 301 $[M+H]^+$.

Paso 3: 6-[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo [4,5-b]piridin-5-iloxi]-5-metil-piridazin-3-carbonitrilo

El 6-(7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-5-metil-piridazin-3-carbonitrilo (50 mg, 0.167 mmol, 1.0 eq), pirimidin-4,6-diamina [79364-63-9] (37 mg, 0.333 mmol, 2.0 eq), $Pd_2(dba)_3$ (3 mg, 0.003 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos (3 mg, 0.006 mmol, 0.04 eq) y Cs_2CO_3 (65 mg, 0.200 mmol, 1.2 eq) se mezclaron juntos bajo N_2, se agregó dioxano (1 mL) y la mezcla se agitó a 110°C. Después de una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 2 mL de DMSO y HPLC preparativa purificada para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 375 $[M+H]^+$.

Compuesto 4: 5-[[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-(3-metoxi-propil)-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo



Paso 1: 5-[(7-Cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-(3-metoxi-propil)-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo

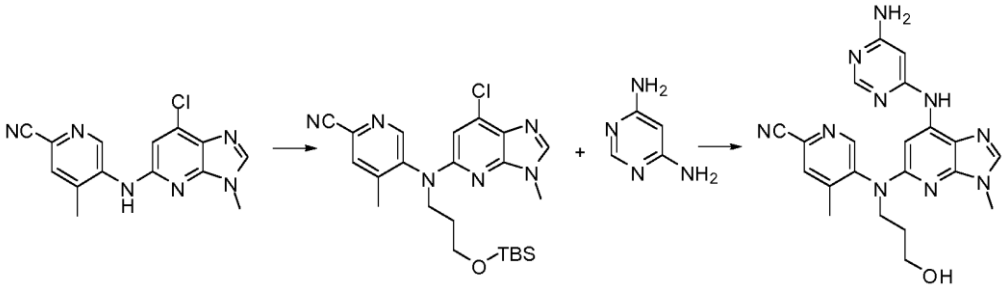
A una solución del producto intermediario 4 (150 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq) y Cs_2CO_3 (186 mg, 0.57 mmol, 1.2 eq) en DMF seco (3 mL) bajo N_2 se agregó 1-bromo-3-metoxipropano (CAS [36865-41-5], 147 mg, 0.96 mmol, 2.0 eq). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se enfrió rápidamente con H_2O. El compuesto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (MeOH/DCM, MeOH al 2%) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 371 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-[[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-(3-metoxi-propil)-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo

El 5-[(7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-

il)-(3-metoxi-propil)-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo (113 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq), pirimidin-4,6-diamina (CAS [79364-63-9], 66 mg, 060 mmol, 2.0 eq), $Pd_2(dba)_3$ (5 mg, 0.006) mmol, 0.02 eq), MorDALPhos (5 mg, 0.012 mmol, 0.04 eq) y Cs_2CO_3 (117 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) se mezclaron juntos bajo N_2, luego de lo cual se agregó 1,4-dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a 110°C. Después de una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó DMSO (1 mL). La mezcla se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 445 $[M+H]^+$.

Compuesto 5: 5-[[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-(3-hidroxi-propil)-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo



Paso 1: 5-[[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-(7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo

A una solución del producto intermediario 4 (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq) en DMF seco (1 mL) bajo N_2 se agregó LHMDS (1M en THF, 390 µL, 0.39 mmol, 1.2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se

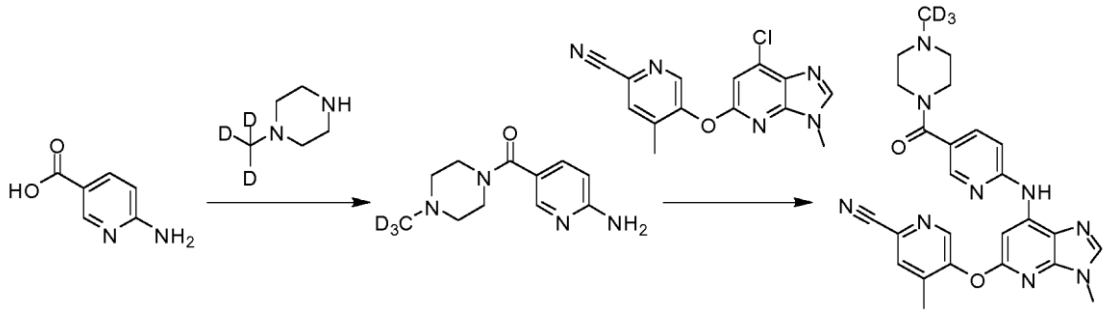
agregó 3-bromopropoxi-terc-butil-dimetil-silano (CAS [89031-84-5], 98 mg, 0.39 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se enfrió rápidamente con H_2O. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo, 6:4) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 471 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-[[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-(3-hidroxi-propil)-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo

El 5-[[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-propil]-(7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo (102 mg, 0.217 mmol, 1.0 eq), pirimidin-4,6-diamina (CAS [79364-63-9], 48 mg, 0.434 mmol, 2.0 eq), $Pd_2(dba)_3$ (4 mg, 0.046 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos (4 mg, 0.08 mmol, 0.04 eq) y Cs_2CO_3 (85 mg, 0.26 mmol, 1.2 eq) se mezclaron juntos bajo N_2, después de lo cual se agregó 1,4-dioxano (2 mL). Luego, la mezcla se agitó a 110°C durante la noche. Después de dejar enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se agregaron DMSO (1 mL) y TBAF (1M en THF, 0.6 mL, 0.6 mmol, 2.8 eq). La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se purificó luego por HPLC preparativa para proporcionar el

producto deseado. LCMS: m/z = 431 $[M+H]^+$.

Compuesto 6: 4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[4-(trideuteriometil)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo



Paso 1: (6-Amino-piridin-3-il)-(4-trideuteriometil-piperazin-1-il)-metanona

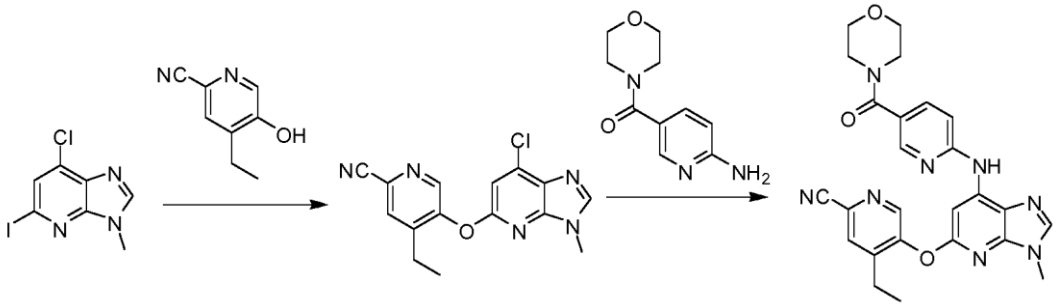
El ácido 6-amino-nicotínico (CAS [3167-49-5], 447 mg, 3.236 mmol, 1.0 eq), N-metil-D3-piperazina (CAS [1093380-08-5], 444 µL, 3.883, 1.2 eq) y DIPEA (1.24 mL, 7.119 mmol, 2.2 eq) se agitaron en EtOH seco (5 mL), después de lo cual se agregó HATU (1.844 g, 4.854 mmol, 1.5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se concentró hasta sequedad y se redisolvió en DCM. Se formó un precipitado y se filtró. El filtrado se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de DCM/EtOH/NH_3 acuoso al 25% (7/1/0.1) como eluyente para obtener el producto deseado.

Paso 2: 4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[4-(trideuteriometil)-piperazin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo

El producto intermediario 2 (201 mg, 0.673 mmol,

1.0 eq), (6-amino-piridin-3-il)-(4-trideuteriometil-piperazin-1-il)-metanona (150 mg, 0.673 mmol, 1.0 eq)), $Pd_2Cl_2(alilo)_2$ (5 mg, 0.013 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos (12 mg, 0.026 mmol, 0.04 eq) y Cs_2CO_3 (263 mg, 0.808 mmol, 1.2 eq) se mezclaron juntos bajo N después de lo cual se agregó 4-dioxano (3 mL). La mezcla se agitó a 110°C. Después de una noche, se enfrió hasta temperatura ambiente seguido de la adición de 0.5 mL de DMSO. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 487 $[M+H]^+$.

Compuesto 7: 4-etil-5-{3-metil-7-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo



Paso 1: 5-(7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-4-etil-piridin-2-carbonitrilo

El producto intermediario 1 (215 mg, 0.733 mmol, 1.0 eq), 4-etil-5-hidroxi-piridin-2-carbonitrilo (Int 87, 141 mg, 0.953 mmol, 1.3 eq), CuI (28 mg, 0.147 mmol, 0.2 eq), TMHD (CAS [1118-71-4], 305 µL, 1.466 mmol, 2.0 eq) y Cs_2CO_3 (478 g, 1.466 mmol, 2.0 eq) se mezclaron juntos al aire, se

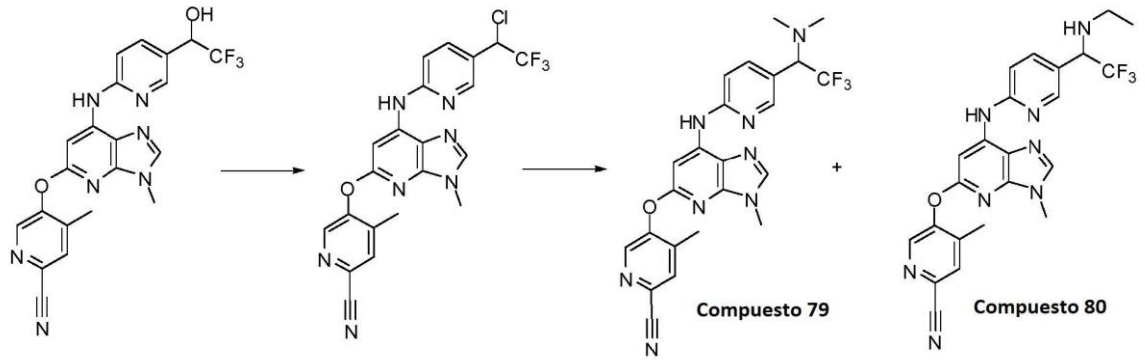
agregó solvente y la mezcla se mezcló se agitó a 85°C. Después de 48 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se enfrió rápidamente con una solución acuosa de TMEDA al 10% y el compuesto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/DCM, 7:3) para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 314 $[M+H]^+$.

Paso 2: 4-etil-5-{3-metil-7-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo

El 5-(7-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-4-etil-piridin-2-carbonitrilo (82 mg, 0.263 mmol, 1.0 eq), 5-[(morfolin-4-il)carbonil]piridin-2-amina (CAS [827587-90-6], 55 mg, 0.263 mmol, 1.0 eq), MorDALPhos Pd G3 (CAS [6035-47-8], 5 mg, 0.005 mmol, 0.02 eq), MorDALPhos (CAS [1237588-12-3] (2 mg, 0.005 mmol, 0.02 eq) y Cs_2CO_3 (103 mg, 0.316 mmol, 1.2 eq) se mezclaron juntos bajo N_2 después de lo cual se agregó 1,4-dioxano (1 mL) y la mezcla se agitó a 110°C. Después de una noche, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con 2 mL de DMSO. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 485 $[M+H]^+$.

Compuestos 79 y 80: 5-[7-[[5-[1-(dimetilamino)-2,2,2-

trifluoroetil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo y 5-[7-[[5-[1-(etilamino)-2,2,2-trifluoroetil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo

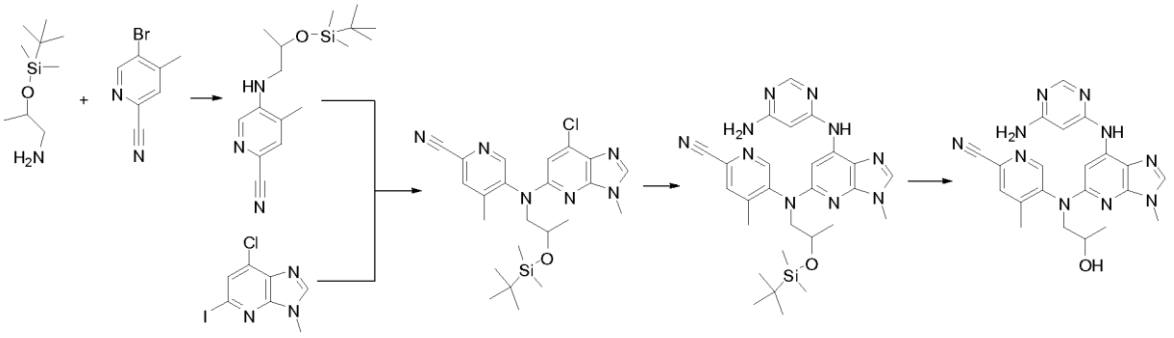


Paso 1: Una solución del Int 49 (75 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq) y Et_3N (46 µL, 0.33 mmol, 2.0 eq) en DCM anhidro (1 mL, 0.2 M) se enfrió hasta 0°C bajo N_2. Se agregó gota a gota MsCl (CAS [124-63-0], 25 µL, 0.33 mmol, 2.0 eq) en 0.1 mL de DCM anhidro y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se diluyó con DCM (5 mL) y se enfrió rápidamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó y se evaporó al vacío para proporcionar el producto deseado que se usó como tal. MS m/z 474/476 (75/25%).

Paso 2: el 5-[7-[[5-(1-cloro-2,2,2-trifluoro-etil)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo (31 mg, 0.066 mmol, 1.0 eq), Me_2NH_2Cl (53 mg, 0.66 mmol, 10 eq) y K_2CO_3 (182 mg, 1.32 mmol,

20 eq) se mezclaron juntos en DMF anhidro (0.3 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a 80°C bajo una atmósfera de N_2. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH, se purificó por filtración mediante HPLC preparativa para proporcionar los productos deseados. LCMS 79: m/z = 483 $[M+H]^+$; LCMS 80: m/z = 483 $[M+H]^+$.

Compuesto 187: 5-[[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-(2-hidroxipropil)amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo



Paso 1: 5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropilamino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo

En un frasquito de 5 mL, la 2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropilamina (CAS [1789680-15-4], 380 mg, 2 mmol, 2.0 eq), 2-ciano-4-metil-5-bromopiridina (CAS [886364-86-9], 200 mg, 1 mmol, 1.0 eq), XantPhosPd G3 (CAS [1445085-97-1], 29 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq), XantPhos (CAS [161265-03-8], 17.5 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq) y Cs_2CO_3 (975 mg,

3.0 mmol, 3.0 eq) se agregaron. Se agregó 1,4-dioxano seco (3 mL) y la mezcla se llevó bajo N_2 y se desgasificó. La mezcla se agitó durante la noche a 70°C. Se agregaron agua y acetato de etilo, después de agitar, la capa de agua se separó. La capa orgánica se lavó una vez más con agua. El precipitado en la capa orgánica se separó por filtración. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna de purificación del 5 al 25% de EtOAc en PE proporcionó el producto deseado (200 mg, rendimiento 33%). LCMS: m/z = 306 $[M+H]^+$.

Paso 2: 5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil-(7-cloro-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo

En un frasquito de 5 mL, el 5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropilamino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), Int 1 (48 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), Pd_2dba_3 (15 mg, 0.016 mmol, 0.1 eq), $P(tBu)_3.HBF_4$ (9.,3 mg, 0.032 mmol, 0.2 eq) y NaOtBu (16 mg, 0.192 mmol, 1.2 eq) se agregaron. Se agregó tolueno seco y la mezcla se llevó bajo N_2. Se desgasificó y se agitó durante 5 h a 110°C. Se agregaron agua y acetato de etilo, la mezcla se filtró sobre celite. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El producto crudo se purificó con cromatografía en columna mediante el uso de eluyentes de EtOAc al 5% a EtOAc al 70% en

PE para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 471 $[M+H]^+$.

Paso 3: 5-[[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-[2-[terc-butil(dimetil)-silil]oxipropil]amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo

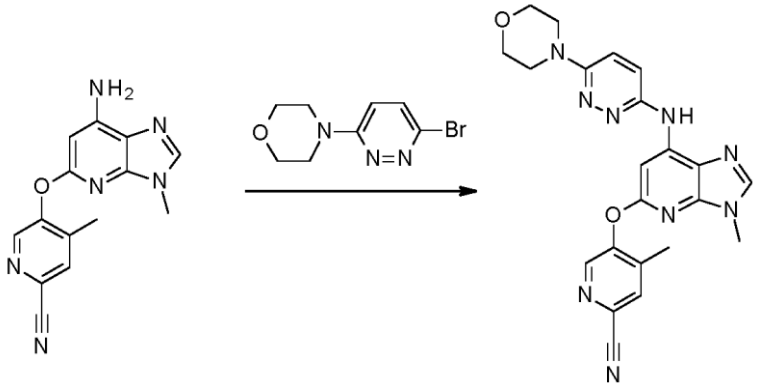
En un frasquito de 5 mL, 5-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropil-(7-cloro-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo (50 mg, 0.22 mmol, 1 eq), 4,6-diaminopirimidina (49 mg, 0.44 mmol, 2 eq), MorDalPhos Pd G3 (18 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq), MorDalPhos (10 mg, 0.022 mmol, 0.1 eq) y Cs_2CO_3 (143 mg, 0.44 mmol, 2 eq) se agregaron. Se agregó 1,4-dioxano anhidro, la mezcla se llevó bajo N_2 y se desgasificó. Posteriormente se agitó a 110°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregaron agua y acetato de etilo, las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el producto deseado que se usó como tal. LCMS (M+1): 545.3

Paso 4: 5-[[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-(2-hidroxipropil)amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo

Se agregó una solución 1 M de TBAF en THF (0.2 mL, 0.2 mmol, 2 eq) a una solución de 5-[[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-[2-[terc-

butil(dimetil)silil]oxipropil]amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo (50 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) en anhidro THF (10 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Los elementos volátiles se evaporaron y la mezcla se purificó por cromatografía preparativa para proporcionar el producto deseado. LCMS: m/z = 431 $[M+H]^+$.

Compuesto 38: 4-Metil-5-[3-metil-7-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi]piridin-2-carbonitrilo



Vía 1

El producto intermediario 3 (1.0 eq, 409 g, 1.459 mol) y 4-(6-bromopiridazin-3-il)morfolina (CAS [66346-91-6], 1.1 eq, 392 g) se agregaron a la mezcla de isómeros de xileno (8L) a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó, bajo agitación a temperatura ambiente, fosfato de potasio tribásico (3.0 eq, 929 g). La mezcla de reacción se calentó desde temperatura ambiente hasta 135°C en 2h30. Luego, se agregó una suspensión de $Pd(OAc)_2$ (2% en mol, 6.6 g) y Xantphos (4% en mol, 33.8 g) en xileno (50 mL) a la mezcla

caliente. La reacción se calentó a reflujo durante 1h30. Luego, se agregó una suspensión de $Pd(OAc)_2$ (2% en mol, 6.6 g) y Xantphos (4% en mol, 33.8 g) en xilenos (50 mL) y la reacción se calentó a reflujo durante 1h30 adicional. Luego se agregó una suspensión de $Pd(OAc)_2$ (2% en mol, 6.6 g) y Xantphos (4% en mol, 33.8 g) en xilenos (50 mL) por última vez. La reacción se sometió a reflujo durante 1h30 adicionales. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión se filtró, se lavó con acetonitrilo (5 L). El sólido se lavó con agua (15 L) hasta obtener un pH neutro, se secó con succión, luego se suspendió en acetonitrilo (6.5 L) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró, se lavó con acetonitrilo (2 L) y se secó. La cromatografía sobre SiO_2 (1 g de SiO_2 para 1 g de producto crudo) mediante el uso de eluyente $CHCl_3$/acetona (70/30) y luego $CHCl_3$/MeOH (96/4) proporcionó el producto deseado.

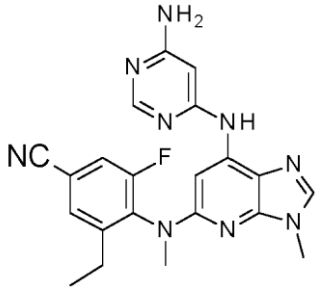
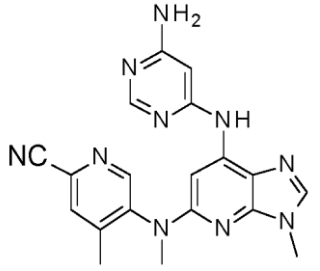
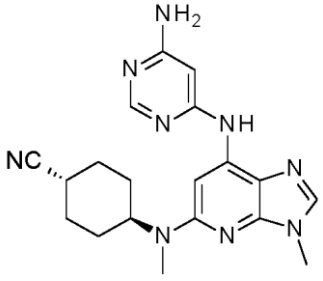
Vía 2

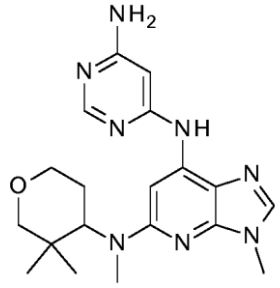
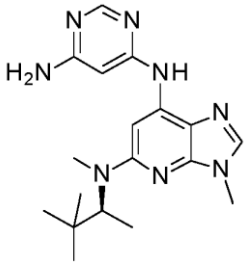
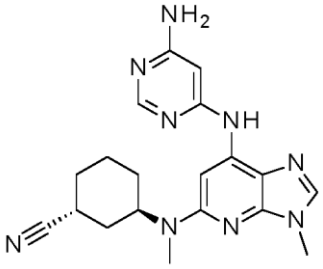
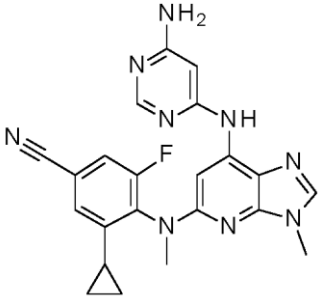
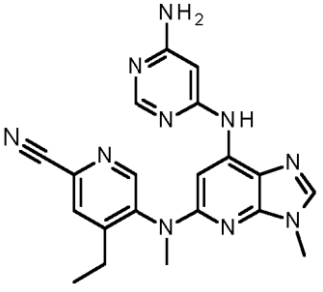
El producto intermediario 3 (280 mg, 1 mmol, 1.0 eq), 4-(6-bromopiridazin-3-il)morfolina (268 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq) y $CsCO_3$ (977 mg, 3 mmol, 3 eq) se mezclan bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente y se agrega alcohol terc-amílico desgasificado o DMF (5 mL). $[Pd(cinamil)Cl]_2$ (5.18 mg, 0.010 mmol, 0.01 eq) y JosiPhos (CAS [1702311-34-9]) (13 mg, 0.024 mmol, 0.024 eq) se agregan bajo argón ya

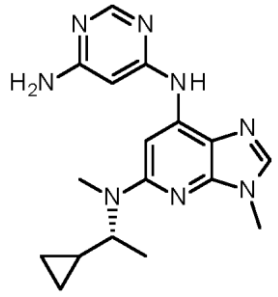
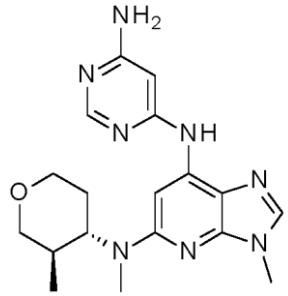
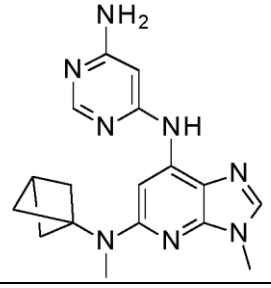
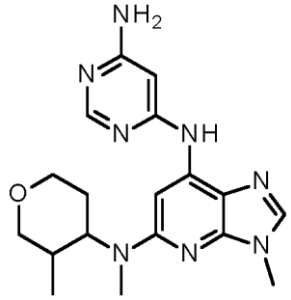
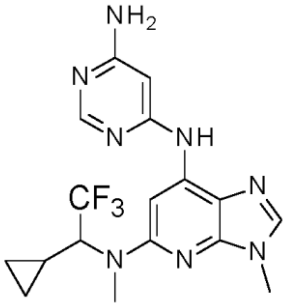
sea como sólido o como solución pre-mezclada en 1 mL de alcohol terc-amílico desgasificado o DMF. La mezcla se calienta hasta 100°C durante al menos 2 h.

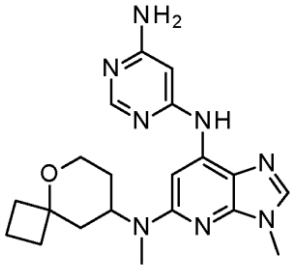
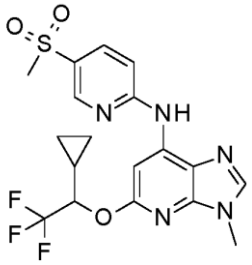
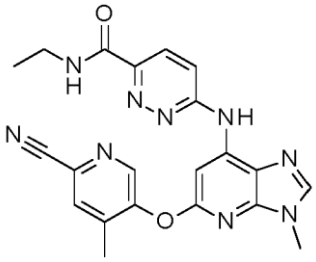
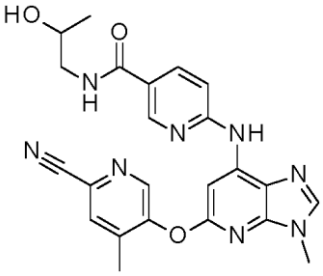
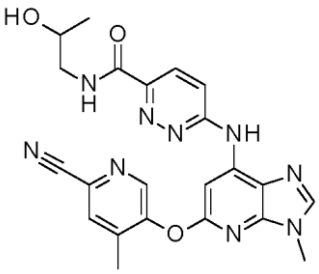
La mezcla de reacción se enfría luego hasta temperatura ambiente y se agrega acetonitrilo. La suspensión se filtra, el sólido se tritura primero con agua y luego con acetonitrilo, y se seca para proporcionar el producto deseado.

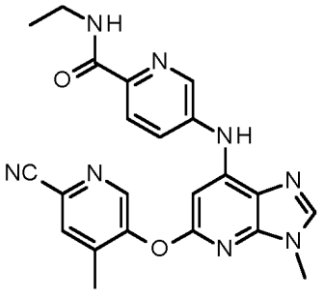
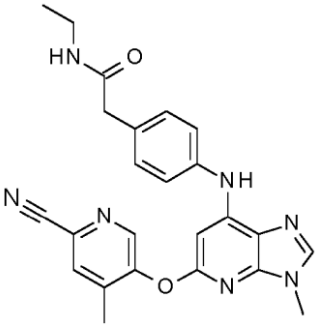
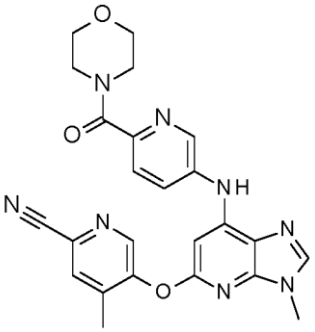
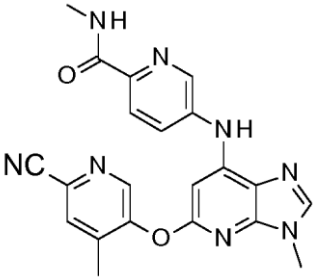
Tabla III. Compuestos ilustrativos de la invención

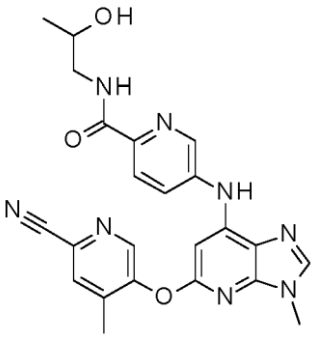
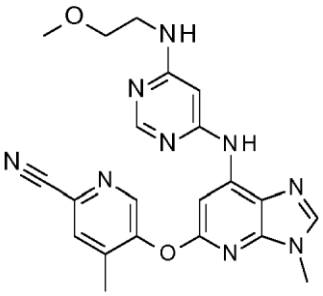
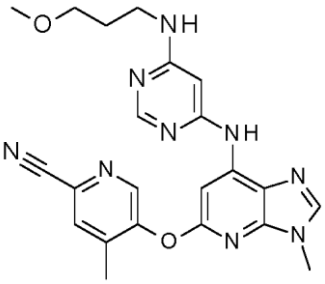
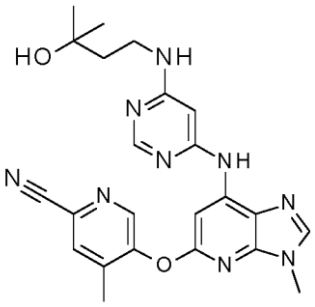
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
8		4-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-3-etil-5-fluoro-benzonitrilo	Int 16	C1	417	418
9		5-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 4	C2	386	387
10		4-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-ciclohexanocarbonitrilo	Int 6	C2	378	378

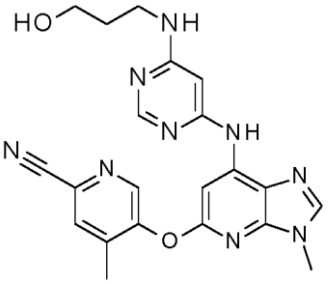
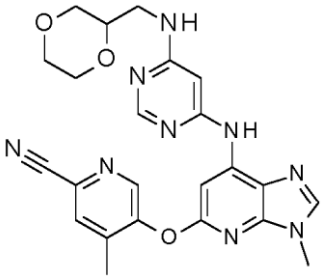
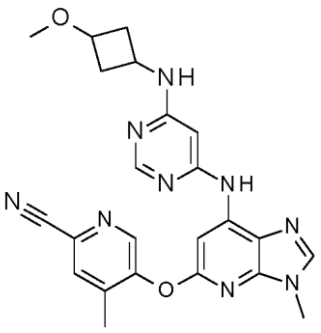
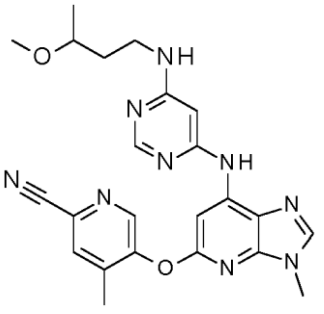
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
11		N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-N5-(3,3-dimetil-tetrahidro-piran-4-il)-3,N5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 7	C2	383	383
12		N7-(6-aminopirimidin-4-il)-N5,3-dimetil-N5-[(1S)-1,2,2-trimetilpropil]imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 33, [79364-63-9]	B1	355	355
13		(±)-(1R,3R)-3-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-ciclohexanocarbonitrilo	Int 9	C2	378	378
14		4-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-3-ciclopropil-5-fluoro-benzonitrilo	Int 10	C2	430	430
15		5-{[7-(6-Amino-pirimidin-4-ilamino)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-metil-amino}-4-etil-piridin-2-carbonitrilo	Int 11	C2	400	401

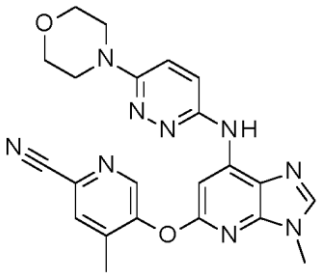
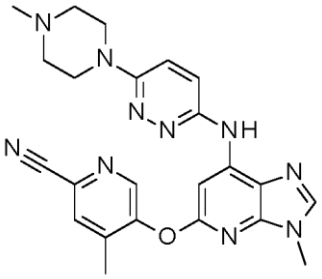
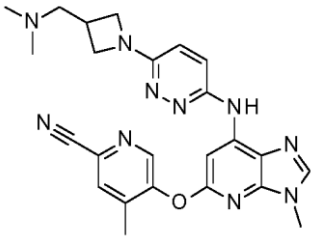
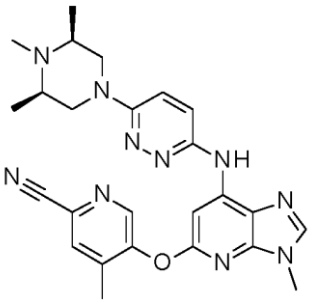
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
16		N7-(6-aminopirimidin-4-il)-N5-[(1R)-1-ciclopropiletil]-N5,3-dimetil-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 34, [79364-63-9]	B1	338	339
17		N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3,N5-dimetil-N5-((3R,4S)-3-metil-tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 13	C2	368	369
18		N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-N5-biciclo[1.1.1]pent-1-il-3,N5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 24	C2	336	337
19		N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3,N5-dimetil-N5-(3-metil-tetrahidro-piran-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 25	C2	368	369
20		N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-N5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-3,N5-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 26	C2	392	393

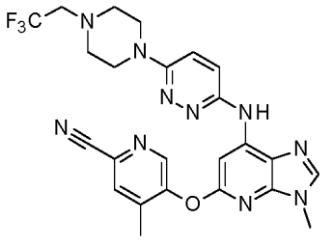
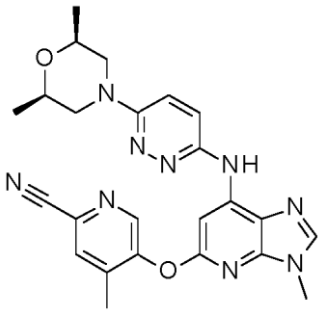
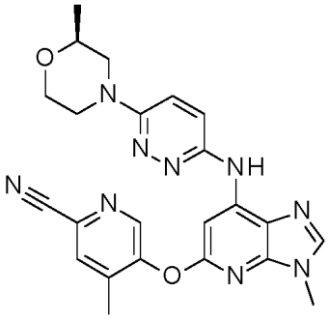
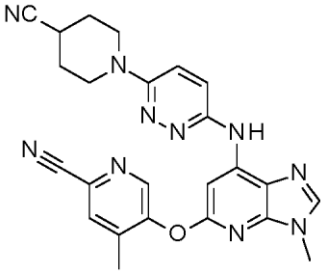
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
21		N7-(6-Amino-pirimidin-4-il)-3,N5-dimetil-N5-(5-oxa-espiro[3.5]non-8-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 27	C2	395	395
22		5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-metil-N-(5-metilsulfonil-2-piridil)imidazo[4,5-b]piridin-7-amina	Int 28, [35196-11-3]	B1	441	442
23		Etilamida del ácido 6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridazin-3-carboxílico	Int 2, Int 29	B1	429	430
24		6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-N-(2-hidroxi-propil)-nicotinamida	Int 2, Int 30	B1	459	459
25		(2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridazin-3-carboxílico	Int 2, Int 31	B1	460	460

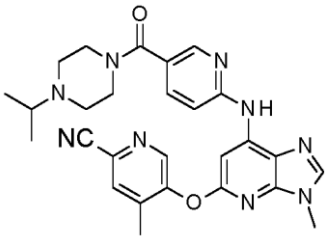
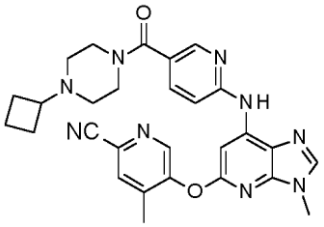
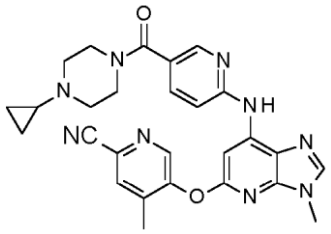
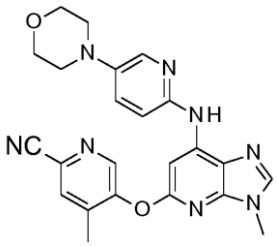
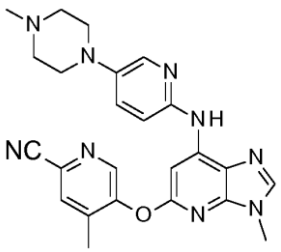
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
26		Etilamida del ácido 5-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridin-2-carboxílico	Int 2, Int 32	B1	429	429
27		2-{4-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-fenil}-N-etil-acetamida	Int 3, Int 83	B1	442	442
28		4-Metil-5-{3-metil-7-[6-(morfolin-4-carbonil)-piridin-3-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [118013 1-89-8]	B1	471	471
29		Metilamida del ácido 5-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridin-2-carboxílico	Int 2, [941284-74-8]	B1	414	415

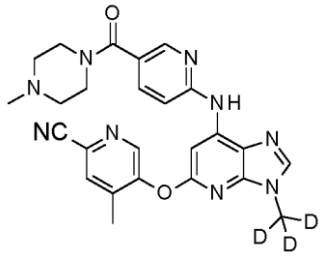
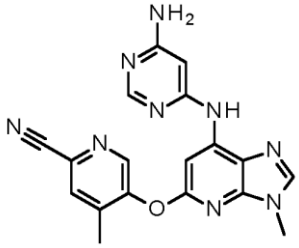
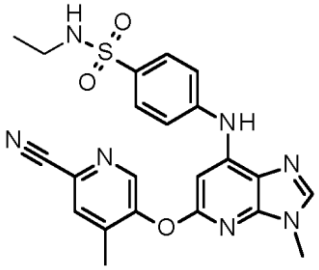
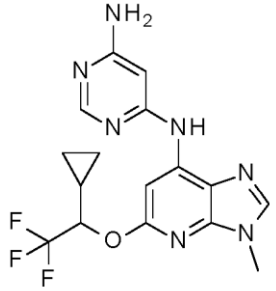
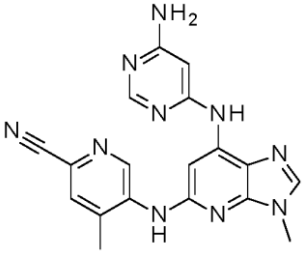
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
30		(2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 5-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridin-2-carboxílico	Int 2, Int 22	B1	459	459
31		5-{7-[6-(2-Metoxi-etilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 33	B1	431	432
32		5-{7-[6-(3-Metoxi-propilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 34	B1	445	446
33		5-{7-[6-(3-Hidroxi-3-metil-butilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 35	B1	459	460

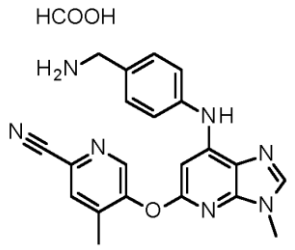
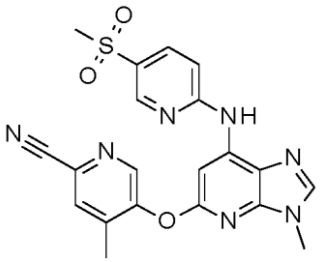
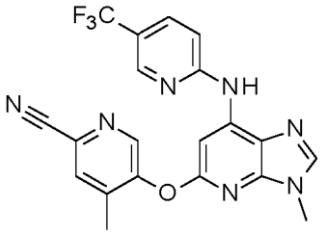
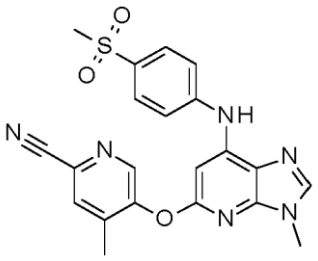
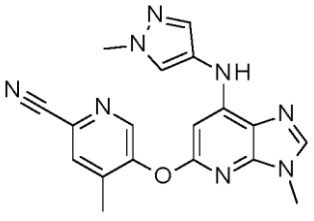
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
34		5-{7-[6-(3-Hidroxi-propilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 36	B1	431	432
35		5-(7-{6-[([1,4]Dioxan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-ilamino}-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 37	B1	473	474
36		5-{7-[6-(3-Metoxi-ciclobutilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 38	B1	457	458
37		5-{7-[6-(3-Metoxi-butilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 39	B1	459	460

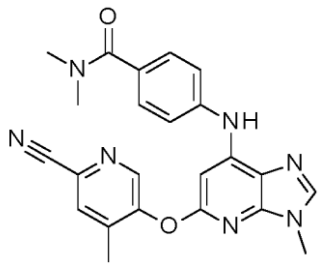
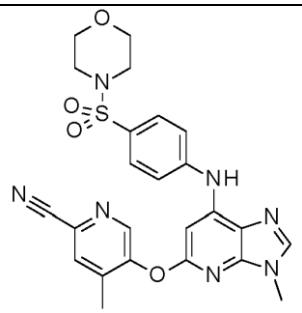
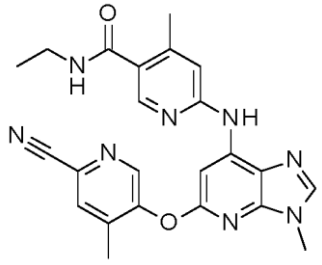
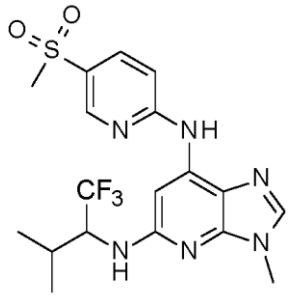
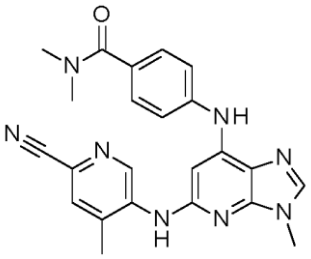
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
38		4-Metil-5-[3-metil-7-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi]-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [66346-91-6] o Int 3, [66346-91-6]	B1 O ver antes	443	444
39		4-Metil-5-{3-metil-7-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [66346-94-9]	B1	456	457
40		5-{7-[6-(3-Dimetilaminometil-azetidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 40	B1	470	471
41		(±)-4-Metil-5-{3-metil-7-[6-((3R,5S)-3,4,5-trimetil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 41	B1	484	485

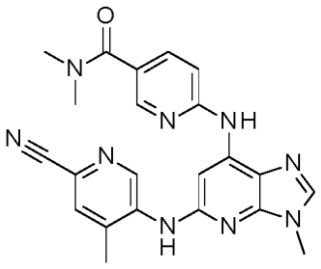
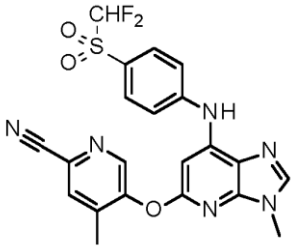
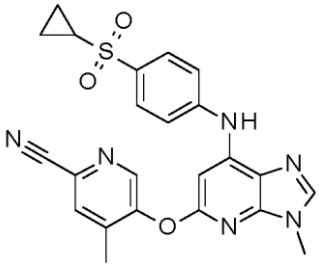
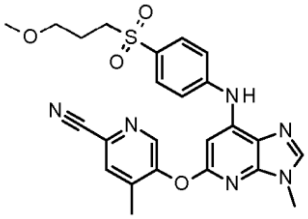
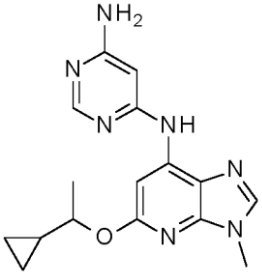
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
42		4-Metil-5-(3-metil-7-{6-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamino}-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi)-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 42	B1	524	525
43		(±)-5-{7-[6-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piridazin-3-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 43	B1	471	472
44		4-Metil-5-{3-metil-7-[6-((S)-2-metil-morfolin-4-il)-piridazin-3-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 44	B1	457	458
45		5-{7-[6-(4-Ciano-piperidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 45	B1	466	467

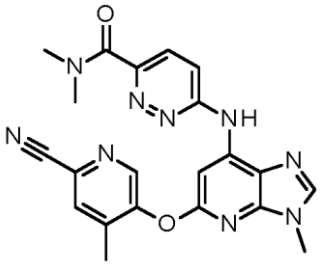
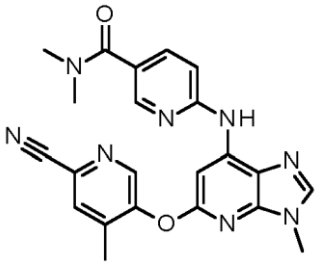
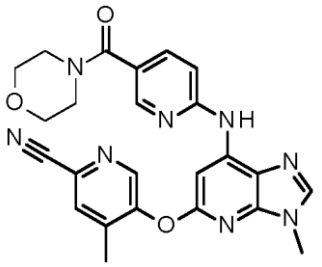
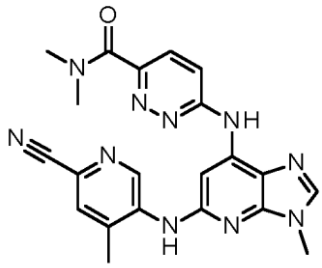
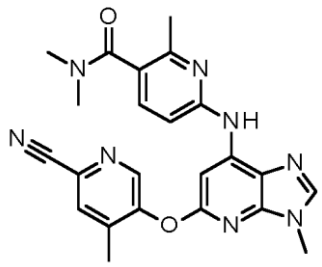
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
46		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(4-propan-2-ilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [4318-42-7]	A1-a	512	513
47		5-[7-[[5-(4-ciclobutilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [799557-65-6]	A1-a	524	525
48		5-[7-[[5-(4-ciclopropilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [20327-23-5]	A1-a	510	511
49		4-metil-5-[3-metil-7-[(5-morfolin-4-ilpiridin-2-il)amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 2, [571189-78-1]	B1	442	443
50		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 2, [571189-49-6]	B1	456	457

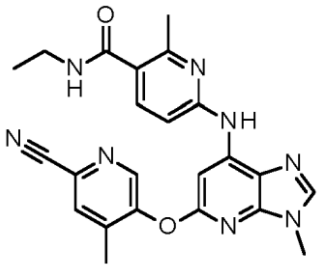
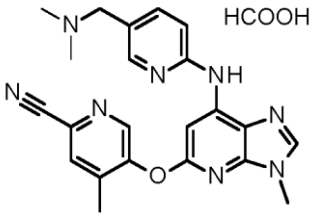
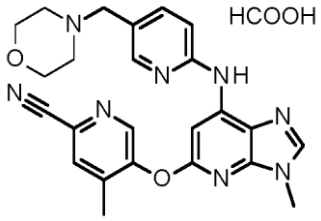
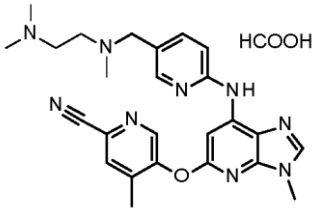
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
51		4-metil-5-[7-[[5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-(trideuteriometil)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 84, Int 89	B1	487	487
52		5-[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [79364-63-9]	B1	373	374
53		4-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-etil-bencensulfonamida	Int 2, [1709-53-1]	B1	464	464
54		N4-[5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]pirimidin-4,6-diamina	Int 28, [79364-63-9]	B1	379	380
55		5-[[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 4, [79364-63-9]	B1	372	373

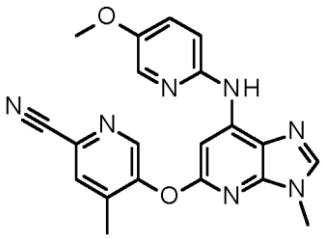
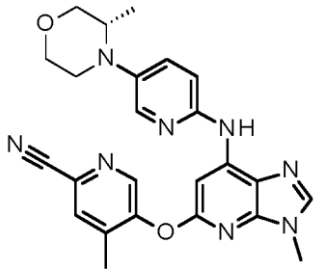
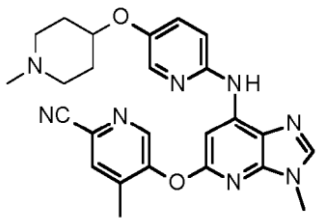
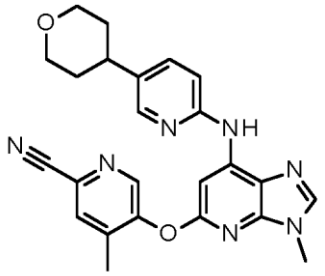
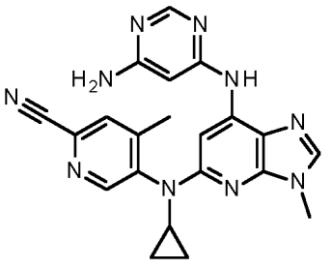
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
57		Sal de formiato de 5-[7-[4-(aminometil)anilino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 47	D1	385	369 (M-NH_2-)
58		4-metil-5-[3-metil-7-[(5-metilsulfonil-2-piridil)amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [35196-11-3]	B1	436	436
59		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [74784-70-6]	B1	425	426
60		4-metil-5-[3-metil-7-(4-metilsulfonilanilino)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [5470-49-5]	B1	435	435
61		4-metil-5-[3-metil-7-[(1-metilpirazol-4-il)amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [69843-13-6]	B1	360	361

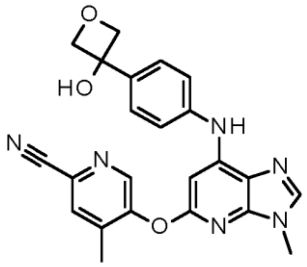
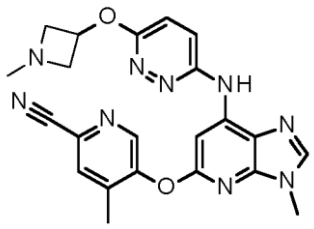
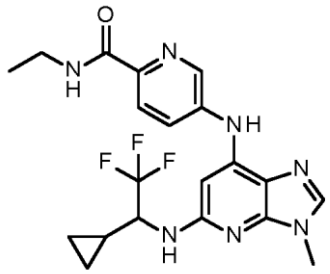
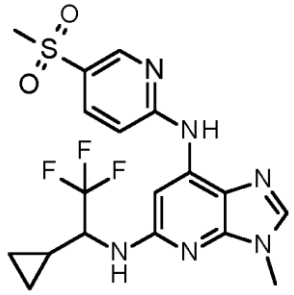
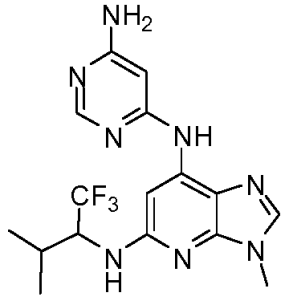
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
62		4-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-benzamida	Int 2, [6331-71-1]	B1	428	428
63		4-metil-5-[3-metil-7-(4-morfolinosulfonilanilino)-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [21626-70-0]	B1	506	506
64		6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-etil-4-metil-piridin-3-carboxamida	Int 2, Int 50	B1	443	443
65		3-metil-N7-(5-metilsulfonil-2-piridil)-N5-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 46, [35196-11-3]	B1	443	443
66		4-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-benzamida	Int 4, [6331-71-1]	B1	427	427

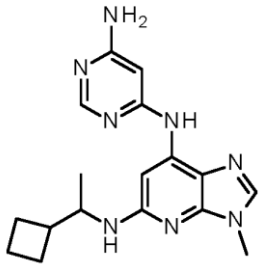
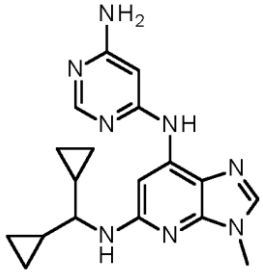
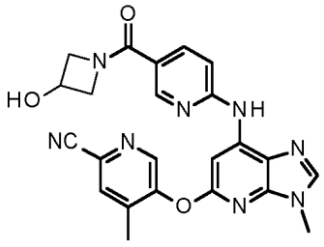
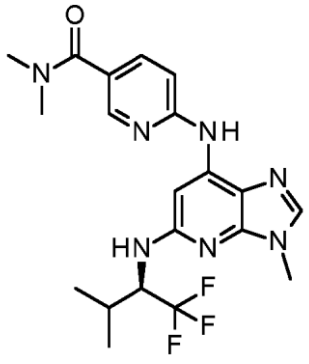
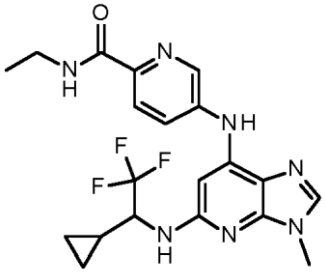
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
67		6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-piridin-3-carboxamida	Int 4, [827588-33-0]	B1	428	428
68		5-[7-[4-(difluorometilsulfonil)-anilino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [24906-77-2]	B1	471	471
69		5-[7-(4-ciclopropilsulfonilanilino)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [1147558-13-1]	B1	461	461
71		5-[7-[4-(3-metoxipropilsulfonil)anilino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [1247164-58-4]	B1	493	493
72		N4-[5-(1-ciclopropiletoxi)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]pirimidin-4,6-diamina	Int 48, [79364-63-9]	B1	325	326

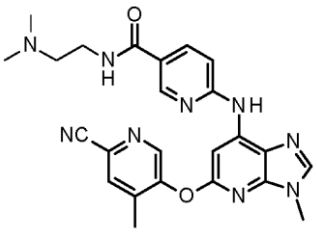
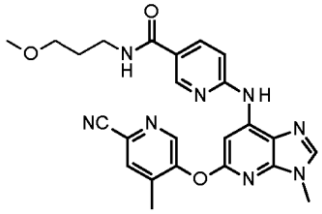
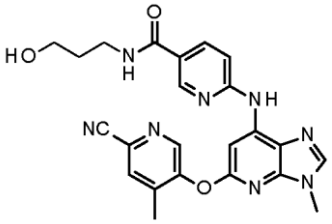
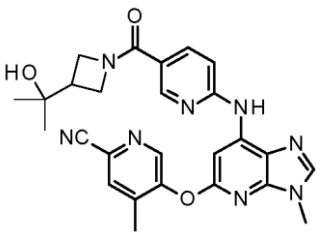
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
73		6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-piridazin-3-carboxamida	Int 2, [1250216-83-1]	B1	429	429
74		6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-piridin-3-carboxamida	Int 2, [827588-33-0]	B1	429	429
75		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(morfolin-4-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [827587-90-6]	B1	471	471
76		6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N-dimetil-piridazin-3-carboxamida	Int 4, [1250216-83-1]	B1	429	429
77		6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N,N,2-trimetil-piridin-3-carboxamida	Int 52, [506-59-2]	A1	443	443

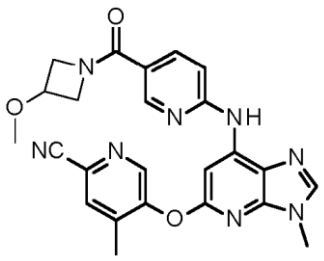
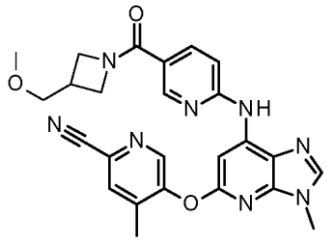
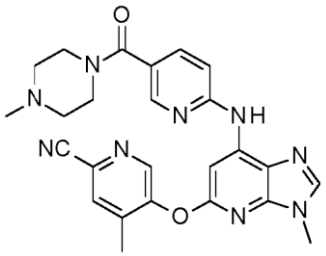
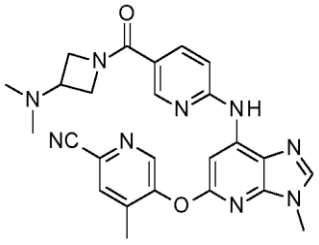
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
78		6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-etil-2-metil-piridin-3-carboxamida	Int 52, [557-66-4]	A1	443	443
81		Sal de formiato de 5-[7-[[5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 2, [1384429-17-7]	B1	415	415
82		Sal de formiato de 4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(morfolin-4-ilmetil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 2, [400775-78-2]	B1	457	457
83		Sal de formiato de 5-[7-[[5-[[2-(dimetilamino)etil-metilamino]metil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 2, [1197332-20-9]	B1	472	472

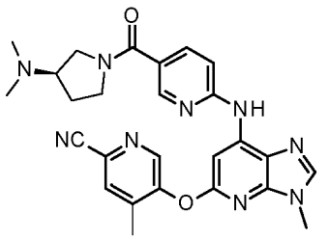
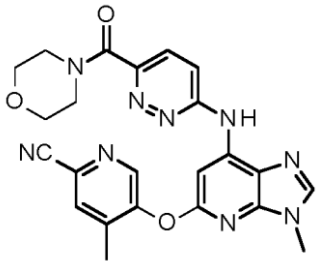
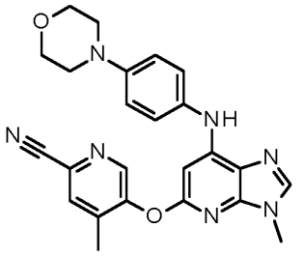
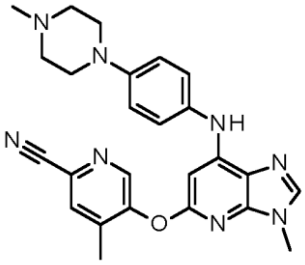
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
84		5-[7-[(5-metoxipiridin-2-il)amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 2, [10167-97-2]	B1	387	388
85		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 53	B1	457	457
86		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(1-metilpiperidin-4-il)oxipiridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 2, [1249322-37-9]	B1	471	471
87		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(oxan-4-il)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 55	B1	442	442
88		5-[[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-ciclopropil-amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 86, [156-81-0]	B1	413	414

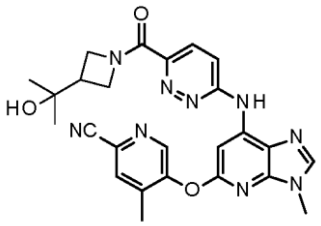
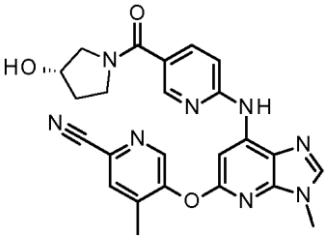
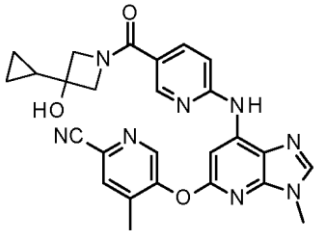
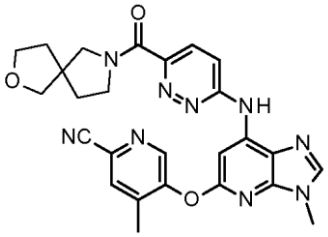
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
89		5-[7-[4-(3-hidroxioxetan-3-il)anilino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 2, [1111735-05-7]	B1	429	429
90		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(1-metilazetidin-3-il)oxipiridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 56	B2-a	444	444
91		5-[[5-[(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-etil-piridin-2-carboxamida	Int 26, Int 32	B1	433	434
92		N5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-3-metil-N7-(5-metilsulfonil-2-piridil)imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 26, [35196-11-3]	B1	440	441
93		N7-(6-aminopirimidin-4-il)-3-metil-N5-[2-metil-1-(trifluorometil)propil]imidazo-[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 46, [79364-63-9]	B1	380	381

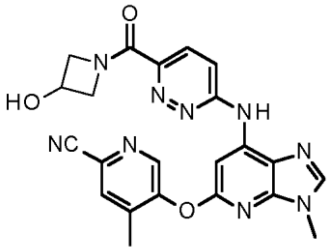
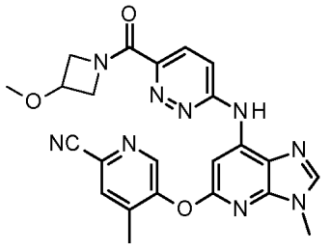
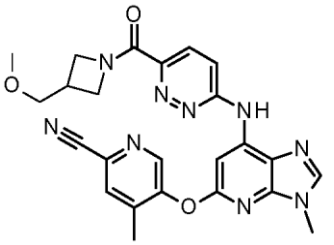
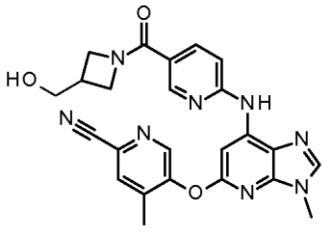
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
94		N7-(6-aminopirimidin-4-il)-N5-(1-ciclobutiletil)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 58, [79364-63-9]	B1	338	339
95		N7-(6-aminopirimidin-4-il)-N5-(diciclopropilmetil)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 59, [79364-63-9]	B1	350	351
96		5-[7-[[5-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [45347-82-8]	A1-a	457	457
97		N,N-dimetil-6-[[3-metil-5-[[(1R)-2-metil-1-(trifluorometil)propil]amino]-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]piridin-3-carboxamida	Int 64, [827588-33-0]	B1	436	436
98		N7-(6-aminopirimidin-4-il)-3-metil-N5-[(1R)-2-metil-1-(trifluorometil)propil]imidazo-[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 64, [79364-63-9]	B1	380	381

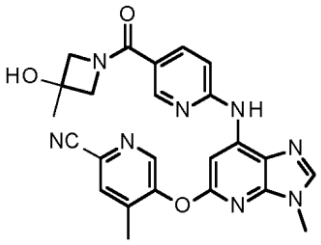
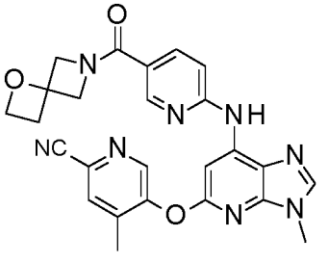
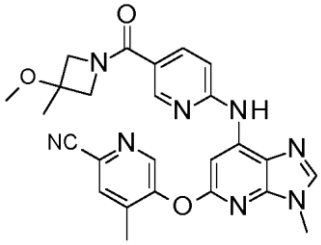
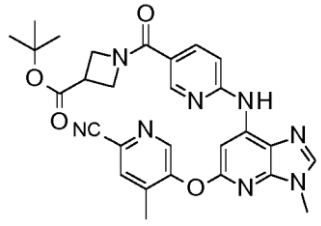
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
99		6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-(2-dimetilaminoetil)piridin-3-carboxamida	Int 61, [108-00-9]	A1-a	472	472
100		6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-(3-metoxipropil)piridin-3-carboxamida	Int 61, [5332-73-0]	A1-a	473	473
101		6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-(3-hidroxipropil)piridin-3-carboxamida	Int 61, [156-87-6]	A1-a	459	459
102		5-[7-[[5-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)azetidin-1-carbonil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [1357923-33-1]	A1-a	499	499

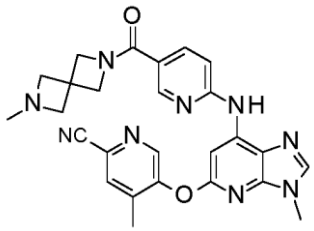
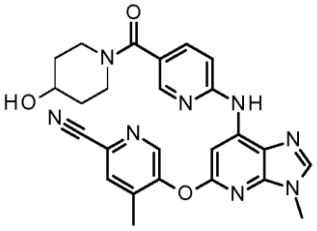
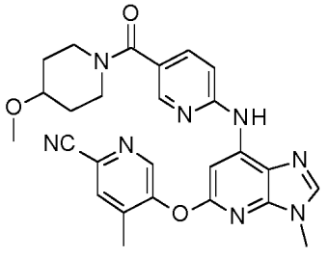
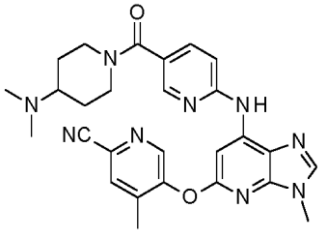
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
103		5-[7-[[5-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [110925-17-2]	A1-a	471	471
104		5-[7-[[5-[3-(metoximetil)azetidin-1-carbonil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [942308-06-7]	A1-a	485	485
105		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [5332-73-0]	A1-a	484	484
106		5-[7-[[5-[3-(dimetilamino)azetidin-1-carbonil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [124668-49-1]	A1-a	484	484

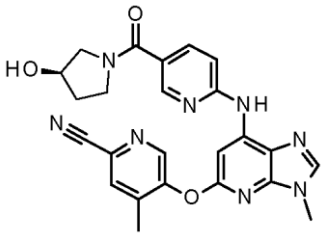
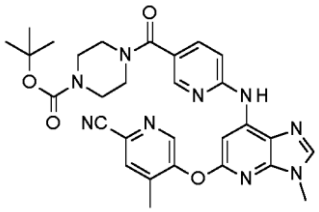
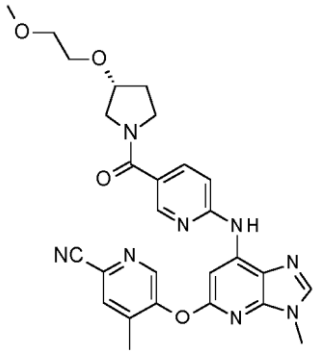
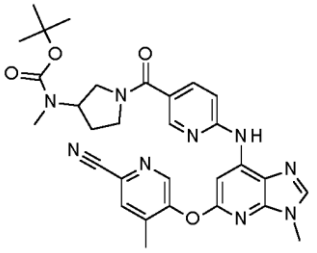
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
107		5-[7-[[5-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [132958-72-6]	A1-a	498	498
108		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(morfolin-4-carbonil)piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 63, [110-91-8]	A1-a	472	472
109		4-metil-5-[3-metil-7-(4-morfolinoanilino)imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [2524-67-6]	B1	442	442
110		4-metil-5-[3-metil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)anilino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [16153-81-4]	B1	455	455

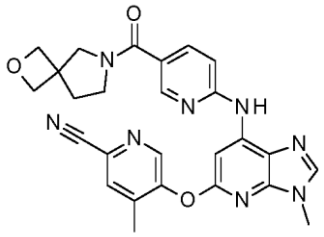
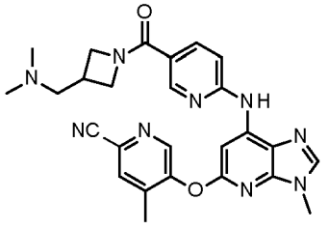
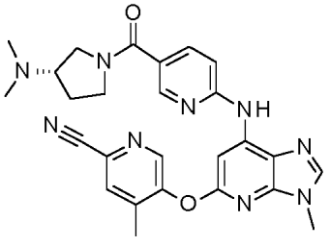
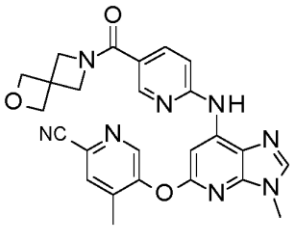
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
111		5-[7-[[6-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)azetidin-1-carbonil]-piridazin-3-il]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 63, [1357923-33-1]	A1-a	500	500
112		5-[7-[[5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [100243-39-8]	A1-a	471	471
113		5-[7-[[5-(3-ciclopropil-3-hidroxi-azetidin-1-carbonil)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [848192-93-8]	A1-a	497	497
114		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(8-oxa-3-azaespiro[4.4]nonano-3-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [175-97-3]	A1-a	511	511

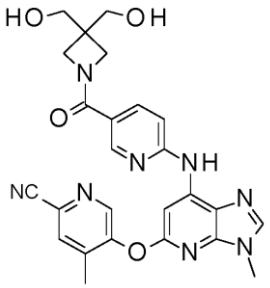
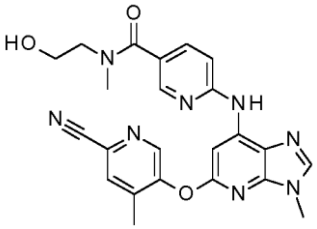
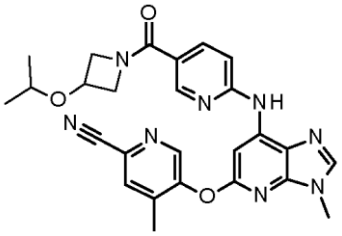
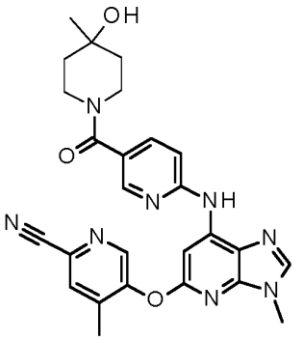
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
115		5-[7-[[6-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 63, [45347-82-8]	A1-a	458	458
116		5-[7-[[6-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 63, [45347-82-8]	A1-a	472	472
117		5-[7-[[6-[3-(metoximetil)-azetidin-1-carbonil]piridazin-3-il]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 63, [942308-06-7]	A1-a	486	486
118		5-[7-[[5-[3-(hidroximetil)-azetidin-1-carbonil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [928038-44-2]	A1-a	471	471

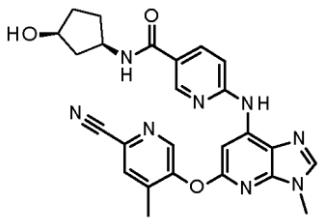
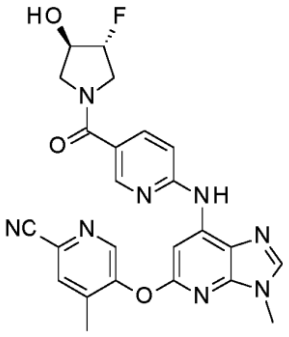
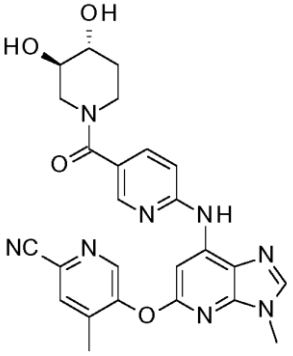
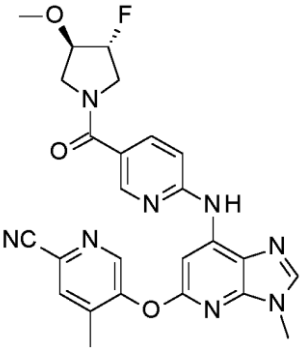
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
119		5-[7-[[5-(3-hidroxi-3-metil-azetidin-1-carbonil)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [124668-46-8]	A1-a	471	471
120		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(3-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [936947-34-1]	A1-a	483	483
121		5-[7-[[5-(3-metoxi-3-metil-azetidin-1-carbonil)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [905843-93-8]	A1-a	485	485
122		1-[6-[[5-[(6-ciano-4-metil-3-piridil)oxi]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]piridin-3-carbonil]azetidin-3-carboxilato de terc-butilo	Int 61, [53871-08-2]	A1-a	541	541

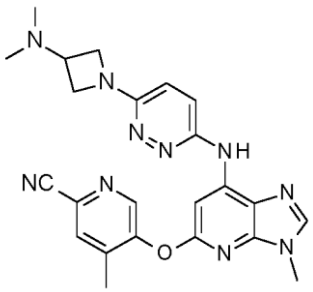
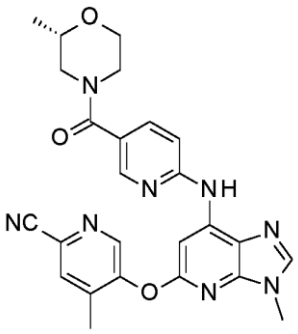
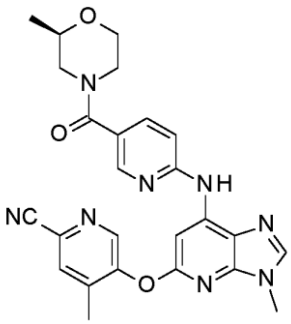
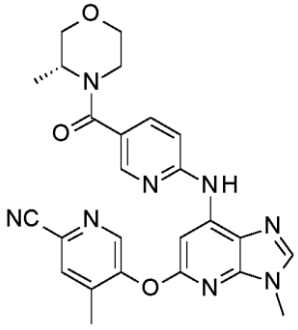
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
123		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(6-metil-2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [1203567-11-6]	A1-a	496	496
124		5-[7-[[5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [5382-16-1]	A1-a	485	485
125		5-[7-[[5-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [4045-24-3]	A1-a	499	499
126		5-[7-[[5-[4-(dimetilamino)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [50533-97-6]	A1-a	512	512

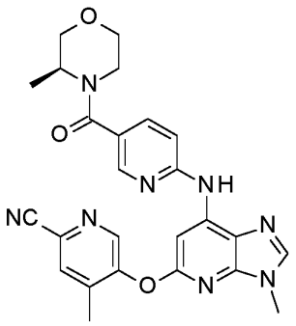
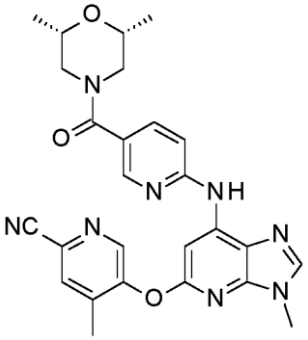
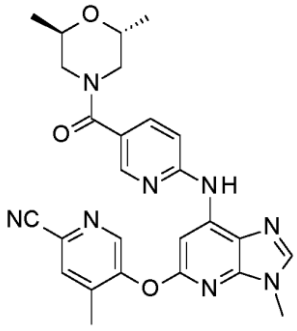
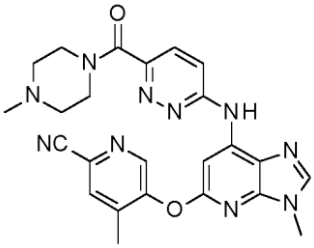
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
127		5-[7-[[5-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carbonil]-piridin-2-il]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [2799-21-5]	A1-a	471	471
128		éster terc-butílico del ácido 4-{6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridin-3-carbonil}-piperazin-1-carboxílico	Int 61, [57260-71-6]	A1-a	570	570
129		5-[7-[[5-[(3R)-3-(2-metoxietoxi)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [942618-26-0]	A1-a	529	529
130		éster terc-butílico del ácido (1-{6-[5-(6-Ciano-4-metil-piridin-3-iloxi)-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-ilamino]-piridin-3-carbonil}-pirrolidin-3-il)-metil-carbámico	Int 61, [172478-00-1]	A1-a	584	584

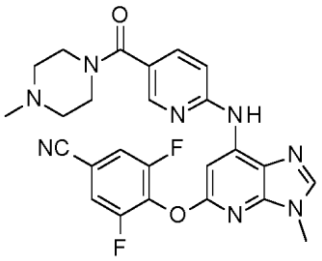
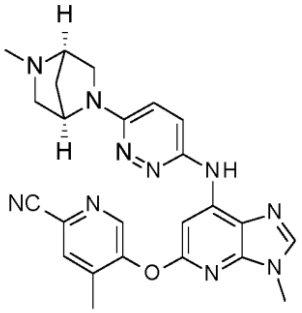
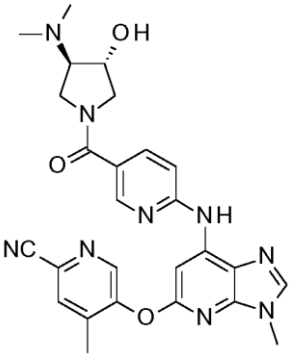
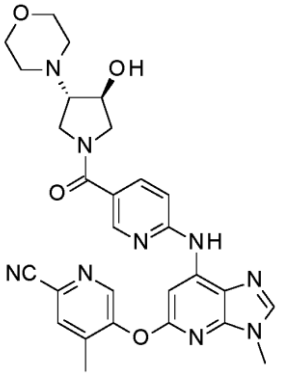
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
131		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(2-oxa-7-azaespiro[3.4]octan-7-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [39640-71-6]	A1-a	497	497
132		5-[7-[[5-[3-[(dimetilamino)metil]azetidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [321890-22-6]	A1-a	498	498
133		5-[7-[[5-[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [132883-44-4]	A1-a	498	498
134		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [104570 9-32-7]	A1-a	483	483

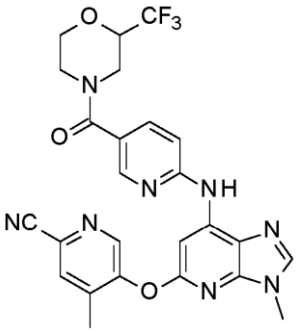
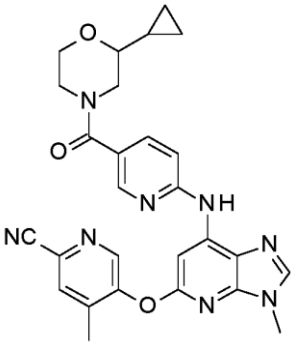
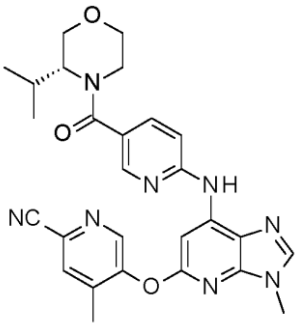
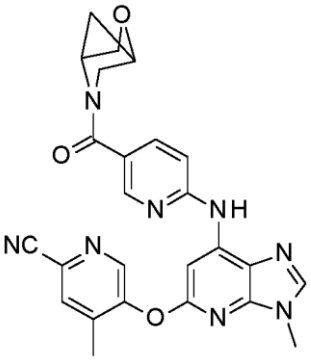
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
135		5-[7-[[5-[3,3-bis(hidroximetil)azetidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [1016232-92-0]	A1-a	501	501
136		6-[[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)oxi-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-(2-hidroxietil)-N-metilpiridin-3-carboxamida	Int 61, [109-83-1]	A1-a	459	459
137		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(3-propan-2-iloxiazetidin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [871657-49-7]	A1-a	499	499
138		5-[7-[[5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [3970-68-1]	A1-a	499	499

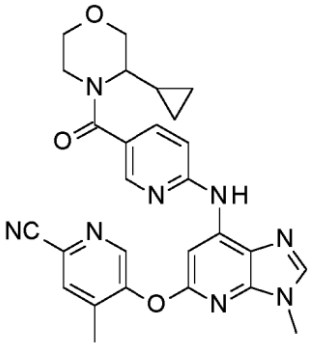
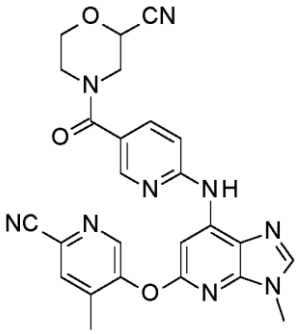
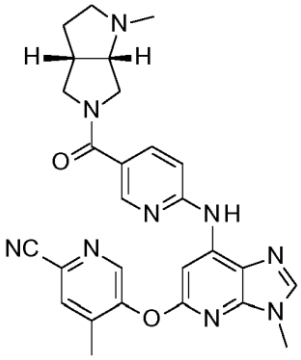
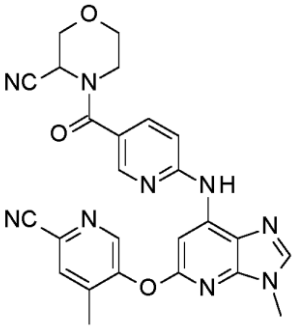
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
139		6-[[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)oxi-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-N-[rac-(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]-piridin-3-carboxamida	Int 61, [124555-33-5]	A1-a	485	485
140		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [133432 0-82-9]	A1-a	489	489
141		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3,4-dihidroxipiperidin-1-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [39640-71-6]	A1-a	501	501
142		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[rac-(3R,4R)-3-fluoro-4-metoxipirrolidin-1-carbonil]-piridin-2-il]amino]-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [120356 6-98-6]	A1-a	503	503

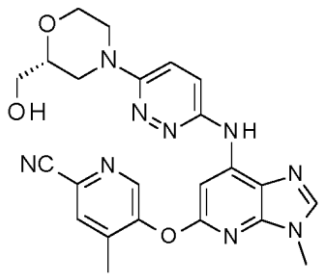
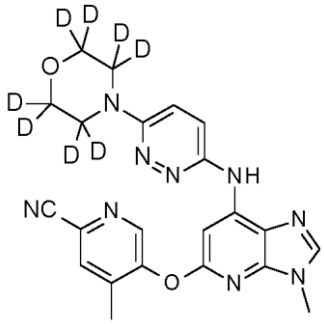
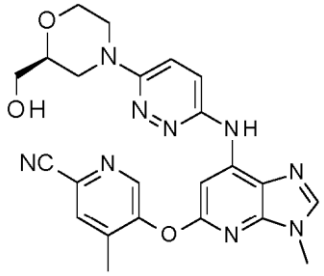
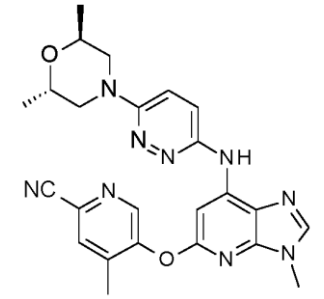
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
143		5-[7-[[6-[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 2, Int 90	B1	457	457
144		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(2S)-2-metilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [74572-13-7]	A1-a	485	485
145		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(2R)-2-metilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [168038-14-0]	A1-a	485	485
146		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(3R)-3-metilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [74572-04-6]	A1-a	485	485

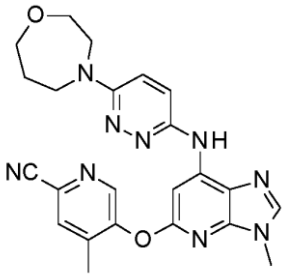
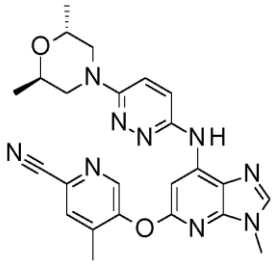
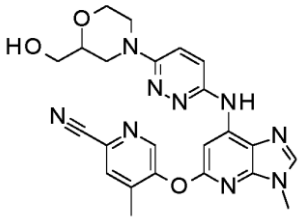
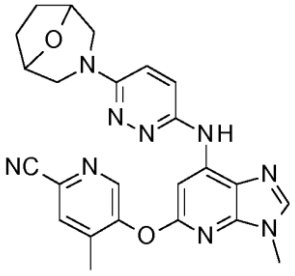
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
147		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(3S)-3-metilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [350595-57-2]	A1-a	485	485
148		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[rac-(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [6485-55-8]	A1-a	499	499
149		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[rac-(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [6485-45-6]	A1-a	499	499
150		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 66 Int 2	B1	485	485

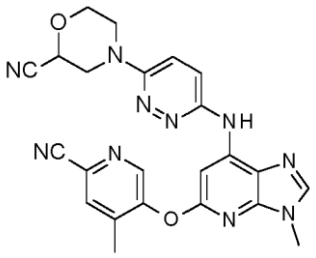
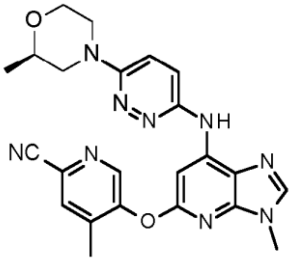
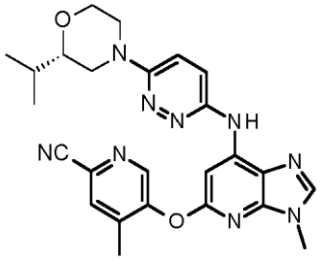
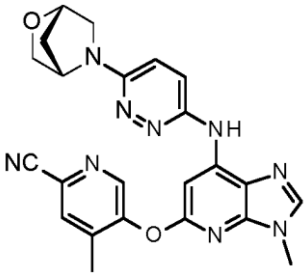
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
151		3,5-difluoro-4-[3-metil-7-[[5-(4-metilpiperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxibenzonitrilo	Int 92, Int 84	B1	505	505
152		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[(1R,4R)-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 91	B2-a	469	469
153		5-{7-[5-((3R,4R)-3-Dimetilamino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [960289-61-6]	A1-a	514	514
154		5-{7-[5-((3S,4S)-3-Hidroxi-4-morfolin-4-il-pirrolidin-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [118733 9-81-6]	A1-a	556	556

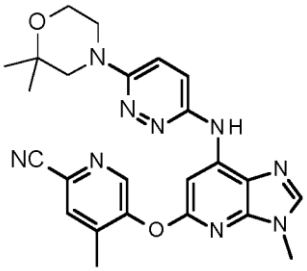
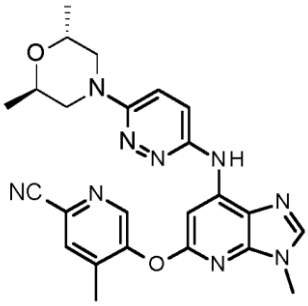
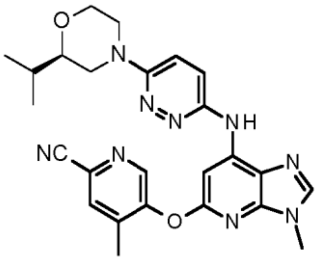
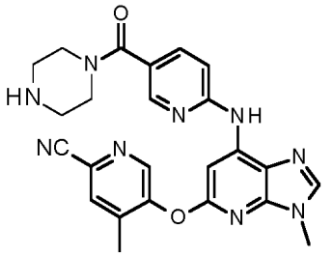
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
155		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[2-(trifluorometil)morfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [1196152-51-8]	A1-a	539	539
156		5-[7-[[5-(2-ciclopropilmorfolin-4-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [1063734-79-1]	A1-a	511	511
157		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[(3R)-3-propan-2-ilmorfolin-4-carbonil]piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [74572-01-3]	A1-a	513	513
158		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]-heptan-5-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [31560-06-2]	A1-a	483	483

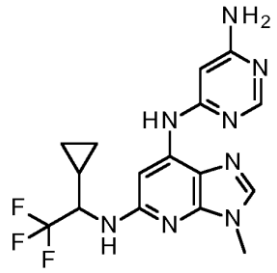
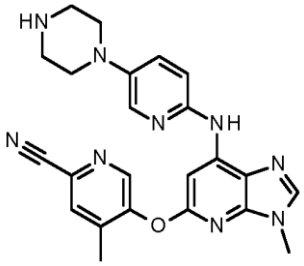
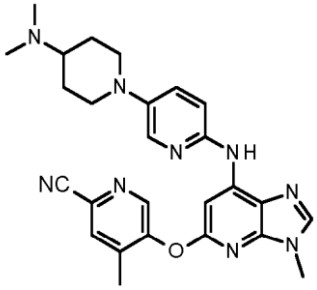
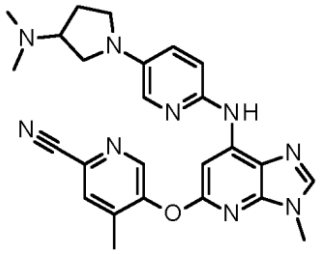
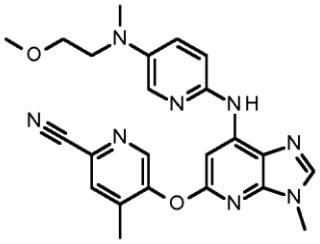
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
159		5-[7-[[5-(3-ciclopropilmorfolin-4-carbonil)piridin-2-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 61, [260667-05-7]	A1-a	511	511
160		4-[6-[[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)oxi-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]piridin-3-carbonil]morfolin-2-carbonitrilo	Int 61, [120575 1-07-0]	A1-a	496	496
161		4-Metil-5-{3-metil-7-[5-((3aS,6aS)-1-metil-hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-5-carbonil)-piridin-2-ilamino]-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-iloxi}-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [877212-98-1]	A1-a	510	510
162		4-[6-[[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)oxi-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]piridin-3-carbonil]morfolin-3-carbonitrilo	Int 61, [97039-63-9]	A1-a	496	496

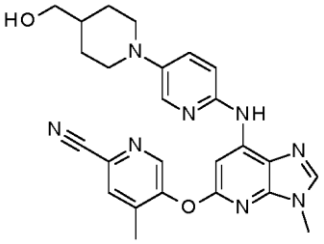
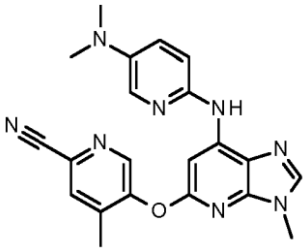
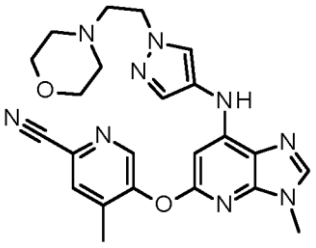
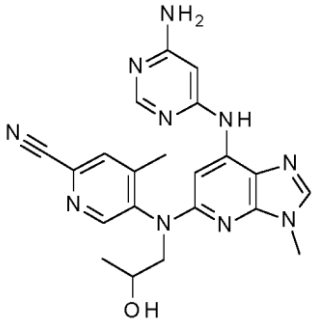
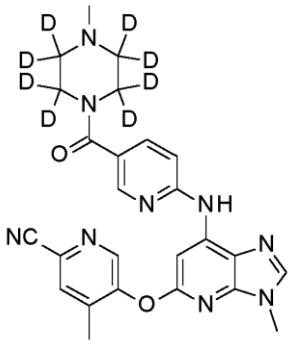
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
163		5-[7-[[6-[(2R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 68	B2-a	474	474
164		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriomorfolin-4-il)piridazin-3-il]amino]-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 69	B2-a	452	452
165		5-[7-[[6-[(2S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 70	B2-a	474	474
166		5-[7-[[6-[(2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo-[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 71	B2-a	472	472

Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
167		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(1.4-oxazepan-4-il)piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 72	B2-a	458	458
168		5-[7-[[6-[(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 73	B2-a	472	472
169		5-[7-[[6-[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 74	B2-a	474	474
170		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 75	B2-a	470	470

Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
171		4-[6-[[5-(6-ciano-4-metilpiridin-3-il)oxi-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]piridazin-3-il]morfolin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 76	B2-a	468	469
172		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[(2R)-2-metilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 77	B2-a	458	458
173		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[(2R)-2-propan-2-ilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 78	B2-a	486	486
174		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 79	B2-a	455	456

Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
175		5-[7-[[6-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)piridazin-3-il]amino]-3-metilimidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metilpiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 80	B2-a	472	472
176		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[rac-(2R,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 81	B2-a	472	472
177		4-metil-5-[3-metil-7-[[6-[(2S)-2-propan-2-ilmorfolin-4-il]piridazin-3-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 82	B2-a	486	486
178		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(piperazin-1-carbonil)piridin-2-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxipiridin-2-carbonitrilo	Comp 128	D1	470	470

Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
179		N7-(6-aminopirimidin-4-il)-N5-(1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-etil)-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5,7-diamina	Int 26, [156-81-0]	B1	378	380
180		4-metil-5-[3-metil-7-[(5-piperazin-1-il-2-piridil)amino]-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 88	D1	442	443
181		5-[7-[[5-[4-(dimetilamino)-1-piperidil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [100231 7-13-6]	B1	484	485
182		5-[7-[[5-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [748183-23-5]	B1	470	471
183		5-[7-[[5-[2-metoxietil(metil)amino]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [866620-42-0]	B1	445	446

Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
184		5-[7-[[5-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [1152501-47-7]	B1	471	472
185		5-[7-[[5-(dimetilamino)-2-piridil]amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [39856-52-5]	B1	400	402
186		4-metil-5-[3-metil-7-[[1-(2-morfolinoetil)pirazol-4-il]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 2, [1152961-27-7]	B1	460	461
187		5-[[7-[(6-aminopirimidin-4-il)amino]-3-metil-imidazo[4,5-b]piridin-5-il]-(2-hidroxipropil)amino]-4-metil-piridin-2-carbonitrilo	Ejemplificado	Ejemplificado	430	431
188		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-metil-piperazin-1-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [917358-65-7]	A1-a	492	492

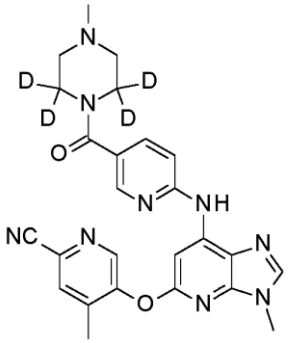
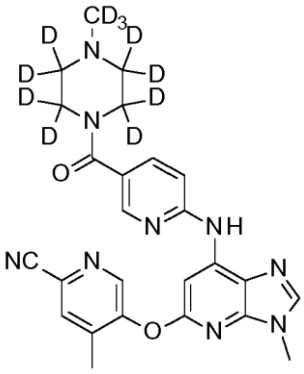
Comp#	Estructura	Nombre	SM	Mtd	PM	Mes
189		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-(2,2,6,6-tetradeuterio-4-metil-piperazin-1-carbonil)-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 61, [343864-02-8]	A1-a	488	488
190		4-metil-5-[3-metil-7-[[5-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(trideuteriometil)piperazin-1-carbonil]-2-piridil]amino]imidazo[4,5-b]piridin-5-il]oxi-piridin-2-carbonitrilo	Int 3, Int 93	B2-a	495	495

Tabla IV. RMN ^{1}H de compuestos finales

Comp#	RMN ^{1}H
1	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.74 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
2	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.71 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
3	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.83 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.42 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
4	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.22 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.47 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.98 (p, *J* = 6.3 Hz, 2H).
5	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.17 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.08 – 4.02 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.51 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.82 (q, J = 6.8, 6.3 Hz, 2H).
6	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.20 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (dd, *J* = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 2.34 (s, 4H), 2.29 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H).
7	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (s, 4H), 2.68 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).
8	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, J=15.66, 9.85, 7.33 Hz, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.59 (q, J=7.45 Hz, 2H), 1.14 (t, J=7.58 Hz, 3H).
9	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.3 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.08 (t, J=0.7 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.92 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.18 (d, J=1.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
10	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.15 (d, J=0.73 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.21 (d, J=0.78 Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, J=0.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, J=0.0 Hz, 1H), 2.15 (td, J=3.03, 2.52 Hz, 2H), 1.73-1.58 (m, J=0.0 Hz, 6H).

Comp#	RMN ^{1}H
11	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.22 (d, J=0.9Hz, 1H), 4.8 (dd, J=12.63, 3.79 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=11.12, 4.55 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.46-3.4 (m, J=11.37, 11.37 Hz, 2H), 3.23 (d, J=11.12 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.22 (dt, J=25.01, 7.58 Hz, 1H), 1.39-1.32 (m, J=7.71 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).
12	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.97 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.72 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.22 (d, J=0.81 Hz, 1H), 4.87 (q, J=7.07 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H).
13	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.22 (d, J=1.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.01-1.44 (m, J=0.0 Hz, 8H).
15	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.29 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
16	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.95 (s, 1H), 8.13 (d, J=0.73 Hz, 1H), 7.84 p (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.21 (d, J=0.95 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, J=5.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.19 ppm (d, J=6.79 Hz, 3H), 1.1-1.04 (m, 1H), 0.58-0.51 (m, 1H), 0.4-0.29 (m, 2H), 0.27-0.21 (m, 1H).
17	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.23 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.39 (td, J = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52 – 3.41 (m, 1H), 3.08 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 1H), 1.78 (qd, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 0.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
18	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.14 (s, 1H), 8.14 (d, J=0.76 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.23 (d, J=0.76 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.23 (s, 6H).
20	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.17 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.25 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.99 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.48 – 1.35 (m, 1H), 0.87 – 0.69 (m, 1H), 0.64 (dt, J = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 0.57 (dt, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 0.20 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H).
21	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.23 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.8, 3.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 12.4, 10.2 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 2.11 – 1.47 (m, 9H).
22	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.4 (d, J=7.32 Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.13 (dd, J=8.85, 2.53 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.6 (d, J=8.85 Hz, 1H), 5.46 (ddd, J=24.49, 2.8, 2.02 Hz, 1H), 3.76 (d, J=8.1 Hz, 3H), 3.27 (dd, J=2.53, 1.52 Hz, 3H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.77-0.59 ppm (m, 4H).
23	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.53 (s, 1H), 9.12 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (m, J = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
24	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.23 (s, 1H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 9.8, 4.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.19 – 8.04 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 – 4.73 (m, 1H), 3.80 (dt, J = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.28 – 3.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).
25	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.48 (s, 1H), 8.88 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.33 – 3.21 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
26	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.76 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.38 – 3.27 (m, 2H), 2.28 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.13 (td, J = 7.2, 3.5 Hz, 3H).
27	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.14 – 3.02 (m, 2H), 2.25 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
28	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.69 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.63 (m, J = 22.7 Hz, 11H), 2.28 (s, 3H).
29	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.68 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.61 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.83 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H).
30	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.78 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.41 – 3.29 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 2.28 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H).
32	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41-3.38 (m, J=6.39, 6.23 Hz, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.8-1.73 (m, J=6.59 Hz, 2H).
33	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.31-3.22 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.65 (dd, J=7.87, 5.86 Hz, 2H), 1.15 (s, 6H).

Comp#	RMN ^{1}H
35	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.18 (s, 2H), 8.12 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.76 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.72 – 3.46 (m, 7H), 3.44 (s, 1H), 3.25 (dd, J = 11.4, 9.8 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 0.7 Hz, 3H).
36	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.73 – 2.63 (m, 2H), 2.29 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.80 (dt, J = 11.6, 8.8 Hz, 2H).
37	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.58 (dq, J = 13.7, 7.0, 6.6 Hz, 2H), 1.11 (s, 3H).
38	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.50 – 3.42 (m, 4H), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 3H).
39	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H).
41	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.65 – 2.54 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.26 – 2.14 (m, 5H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 6H).
42	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.26 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
43	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.21 – 3.97 (m, 2H), 3.67 (ddd, J = 10.5, 6.3, 2.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H).
44	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (t, J = 0.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 11.5, 3.7, 1.2 Hz, 1H), 3.71 – 3.53 (m, 4H), 2.87 (td, J = 12.4, 3.5 Hz, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 2H), 2.31 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
45	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J = 13.3, 6.5, 3.6 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 3H), 2.06 – 1.89 (m, 2H), 1.78 (dtd, J = 12.5, 8.6, 3.5 Hz, 2H).
49	RMN ^{1}H (400 MHz, (DMSO-d_6) δ ppm: 9.69 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).
50	RMN ^{1}H (400 MHz, (DMSO-d_6) δ ppm : 9.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.1 (s, 2H), 7.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.11 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).
51	RMN ^{1}H (400 MHz, (DMSO-d_6) δ ppm : 10.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 3.53 (s br, 3H), 2.35 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).
52	RMN ^{1}H 400 MHz, (DMSO-d_6) δ ppm): 9.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.2 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 6.6 (s, 2H), 6.34 (d, J=0.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
53	RMN ^{1}H (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 8.49 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (dd, J=6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, J=6.8, 2.0 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.68 (t, J=6.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.06 (dq, J=7.3, 6.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.3 Hz, 3H).
54	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.55 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, J=5.11 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.3 (d, J=0.94 Hz, 1H), 5.43 (dt, J=15.42, 6.82 Hz, 1H), 3.72 ppm (s, 3H), 1.32-1.23 ppm (m, 1H), 0.75-0.69 ppm (m, 1H), 0.67-0.57 ppm (m, 3H).
55	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.45 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21 p (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.28 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).
56	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.7 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.58 ppm (s, 3H), 2.25 ppm (s, 3H).
57	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.34 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
58	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.55 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
59	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.43 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
60	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
61	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
62	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.46 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.98 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).
63	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.65 (t, J=4.7 Hz, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.88 (t, J=4.7 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H).
64	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.30 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.25 (qd, J=7.2, 5.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H).
65	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.0 (s, 1H), 8.71 (d, J=2.31 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.97, 2.54 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.5 (d, J=8.85 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.83 Hz, 1H), 5.01 (td, J=9.1, 5.81 Hz, 1H), 3.72-3.69 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.17 (td, J=12.63, 6.81 Hz, 1H), 1.01 (t, J=7.7 Hz, 6H).
66	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.62 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 6H), 2.33 (s, 3H).
67	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.82 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.39 (dd, J=2.4, 0.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.6, 0.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.0 (s, 6H), 2.37 (s, 3H).
68	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.24 (t, JHF=52.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
69	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.82 (dt, J=9.5, 2.4 Hz, 2H), 7.6 (dt, J=9.5, 2.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H).
70	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.33 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).
71	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.85 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (dt, J=9.5, 2.6 Hz, 2H), 7.61 (dt, J=9.5, 2.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.34 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H).
73	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
74	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.19 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.5 (dd, J=8.6, 0.5 Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.0 (s, 6H), 2.28 (s, 3H).
75	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.21 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.6, 0.5 Hz, 1H), 3.64-3.61 (m, 4H), 3.6 (s, 3H), 3.55-3.52 (m, 4H), 2.28 (s, 3H).
76	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.08 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).
77	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.04 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
78	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.04 (s, 1H, NH), 8.60 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (t, J=5.4 Hz, 1H, NH), 8.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H).
79	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.51 (q, JHF=9.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H) 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).
80	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.01 (t, J=7.1 Hz, 3H).
81	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.93 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 6H).
82	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.89 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.21 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.35 (t, J=4.0 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H).
83	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.89 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.22 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.65 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.27-4.15 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.67 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.52 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).
84	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.76 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
85	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.88-3.61 (m, 5H), 3.58 (s, 3H), 3.12-3.00 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.3 Hz, 3H).
86	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.77 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.33 (septuplete, J=4.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, J=3.8 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H).
87	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.84 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.95 (td, J=5.8, 3.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, J=5.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.72-1.66 (m, 4H).
88	RMN ^{1}H (300MHz, DMSO- d6,) δ ppm 9.34 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.51 (br. s., 2H), 6.25 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.57-0.48 (m, 2H).
89	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.31 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.77 (d, J=6.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
90	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.05 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.2 (quintuplete, J=5.7 Hz, 1H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.06-3.02 ppm (m, 2H), 2.30 ppm (s, 6H).
94	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 8.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.17 (d, J=0.79 Hz, 1H), 6.15 (d, J=8.34 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.98-1.9 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 4H), 1.02 (d, J=6.34 Hz, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
96	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.29 (s, 1H), 8.6 (d, J=2.03 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (dd, J=8.77, 2.45 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.82 Hz, 1H), 5.8 (d, J=5.81 Hz, 1H), 4.58-4.5 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
97	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.54 (s, 1H), 8.37 (d, J=2.27 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J=2.73 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.61 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.83 Hz, 1H), 5.07-4.96 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.99 (s, 6H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.02 (dd, J=16.67, 9.61 Hz, 6H).
98	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.05 ppm (s, 1H), 8.17 (d, J=0.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.92 (d, J=9.61 Hz, 1H), 6.5 (s, 2H), 6.21 (d, J=0.74 Hz, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.16 (dq, J=19.47, 6.59 Hz, 1H), 1.0 (t, J=6.83 Hz, 6H).
100	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.26 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.28 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (t, J=5.56 Hz, 1H), 8.27 (d, J=10.39 Hz, 2H), 8.14 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.1 (dd, J=8.8, 2.48 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.61 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.29 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.80-1.73 (m, 2H).
101	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.27-10.2 (m, 1H), 8.79 (d, J=2.04 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (t, J=5.56 Hz, 1H), 8.3 (d, J=3.45 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.1 (dd, J=8.8, 2.48 Hz, 1H), 7.5 (d, J=8.83 Hz, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.49-3.33 ppm (m, 4H), 2.3 ppm (s, 3H), 1.72-1.66 (m, 2H).
102	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.29 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.28 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (dd, J=8.78, 2.45 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.82 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.0-3.91 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.05 (d, J=4.3 Hz, 6H).

Comp#	RMN ^{1}H
103	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.31 (s, 1H), 8.63 (d, J=2.49 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (dd, J=8.76, 2.45 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.61 Hz, 1H), 4.60-4.54 ppm (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 3H), 3.84-382 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.29 ppm (s, 3H).
105	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.59, 2.33 Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 2.34 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.2 (s, 3H)
107	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.23 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.31 (d, J=3.29 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (d, J=5.5 Hz, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.64 Hz, 1H), 3.85-3.52 (m, 6H), 2.96-2.66 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.84-1.7 (m, 1H).
108	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 8.58 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (dd, J=16.05, 9.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.63 (s, 8H), 2.31 (s, 3H).
113	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 8.37 (d, J=2.06 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15-8.06 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (dd, J=8.66, 2.34 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.78 Hz, 1H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.36 ppm (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 0.96 (dq, J=13.73, 5.35 Hz, 1H), 0.19-0.05 (m, 4H).
125	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.34 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.19 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.44, 2.21 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.00-3.77 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.51-3.33 (s, 1H), 3.33-3.24 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H).
126	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.22 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.19 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 ppm (dd, J=8.6, 2.37 Hz, 0H), 7.53 (d, J=8.6 Hz, 0H), 4.61-3.78 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.33-2.79 (m, 3H), 2.69 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.69-1.5 (m, 2H).

Comp#	RMN ^{1}H
134	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.28 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.37 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (dd, J=8.77, 2.37 Hz, 1H), 7.5 (d, J=8.61 Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 4H), 4.57 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).
137	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.32 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.37 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (dd, J=8.77, 2.38 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.78 Hz, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.35-4.21 (m, 2H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.65-3.45 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.1 (d, J=6.04 Hz, 6H).
138	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.32 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.19 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (dd, J=8.59, 2.37 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.17 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.17 (s, 3H).
142	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.36 (s, 1H), 8.61-8.56 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.35-5.18 (m, 1H), 4.17-3.56 (m, 8H), 3.34 (d, J=36.77 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H).
143	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.79 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.6 (d, J=9.54 Hz, 1H), 6.94 (d, J=9.43 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.8-3.77 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.3 (d, J=4.54 Hz, 3H), 2.13 (s, 6H).
144	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.24 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42-8.4 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.5 (d, J=8.81 Hz, 1H), 4.4-3.97 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.69-3.38 ppm (m, 4H), 3.3-2.74 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.19-1.0 (m, 3H).
145	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.24 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42-8.4 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.5 (d, J=8.81 Hz, 1H), 4.4-3.97 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.69-3.38 ppm (m, 4H), 3.3-2.74 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.19-1.0 (m, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
146	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, J=2.04 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.59, 2.33 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.6, 0.46 Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 1H), 3.87-3.56 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 5H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).
147	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.4 (d, J=2.04 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (dd, J=8.59, 2.33 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.6, 0.46 Hz, 1H), 4.24-4.09 (m, 1H), 3.87-3.56 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 5H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).
148	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.24 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (d, J=0.46 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.8 (dd, J=8.6, 2.33 Hz, 1H), 7.5 (d, J=8.36 Hz, 1H), 4.47-3.45 (m, 8H), 3.0-2.71 (m, 1H), 2.28 (s,, 3H), 1.26-0.92 (m, 6H).
149	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.2 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.32 Hz, 1H), 8.4 (d, J=2.73 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77 (dd, J=8.6, 2.33 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.34 Hz, 1H), 4.0-3.9 (m, 2H), 3.66-3.53 (m, 5H), 3.32-3.15 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.18-1.04 (m, 6H).
151	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.23 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (td, J=8.32, 3.0 Hz, 2H), 7.78 (dd, J=8.59, 2.44 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.65-3.44 (m, 7H), 2.39-2.3 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).
152	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J=0.48 Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.62 Hz, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.83 (dd, J=9.6, 2.01 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.92 (d, J=9.34 Hz, 1H), 1.79 (d, J=9.35 Hz, 1H).
153	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.21 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.3 (d, J=3.54 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.34 Hz, 1H), 7.5 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.26-5.15 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.5-3.33 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

Comp#	RMN ^{1}H
154	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.2 ppm (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.3 (d, J=2.28 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, J=4.55 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.29-4.15 (m, 1H), 3.8-3.68 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 7H), 2.78-2.53 (, 4H), 3.48-3.3 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).
155	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.26 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (d, J=2.26 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.6, 2.29 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.61, 0.45 Hz, 1H), 4.49-3.65 (m, 5H), 3.61 (s, 3H), 3.38-3.02 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).
156	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.21 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, J=2.27 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 (dd, J=8.6, 2.31 Hz, 1H), 7.5 (d, J=8.35 Hz, 1H), 4.47-3.67 (m, 3H), 3.62 ppm (s, 3H), 3.4-2.72 ppm (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 0.93-0.79 (m, 1H), 0.53-0.14 (m, 4H).
157	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.2 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, J=1.52 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.34, 1.76 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.35 Hz, 1H), 4.15-3.64 (m, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.55-2.95 (m, 4H), 2.34-2.24 (m, 4H), 1.08-0.63 (m, 6H).
158	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.24 (s, 1H), 8.58-8.49 (m, 2H), 8.31-8.24 (m, 2H), 8.13 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, J=4.3 Hz, 1H), 4.83-4.54 (m, 2H), 3.99-3.65 (m, 2H), 3.61 ppm (s, 3H), 3.59-3.25 ppm (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.94-1.75 (m, 2H).
159	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.22 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (d, J=2.05 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.59, 2.33 Hz, 1H), 7.52-7.5 (m, J=2.51 Hz, 1H), 3.9-3.57 (m, 7H), 3.56-3.27 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 1H), 0.55-0.43 (m, 2H), 0.32-0.25 (m, 1H), 0.15-0.06 (m, 1H).

Comp#	RMN ^{1}H
160	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45-8.45 (m, J=1.83, 0.44 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=2.28, 0.44 Hz, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.81 (dd, J=8.61, 2.33 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.6, 0.45 Hz, 1H), 5.09-4.99 (m, 1H), 4.09-3.57 (m, 8H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).
161	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 10.19 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.6, 2.28 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.59 Hz, 1H), 3.77-3.4 (m, 6H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 3H), 2.31-2.09 (m, 7H), 2.06-1.85 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H).
163	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.59 Hz, 2H), 8.1 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.66 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.67 Hz, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.16 (d, J=12.59 Hz, 1H), 3.97 (d, J=10.88 Hz, 2H), 3.64-3.58 (m, 0.61 Hz, 4H), 3.56-3.49 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 1H), 2.9 (td, J=12.23, 3.06 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=12.59, 10.39 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H)
164	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.4 (d, J=9.77 Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)
165	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.66 Hz, 1H), 7.4 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.14 (d, J=12.47 Hz, 1H), 3.96 (d, J=10.88 Hz, 2H), 3.63-3.57 (m, 4H), 3.52 (ddd, J=20.17, 5.26, 2.81 Hz, 2H), 3.43 (td, J=11.0, 5.5 Hz, 1H), 2.89 (td, J=12.35, 3.06 Hz, 1H), 2.66-2.6 (m, 1H), 2.29 (s, 3H)
166	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.66 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.66 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 5H), 3.21 (dd, J=12.72, 6.23 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.48 Hz, 6H)
167	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.72 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.27 (d, J=9.78 Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.61-3.58 (m, 5H), 2.3 (s, 3H), 1.9-1.87 (m, 2H)

Comp#	RMN ^{1}H
168	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.6 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 5H), 3.21 (dd, J=12.72, 6.24 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.36 Hz, 6H)
169	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.77 Hz, 1H), 7.4 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.8 (t, J=5.38 Hz, 1H), 4.15 (d, J=12.47 Hz, 1H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.63 (dd, J=12.48, 10.27 Hz, 1H), 2.3 (s, 3H)
170	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.77 Hz, 1H), 7.3 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (d, J=11.98 Hz, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.0 (dd, J=12.23, 2.21 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 4H)
171	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.9 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.67 (d, J=9.77 Hz, 1H), 7.5 (d, J=9.58 Hz, 1H), 5.17 (t, J=3.55 Hz, 1H), 4.09 (dd, J=13.46, 3.42 Hz, 1H), 3.94-3.9 (m, 2H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.49 (dd, J=13.47, 3.43 Hz, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.3 (s, 3H)
172	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 5H), 2.9-2.82 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.12 Hz, 3H)
173	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.45 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.16-4.1 (m, 1H), 4.0-3.94 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.9-2.82 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.79-1.69 (m, 1H), 0.98-0.95 (m, 6H)

Comp#	RMN ^{1}H
174	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.17 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.59 (d, J=9.65 Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.54 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.79-3.78 (m, 1H), 3.68 (d, J=7.46 Hz, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.53-3.5 (m, 1H), 3.32-3.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H)
175	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.8 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.6 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.4 (d, J=9.67 Hz, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.21 (s, 6H)
176	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.6 (d, J=9.67 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.05 (td, J=6.24, 3.3 Hz, 2H), 3.62-3.58 (m, 5H), 3.21 (dd, J=12.72, 6.24 Hz, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.36 Hz, 6H)
177	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm : 9.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.78 Hz, 1H), 7.44 (d, J=9.78 Hz, 1H), 4.13 (d, J=12.59 Hz, 1H), 3.97 (td, J=3.18, 2.69 Hz, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.2 (ddd, J=10.27, 6.6, 2.2 Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.79-1.68 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 6H)
179	RMN ^{1}H (300MHz, DMSO- d6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.99 (d, J=9.00Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.19-1.09 (m, 1H), 0.63-0.55 (m, 1H), 0.50-0.37 (m, 3H).
180	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.01 (br. s., 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.33-7.41 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.11 (br. s., 3H), 2.96 (br. s., 4H), 2.29 (s, 4H).
181	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.62 (br. s., 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 3H), 7.99 (br. s., 1H), 7.24-7.55 (m, 2H), 3.50-3,68 (br. s., 6H), 2.24-2.29 (br.s., 2H), 2.11-2.22 (m, 6H), 1.81 (br. s., 2H), 1.50 (br. s., 2H), 1.23 (br. s., 2H), 0.84 (br. s., 1H)

Comp#	RMN ^{1}H
182	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.46 (br. s., 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.01 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.30 (d, J=8.71 Hz, 1H), 7.04 (d, J=6.62 Hz, 1H), 3.57 (br. s., 3H), 2.95-3.10 (m, J=7.50 Hz, 2H), 2.79 (br. s., 2H), 2.27 (br. s., 3H), 2.19 (br. s., 6H), 1.70-1.90 (m, J=9.80 Hz, 1H), 1.23 (br. s., 1H), 0.84 (br. s., 1H).
183	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.40 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.61 Hz, 1H), 7.13-7.35 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.27 (s, 4H).
184	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) : δ ppm 9.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J=3.83 Hz, 2H), 7.99 (br. s., 1H), 7.37-7.51 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 1H), 4.35-4.56 (m, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 3.57 (s, 3H), 2.55-2.79 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.74 (d, J=12.37 Hz, 2H), 1.48 (br. s., 1H), 1.26 (br. s., 2H), 0.72-0.93 (m, 2H).
185	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, J=6.62 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (d, J=2.61 Hz, 1H), 7.19-7.39 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 2.27 (s, 3H).
186	RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (br. s., 1H), 8.44 (s, 1H), 8.05 (br. s., 2H), 7.92 (br. s., 1H), 7.47 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.20 (br. s., 2H), 3.54 (br. s., 7H), 2.68 (br. s., 2H), 2.40 (br. s., 4H), 2.24 (br. s., 3H).
187	RMN ^{1}H (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.18 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.34 (br s, 2H), 5.97 (d, 1H), 4.66 (d, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 0.96 (d, 3H).

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo 1. Ensayos *in vitro*

1.1. Ensayo de inhibición de JAK1

La JAK1 humana recombinante (dominio catalítico, aminoácidos 866-1154; número de catálogo PV4774) se

adquiere de Invitrogen. 1 ng de JAK1 (o 2 ng de JAK1 dependiendo del número de lote de enzima) se incuba con el péptido Ulight-JAK1 20 nM (tyr1023) (número de catálogo de Perkin Elmer TRF0121) en un amortiguador de reacción de cinasa (MOPS 15 mM pH 6.8, Brij-35 al 0.01%, $MgCl_2$ 5 mM, DTT 2 mM, ATP 20 µM) con o sin 4 µL de compuesto de prueba o vehículo (DMSO, concentración final del 1%), en un volumen total de 20 µL, en una placa 384 Opti blanca (Perkin Elmer, número de catálogo 6007290). Después de 60 min a temperatura ambiente, las reacciones se detienen al agregar 20 µL/pocillo de la mezcla de detección (1 x amortiguador de detección (Perkin Elmer, número de catálogo CR97-100), antifosfotirosina de europio 0.5 nM (PT66) (Perkin Elmer, número de catálogo AD0068/AD0069), EDTA 10 mM). La lectura se realiza después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente mediante el uso del Envision con excitación a 320 nm y al medir la emisión a 615 nm y 665 nm (Perkin Elmer). La relación de las unidades de fluorescencia relativa (RFU, por sus siglas en inglés) a 665 nm y 615 nm (RFU 665/RFU 615 multiplicada con un factor 1000) se usa para realizar cálculos adicionales. La actividad de la cinasa se calcula al restar la relación obtenida en presencia de un inhibidor de control positivo (estaurosporina 1 µM) de la relación obtenida en presencia de vehículo. La capacidad de un

compuesto de prueba para inhibir esta actividad (o porcentaje de inhibición) se determina como:

$$(1-(\frac{(\text{Compuesto De Ensayo de Relación de Fluorescencia} - \text{Control de Relación de Fluorescencia})}{(\text{Vehículo de Relación de Fluorescencia} - \text{Control de Relación de Fluorescencia})}) * 100$$

en donde

Compuesto de ensayo de relación de fluorescencia = relación de RFU 665/RFU 615 * 1000 determinada para una muestra con compuesto de prueba presente

Control de relación de fluorescencia = relación de RFU 665/RFU 615 * 1000 determinada para una muestra con inhibidor de control positivo

Vehículo de relación de fluorescencia = relación de RFU 665/RFU 615 * 1000 determinada en presencia de vehículo

Se prepararon series de dilución de dosis para los compuestos que permiten el ensayo de los efectos de dosis-respuesta en el ensayo de JAK1 y el cálculo de la IC_{50} para el compuesto. Cada compuesto se prueba de forma rutinaria a una concentración de 20 µM seguida de una dilución en serie de 1/5, 10 puntos en una concentración final de 1% de DMSO. Cuando aumenta la potencia de la serie de compuestos, se preparan más diluciones y/o se reduce la concentración superior (por ejemplo, 5 µM, 1 µM). Los datos se expresan como el IC_{50} promedio de los ensayos.

Tabla V. Potencia de JAK1 de compuestos ilustrativos de la invención

Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)
1	153.4	22	23.0	43	53.8
2	70.3	23	234.2	44	54.1
3	110.3	24	61.8	45	80.6
4	92.3	25	243.1	46	66.8
5	23.4	26	338.4	47	77.5
6	49.7	27	347.6	48	35.5
7	8.5	28	348.7	49	34.9
8	23.1	29	505.0	50	85.6
9	47.2	30	398.8	51	29.2
10	83.9	31	186.5	52	37.9
11	27.2	32	117.0	53	68.0
12	26.9	33	67.6	54	11.2
13	24.4	34	100.7	55	100.1
14	91.4	35	52.4	56	99.2
15	12.2	36	40.5	57	780.9
16	71.0	37	84.3	58	97.8
17	64.6	38	40.9	59	460.7
18	293.9	39	101.6	60	85.5
19	80.9	40	269.4	61	60.3
20	8.6	41	268.2	62	86.7
21	208.2	42	145.9	63	102.4

Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)
64	343.3	87	73.1	110	314.9
65	69.4	88	5.3	111	310.4
66	146.4	89	71.5	112	55.9
67	51.4	90	199.7	113	44.0
68	112.6	91	156.8	114	78.8
69	61.3	92	9.6	115	107.3
70	115.7	93	57.1	116	151.2
71	103.2	94	217.2	117	204.8
72	8.9	95	249.8	118	29.1
73	60.2	96	21.8	119	26.8
74	23.6	97	21.8	120	30.2
75	32.7	98	28.2	121	25.2
76	199.5	99	110.7	122	48.3
77	43.8	100	63.5	123	124.4
78	60.2	101	48.9	124	36.4
79	18.5	102	52.0	125	47.8
80	19.9	103	46.2	126	121.9
81	150.0	104	54.0	127	43.6
82	103.2	105	54.1	128	176.8
83	277.7	106	38.9	129	105.6
84	57.1	107	132.9	130	123.8
85	30.4	108	91.7	131	52.7
86	197.5	109	215.8	132	139.7

Comp	IC_{50} (nM)
133	178.2
134	55.4
135	28.2
136	43.0
137	54.6
138	37.8
139	33.8
140	51.5
141	52.6
142	85.1
143	92.1
144	44.4
145	43.9
146	22.3
147	40.6
148	52.2
149	79.3
150	136.9
151	97.0
152	205.4

Comp	IC_{50} (nM)
153	54.4
154	62.0
155	41.4
156	34.8
157	19.8
158	23.6
159	34.6
160	37.3
161	137.1
162	34.3
163	51.5
164	53.6
165	39.1
166	76.2
167	52.4
168	50.0
169	62.8
170	59.0
171	27.2
172	45.2

Comp	IC_{50} (nM)
173	53.4
174	37.2
175	73.6
176	37.8
177	74.5
178	85.3
179	14.5
180	81.7
181	151.0
182	164.7
183	95.4
184	59.0
185	93.6
186	77.2
187	126.9
188	41.8
189	43.3
190	41.6

1.2 Ensayo de inhibición de JAK2

La JAK2 humana recombinante (dominio catalítico, aminoácidos 808–1132; número de catálogo PV4210) se adquiere

de Invitrogen. 0.83 ng de JAK2 se incuba con el péptido Ulight-JAK1 25 nM (tyr1023) (número de catálogo de Perkin Elmer TRF0121) en un amortiguador de reacción de cinasa MOPS 25 mM, pH 7.0, Triton X-100 al 0.01%, $MgCl_2$ 7.5 mM, DTT 2 mM, ATP 0.7 µM) con o sin 4 µL que contiene compuesto de ensayo o vehículo (DMSO, concentración final del 1%), en un volumen total de 20 µL, en una placa Opti 384 blanca (Perkin Elmer, número de catálogo 6007290). Después de 60 min a temperatura ambiente, las reacciones se detienen al agregar 20 µL/pocillo de la mezcla de detección (1x amortiguador de detección (Perkin Elmer, número de catálogo CR97-100) con europium-antifosfotirosina 0.5 nM (PT66) (Perkin Elmer, número de catálogo AD0068/AD0069) y EDTA 10 mM). La lectura se realiza después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente mediante el uso del Envision con excitación a 320 nm y al medir la emisión a 615 nm y 665 nm (Perkin Elmer). La relación de las unidades de fluorescencia relativa (RFU) a 665 nm y 615 nm (RFU 665/RFU 615 multiplicada con un factor 1000) se usa para realizar cálculos adicionales. La actividad de la cinasa se calcula al restar la relación obtenida en presencia de un inhibidor de control positivo (estaurosporina 1 µM) de la relación obtenida en presencia de vehículo. La capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir esta actividad (o porcentaje de inhibición) se determina como:

$$\left(1-\left(\frac{(\text{Compuesto De Ensayo de Relación de Fluorescencia} - \text{Control de Relación de Fluorescencia})}{(\text{Vehículo de Relación de Fluorescencia} - \text{Control de Relación de Fluorescencia})}\right)\right)*100$$

en donde

Compuesto de ensayo de relación de fluorescencia = relación de RFU 665/RFU 615 * 1000 determinada para una muestra con compuesto de ensayo presente

Control de relación de fluorescencia = relación de RFU 665/RFU 615 * 1000 determinada para una muestra con inhibidor de control positivo

Vehículo de relación de fluorescencia = relación de RFU 665/RFU 615 * 1000 determinada en presencia de vehículo

Se preparan series de dilución de dosis para los compuestos que permiten el ensayo de los efectos de dosis-respuesta en el ensayo de JAK2 y el cálculo de la IC_{50} para el compuesto. Cada compuesto se prueba de forma rutinaria a una concentración de 20 µM seguida de una dilución en serie de 1/5, 10 puntos en una concentración final de 1% de DMSO. Cuando aumenta la potencia de la serie de compuestos, se preparan más diluciones y/o se reduce la concentración superior (por ejemplo, 5 µM, 1 µM). Los datos se expresan como la IC_{50} promedio de los ensayos.

Tabla VI. Potencia de JAK2 de los compuestos ilustrativos de la invención

Comp	IC_{50} (nM)
1	67.3
2	19.36
3	77.99

Comp	IC_{50} (nM)
4	16.45
5	6.96
6	8.46

Comp	IC_{50} (nM)
7	3.17
8	2.39
9	16.52

Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)
10	8.35	34	23.38	58	35.5
11	4.75	35	20.44	59	133.2
12	3.04	36	9.17	60	98.89
13	3.16	37	20.13	61	58.44
14	17.02	38	7.72	62	139.05
15	2.4	39	10.65	63	69.95
16	24.97	40	27.09	64	213.6
17	14.6	41	21.96	65	12.42
18	31.48	42	14.37	66	198.73
19	11.19	43	7.42	67	28.23
20	1.3	44	10.98	68	175.1
21	18.29	45	11.11	69	69.97
22	3.35	46	7.29	70	81.29
23	66.66	47	18.25	71	86.15
24	43.9	48	9.7	72	1.91
25	78.31	49	14.59	73	13.13
26	872.85	50	25.91	74	13.84
27	280.15	51	7.16	75	8.56
28	207.65	52	21.41	76	19.85
29	906.75	53	72.66	77	16.65
30	777.1	54	2.03	78	31.62
31	43.8	55	45.5	79	5.58
32	26.18	56	179.5	80	5.2
33	23.09	57	229.07	81	10.44

Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)
82	17.69	106	14.48	130	21.82
83	27.06	107	27.12	131	14.8
84	45.46	108	9.66	132	36.48
85	10.48	109	197.43	133	25.8
86	22.86	110	237.47	134	14.46
87	38.82	111	29.72	135	12.64
88	1.42	112	21.58	136	19.62
89	110.41	113	15.07	137	12.88
90	15.04	114	19.96	138	8.22
91	42.03	115	29.13	139	23.7
92	1.17	116	28.32	140	14.55
93	16.4	117	32.26	141	10.45
94	39.68	118	17.27	142	21.26
95	37.97	119	13.18	143	22.89
96	15.74	120	13.28	144	15.85
97	6.29	121	18.85	145	14.64
98	6.31	122	23.67	146	6.95
99	51.07	123	40.24	147	11.78
100	39.44	124	7.71	148	15.81
101	37.76	125	13.27	149	21.23
102	13.28	126	16.76	150	10.84
103	19.42	127	18.26	151	9.32
104	17.11	128	16.85	152	26.59
105	10.15	129	32	153	16.7

Comp	IC_{50} (nM)
154	22.18
155	17.83
156	12.3
157	5.95
158	11.74
159	7.25
160	11.23
161	17.48
162	11.33
163	5.77
164	5.99
165	4.43
166	11.47

Comp	IC_{50} (nM)
167	6.22
168	5.94
169	6.61
170	5.27
171	5.97
172	6.99
173	5.22
174	3.01
175	8.77
176	4.86
177	6.91
178	11.58
179	2.23

Comp	IC_{50} (nM)
180	18.23
181	36.91
182	76.4
183	41.22
184	22.11
185	41.39
186	22.22
187	42.33
188	7.53
189	9.7
190	7.98

1.3. Ensayo de inhibición de JAK3

El dominio catalítico de JAK3 humana recombinante (aminoácidos 781-1124; número de catálogo PV3855) se adquiere de Invitrogen. 0.5 ng de proteína JAK3 se incuba con 2.5 µg de substrato poliGT (número de catálogo de Sigma P0275) en un amortiguador de reacción de cinasa (Tris 25 mM pH 7.5, EGTA 0.5 mM, $MgCL_2$ 10 mM, DTT 2.5 mM, Na3VO4 0.5 mM, B-glicerolfosfato 5 mM, Triton X-100 al 0.01%, ATP no radiactivo 1 µM, 33P-gamma-ATP 0.25 µCi (Perkin Elmer, número de catálogo NEG602K001MC) concentraciones finales) con o sin 5 µL que contienen compuesto de ensayo o vehículo (DMSO, 1%

de concentración final), en un volumen total de 25 µL, en una placa de polipropileno de 96 pocillos (Greiner, número de catálogo 651201). Después de 45 minutos a 30°C, las reacciones se detienen al agregar 25 µL/pocillo de ácido fosfórico 150 mM. Toda la reacción de la cinasa terminada se transfiere a placas de filtro de 96 pocillos prelavadas (ácido fosfórico 75 mM) (número de catálogo de Perkin Elmer 6005177) usando un recolector de células (Perkin Elmer). Las placas se lavan 6 veces con 300 µL por pocillo de una solución de ácido fosfórico 75 mM y se sella el fondo de las placas. Se agregan 40 µL/pocillo de Microscint-20 (Perkin Elmer, número de catálogo 6013621), se sella la parte superior de las placas y se realiza la lectura mediante el uso del Topcount (Perkin Elmer). La actividad de la cinasa se calcula al restar los recuentos por minuto (cpm) obtenidos en presencia de un inhibidor de control positivo (estaurosporina 10 µM) de los cpm obtenidos en presencia de un vehículo. La capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir esta actividad (o porcentaje de inhibición) se determina como:

$$\left(1 - \frac{(\text{cpm de compuesto de ensayo} - \text{cpm de control})}{(\text{cpm de vehículo} - \text{cpm de control})}\right) * 100$$

cpm de compuesto de ensayo = cpm determinado para muestra con compuesto de ensayo presente

cpm de control = cpm determinado para muestra con inhibidor de control positivo

cpm de vehículo = cpm determinado en presencia de vehículo

Se prepararon series de dilución de dosis para los compuestos que permiten el ensayo de los efectos de la dosis-respuesta en el ensayo de JAK3 y el cálculo de la CI_{50} para cada compuesto. Cada compuesto se prueba de forma rutinaria a una concentración de 20 µM seguida de una dilución en serie de 1/5, 10 puntos en una concentración final de 1% de DMSO. Cuando aumentó la potencia de la serie de compuestos, se prepararon más diluciones y/o se redujo la concentración superior (por ejemplo, 5 µM, 1 µM).

Los siguientes compuestos se han ensayado para determinar su actividad frente a JAK3 y los valores de IC50 promedio, según se determinaron usando los ensayos descritos en el presente documento, se proporcionan en la tabla a continuación.

Tabla VII. Valores IC_{50} de JAK3 de los compuestos ilustrativos de la invención

Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)
1	1493.67	7	65.73	13	9.66
2	130.7	8	47.51	14	278.75
3	2159.67	9	499.78	15	73.98
4	783.97	10	459.3	16	220.8
5	329.15	11	142.9	17	237.1
6	210.47	12	36.68	18	187.25

Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)
19	231.4	43	254.1	67	258.2
20	13.05	44	475.95	68	2762.5
21	437.43	45	486.05	69	1314.5
22	97.93	46	205	70	1262
23	2925.5	47	200.05	71	1083
24	919.2	48	266.05	72	24.34
25	2295.5	49	495.4	73	1065
26	4000	50	476.47	74	466.45
27	1855	51	188.55	75	283.94
28	3152	52	516.88	76	579.03
29	4000	53	495.05	77	591.63
30	4000	54	36.32	78	736.7
31	1046.45	55	481.33	79	573.07
32	601.35	56	2868.33	80	391.53
33	503.4	57	3041	81	386.3
34	1109	58	1102.67	82	207.8
35	452.47	59	3782	83	368.03
36	417.27	60	2061	84	907.8
37	439.15	61	1111.93	85	478.55
38	395.91	62	2374	86	445.7
39	363.16	63	583.9	87	979.35
40	759.45	64	3221.5	88	188.5
41	389.13	65	69.69	89	1989.5
42	912.57	66	972.07	90	1128.75

Comp	IC_{50} (nM)
91	207.85
92	13.01
93	77.4
94	87.08
95	177.25
96	457.97
97	36.36
98	48.23
99	915.97
100	911.73
101	909.57
102	334.13
103	560.2
104	449.67
105	258.76
106	270.4
107	364.98
108	666.17
109	2810.67
110	1968
111	1050.37
112	541.83
113	495.03
114	392.6

Comp	IC_{50} (nM)
115	2113.5
116	1201
117	2030
118	432.35
119	481.15
120	536.2
121	781.45
122	586.6
123	657
124	203.5
125	225
126	316.7
127	587.15
128	258.6
129	730.7
130	416.5
131	256.55
132	463.35
133	314.55
134	370.5
135	402.65
136	526.85
137	491.35
138	272.85

Comp	IC_{50} (nM)
139	672.95
140	500
141	334.15
142	639.95
143	579.87
144	391.23
145	372.33
146	215.5
147	385.33
148	301.2
149	567.33
151	136.62
152	539.9
153	229.25
154	300.8
155	238.55
156	194.4
157	90.07
158	186.45
159	255.85
160	514.15
161	455.15
162	452.97
178	291.77

Comp	IC_{50} (nM)
179	25.36
180	408.6
181	396.5

Comp	IC_{50} (nM)
182	721.4
183	561.03
184	487.33

Comp	IC_{50} (nM)
185	871.13
186	256.87
187	659.7

1.4. Ensayo de inhibición de TYK2

1.4.1. Substrato PoliGT del ensayo radioactivo TYK2

El dominio catalítico de TYK2 humana recombinante (aminoácidos 871–1187; número de catálogo 08–147) se adquiere de Carna Biosciences. 6 ng de TYK2 se incuban con 0.05 mg/mL de substrato poliGT (número de catálogo se Sigma P0275) en un amortiguador de reacción de cinasa (MOPS 25 mM pH 7,2, NaCl 50 mM, EDTA 0.5 mM, DTT 1 mM, $MnCl_2$ 5 mM, $MgCl_2$ 10 M, Brij–35 al 0.01%, ATP no radioactivo 0.1 µM, ^{33}P–gamma–ATP 0.125 µCi (Perkin Elmer, número de catálogo NEG602K001MC) concentraciones finales) con o sin 5 µL que contienen compuesto de ensayo o vehículo (DMSO, 1% de concentración final), en un volumen total de 25 µL, en una placa de polipropileno de 96 pocillos (Greiner, número de catálogo 651201). Después de 120 minutos a 30°C, las reacciones se detuvieron mediante la adición de 25 µL/pocillo de ácido fosfórico 150 mM. Toda la reacción de la cinasa terminada se transfiere a placas de filtro de 96 pocillos prelavadas (ácido fosfórico 75 mM) (número de catálogo de Perkin Elmer 6005177) usando un recolector de células (Perkin Elmer). Las placas se lavaron 6 veces con 300 µL por pocillo de una

solución de ácido fosfórico 75 mM y se sella el fondo de las placas. Se agregan 40 µL/pocillo de Microscint-20 (Perkin Elmer, número de catálogo 6013621), se sella la parte superior de las placas y se realiza la lectura mediante el uso del Topcount (Perkin Elmer). La actividad de la cinasa se calcula al restar los recuentos por minuto (cpm) obtenidos en presencia de un inhibidor de control positivo (estaurosporina 10 µM) de los cpm obtenidos en presencia de un vehículo. La capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir esta actividad (o porcentaje de inhibición) se determina como:

$$\left(1-\left(\frac{(\text{cpm de compuesto de ensayo} - \text{cpm de control})}{(\text{cpm de vehículo} - \text{cpm de control})}\right)\right) * 100$$

en donde

cpm de compuesto de ensayo = cpm determinado para muestra con compuesto de ensayo presente

cpm de control = cpm determinado para muestra con inhibidor de control positivo

cpm de vehículo = cpm determinado en presencia de vehículo

Se prepararon series de dilución de dosis para los compuestos que permiten probar los efectos de la dosis-respuesta en el ensayo de TYK2 y el cálculo de la IC_{50} para cada compuesto. Cada compuesto se prueba de forma rutinaria a una concentración de 20 µM seguida de una dilución en serie de 1/5, 10 puntos en una concentración final de 1% de DMSO.

Cuando aumentó la potencia de la serie de compuestos, se prepararon más diluciones y/o se redujo la concentración superior (por ejemplo, 5 µM, 1 µM).

Los siguientes compuestos se han probado para determinar su actividad contra TYK2; y los valores promedio de IC_{50}, según lo determinado usando los ensayos descritos en este documento, se proporcionan en la tabla a continuación.

Tabla VIII. Valores de IC_{50} de TYK2 de los compuestos ilustrativos de la invención

Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)
1	10.05	15	0.42	29	97.37
2	4.65	16	13.39	30	55.71
3	12.66	17	10.18	31	8.01
4	4.37	18	30.48	32	6.08
5	0.95	19	10.69	33	2.93
6	1.46	20	0.96	34	5.49
7	0.59	21	7.62	35	2.3
8	0.68	22	3.07	36	1.41
9	1.02	23	18.32	37	3.62
10	6.18	24	9.01	38	2.51
11	1.81	25	19.2	39	2.43
12	1.42	26	74.02	40	9.69
13	1.92	27	38.9	41	3.37
14	3.83	28	27.14	42	2.74

Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)
43	1.58	67	3.38	91	24.09
44	1.97	68	15.65	92	1
45	2.17	69	6.07	93	4.99
46	1.47	70	12.05	94	30.74
47	2.02	71	13.56	95	26.3
48	0.84	72	1.41	96	2.51
49	3.6	73	3.44	97	3.08
50	5.54	74	3.66	98	3.04
51	1.19	75	1.96	99	17.81
52	2.87	76	6.71	100	8.06
53	9.22	77	2.98	101	9.36
54	1.18	78	9.69	102	1.98
55	5.27	79	3.57	103	2.73
56	14.43	80	2.22	104	2.88
57	45.35	81	6.83	105	1.87
58	7.42	82	8.15	106	1.43
59	69.16	83	16.26	107	5.44
60	9.72	84	10.98	108	2.63
61	10.27	85	4.81	109	24.38
62	12.68	86	9.06	110	26.68
63	7.58	87	8.81	111	5.53
64	51.59	88	0.52	112	4.29
65	7.84	89	10.97	113	2.05
66	11.72	90	12.38	114	3

Comp	IC_{50} (nM)
115	8.88
116	5.41
117	8.47
118	2.81
119	2.56
120	1.57
121	1.9
122	3.03
123	9.38
124	2.51
125	2.26
126	5.54
127	3.36
128	5.87
129	5.84
130	4.67
131	2.87
132	8.93
133	6.67

Comp	IC_{50} (nM)
134	2.1
135	2.08
136	2.76
137	2.32
138	1.66
139	5.64
140	2.87
141	3.34
142	4.53
143	4.55
144	2.15
145	2
146	1.15
147	1.66
148	2.08
149	3.66
152	12.47
153	1.83
154	3.36

Comp	IC_{50} (nM)
155	2.05
156	1.75
157	0.97
158	1.21
159	1.02
160	1.39
161	2.14
162	2.06
178	3.39
179	1.1
180	6.61
181	7.08
182	17.16
183	12.9
184	6.42
185	16.96
186	6.27
187	6.54

1.4.2. Ensayo de cinasa TYK2 ADPglo^{MR}

El dominio catalítico de TYK2 humana recombinante (aminoácidos 871–1187; número de catálogo 08–147) se adquiere de Carna biosciences. 10 ng de TYK2 se incuban en un amortiguador de reacción de cinasa (MOPS 25 mM pH 7.2, NaCl

50 mM, Brij-35 al 0.01%, EDTA 0.5 mM, $MgCl_2$ 10 mM, DTT 1 mM, ATP ultra-puro 12 µM (Promega, número de catálogo V915B) concentraciones finales) con o sin 1 µL que contiene compuesto de ensayo o vehículo (DMSO, concentración final del 1%), en un volumen total de 5 µL, en una placa Opti 384 blanca (Perkin Elmer, número de catálogo 6007290). Después de 120 minutos a temperatura ambiente, las reacciones se detuvieron y el ATP restante se agotó al agregar 5 µL/pocillo de Reactivo ADP Glo (Promega, número de catálogo V912B). Después de 40 min a temperatura ambiente, se agregan 10 µL de Reactivo de Detección de Cinasa (Substrato de Detección de Cinasa (Promega, número de catálogo V914B) disuelto en el Amortiguador de Detección de Cinasa (Promega, número de catálogo V913B)) para convertir ADP en ATP y para medir este ATP recientemente sintetizado en una reacción de luciferasa/luciferina. La lectura se realiza después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente mediante el uso del Envision. La actividad de la cinasa se calcula al restar las unidades de luz relativas (RLU, por sus siglas en inglés) obtenidas en presencia de un inhibidor de control positivo (estaurosporina 10 µM) de la RLU obtenida en presencia del vehículo. La capacidad de un compuesto de ensayo para inhibir esta actividad (o porcentaje de inhibición) se determina como:

$$(1-\left(\frac{(\text{RLU de compuesto de ensayo} - \text{RLU de control})}{(\text{RLU de vehículo} - \text{RLU de control})}\right)) * 100$$

en donde

RLU de compuesto de ensayo = RLU determinadas para muestra con compuesto de ensayo presente

RLU de control = RLU determinadas para muestra con inhibidor de control positivo

RLU de vehículo = RLU determinadas en presencia de vehículo

Se prepararon series de dilución de dosis para los compuestos que permiten el ensayo de los efectos de dosis-respuesta en el ensayo de TYK2 y el cálculo de la IC_{50} para el compuesto. Cada compuesto se prueba de forma rutinaria a una concentración de 20 µM seguida de una dilución en serie de 1/5, 10 puntos en una concentración final de 1% de DMSO. Cuando aumenta la potencia de la serie de compuestos, se preparan más diluciones y/o se reduce la concentración superior (por ejemplo, 5 µM, 1 µM). Los datos se expresan como la IC_{50} promedio de los ensayos.

Tabla IX. Valores de IC_{50} de TYK2 de los Compuestos Ilustrativos de la invención

Comp	IC_{50} (nM)
8	0.32
38	1.1

Comp	IC_{50} (nM)
48	0.48
88	0.11

Comp	IC_{50} (nM)
92	0.58
105	0.68

Comp	IC_{50} (nM)
150	1.1
163	1.06
164	1.84
165	1.09
166	2.28
167	2.55
168	2.39

Comp	IC_{50} (nM)
169	1.47
170	1.46
171	0.88
172	0.92
173	1.3
174	1.03
175	2.64

Comp	IC_{50} (nM)
176	0.93
177	1.2
188	0.79
189	0.67
190	0.75

1.5. Conclusiones

El ensayo *in vitro* descrito anteriormente muestra la selectividad de los compuestos ilustrativos de la invención hacia TYK2 sobre los miembros restantes de la familia JAK.

Ejemplo 2. Ensayos de selectividad

Con el fin de determinar la selectividad de los compuestos ilustrativos de la invención, se mide la inhibición de las vías específicas.

En particular, mientras que tanto las señalizaciones de IFNα como de IL-12 son dependientes de TYK2, el IFNα también puede ser inhibido por un inhibidor selectivo de JAK1. Sin embargo, la activación de STAT1 por IL-6 depende estrictamente de JAK1.

2.1. Ensayos celulares

2.1.1. Activación con IFNα de STAT1 en PBMC

2.1.1.1. Protocolo

Se aíslan células mononucleares de sangre

periférica (PBMC) de capas leucocitarias en condiciones estériles mediante centrifugación en gradiente de densidad usando medio LymphoPrep^{MR} (número de catálogo de Axis-Shield 1114545) seguido de 2 etapas de lavado posteriores en PBS (número de catálogo de Sigma P4417-100TAB). Después de estos 2 pasos de lavado, la pelotilla celular se disuelve en un amortiguador de cloruro de amonio (NH_4Cl 1.5 M, $NaHCO_3$ 100 mM y Na_2.EDTA 10 mM) para la lisis de los glóbulos rojos. Posteriormente, las células se centrifugaron y las PBMC se resuspenden en medio RPMI 1640 simple (número de catálogo de Lonza BE12-115F/U1) que contenía FBS inactivado por calor al 10% (v/v) (número de catálogo de Sigma Aldrich F7524).

Inmediatamente después del aislamiento, las PBMC se siembran en placas de 96 pocillos a 1.0E06 células/pocillo en un volumen de 180 µL de RPMI 1640 que contiene FBS al 10% (v/v).

Las PBMC se tratan con compuesto de ensayo durante 30 minutos a 37°C con 5% de CO_2. Se agregaron 0.6 µL de dilución del compuesto concentrado 333x a los pocillos mediante el uso del Mosquito. Después de 30 minutos de pretratamiento del compuesto de ensayo/vehículo, las PBMC se estimulan durante 30 minutos a 37°C en CO_2 al 5% con IFNα humano recombinante (PeproTech, número de catálogo 300-02A) a una concentración final de 5 ng/mL mediante la adición de 20 µL (10x concentrado) de activador de citoquinas para obtener

un volumen final de 200 µL por pocillo.

Todos los compuestos se ensayan solos a partir de 30 µM seguido de una dilución en serie 1/3, 10 dosis en total (30 µM, 10 µM, 3.3 µM, 1.11 µM, 0.370 µM, 0.123 µM, 0.0412 µM, 0.0137 µM, 0.0046 µM y 0.0015 µM) en una concentración final de 0.3% de DMSO.

Después de 30 minutos de estimulación con citoquinas, se transfirieron 200 µL de suspensión celular a una placa con fondo en V de 96 pocillos, se centrifugó durante 5 minutos a 1000 rpm para sedimentar las células, seguido de la eliminación del sobrenadante. La pelotilla celular se reconstituye en 100 µL de amortiguador de lisis 1x complementado con un coctel de inhibidores de proteasa sin EDTA (Roche Applied Sciences, Número de Producto 11836170001) seguido del congelamiento de la muestra y almacenamiento a -80°C. El amortiguador de lisis 1x se proporciona con el kit de Elisa Phospho-STAT1 y contiene inhibidores de fosfatasa. Los niveles endógenos de STAT1 fosforilado se cuantifican mediante el uso de un kit de ELISA Emparedado PathScan Phospho-STAT1^{MR} (Tyr701) de 96 pocillos (Cell Signaling, número de producto #7234) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

La actividad de HRP (HRP se conjuga con el anticuerpo secundario) se mide mediante la adición de 100 µL de substrato de luminol recientemente preparado (substrato de

ELISA de quimioluminiscencia BM (POD), Roche, número de producto 11582950001), incubación durante 5 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad y medida en un Envision (Perkin Elmer) (tiempo de integración de 100 ms).

2.1.1.2. Resultados

Un control positivo (CAS # [1187594-09-7], 10 µM en vehículo)] y un control negativo (vehículo, 0% de inhibición) se usan para valores de "porcentaje de inhibición (PIN)".

El porcentaje de inhibición se calcula como:

$$\left(1-\left(\frac{\text{RCLU}(\textit{compuesto de ensayo})-\text{RCLU}(\text{control positivo})}{\text{RCLU}(\text{control de vehículo})-\text{RCLU}(\text{control positivo})}\right)\right)*100$$

en donde

RCLU (control de vehículo): señal quimiolumescente relativa determinada en presencia de vehículo y activador

RCLU (compuesto de ensayo): señal quimioluminiscente relativa determinada en presencia de compuestos de ensayo y activador

RCLU (control positivo): señal relativa de quimioluminiscencia determinada en presencia de control positivo y activador

Los valores de PIN se representan gráficamente para los compuestos probados en dosis-respuesta y los valores de IC_{50} promedio se deducen usando el Software GraphPad Prism aplicando el ajuste de curva de regresión no lineal (sigmoidal).

Tabla X. Potencia inhibidora de señalización de IFNα de compuestos ilustrativos de la invención

Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)	Comp	IC_{50} (nM)
1	85.5	47	52	72	124.5
2	87	48	63	73	81
3	119	49	109	74	62
4	91	50	95	75	65
6	84.33	51	107.5	80	93
7	49	52	42.75	81	56
9	30	53	119	82	126
12	25	54	35	83	137
22	50	55	76	84	178
23	160	57	405	85	114.97
24	151	58	88	86	121.16
25	198	59	407	87	158.47
31	94	60	73	88	14
33	72	61	112	89	266
36	79	62	116	90	288
38	81.25	63	128	92	67
39	77.3	65	96	93	65
40	114.6	66	138.5	96	73
41	80.62	67	51	98	38
43	70	68	128	102	75
44	79	69	90	103	68
46	76	71	111	104	65

Comp	IC_{50} (nM)
105	73.89
106	102.5
107	110
108	52
111	123
112	130
115	144
116	113
117	148
118	110
119	81
133	121
137	62
138	91

Comp	IC_{50} (nM)
144	119
145	134
146	122
147	121
148	142
149	218
150	278
153	234
154	351
158	87
161	96
166	84
167	129
168	82

Comp	IC_{50} (nM)
169	147
170	83
171	45
172	66
173	114
174	72
175	94
176	66.5
177	71
178	189
179	51
180	84
186	229

2.1.2. Activación con IL-12 de STAT4 en células NK-92 usando la tecnología AphaLISA SureFire

2.1.2.1. Protocolo

Las células NK-92 (línea de Células Asesinas Naturales dependientes de interleucina-2 (IL-2), linfoma no hodgkiniano maligno humano, ATCC # CRL-2407).

Las células NK-92 se mantienen en medio alfa esencial mínimo (MEM) con o sin ribonucleósidos y desoxirribonucleósidos, L-glutamina 2 mM, 2.2 g/L de bicarbonato de sodio (Invitrogen, producto número 22561-021)

que contiene mio-inositol 0.2 mM, 2-mercapto-EtOH 0.1 mM, ácido fólico 0.02 mM, suero de caballo inactivado por calor al 12.5% (Invitrogen, número de catálogo 26050-088), FBS inactivado por calor al 12.5% (Sigma, número de catálogo F7524), 1% de Pen-Strep (100 U/mL de Penicilio y 100 µg/mL de estreptomicina) y 10 ng/mL de IL-2 humana recombinante (R&D Systems, número de catálogo 202-IL). La IL-2 se agrega recientemente al medio con cada paso de renovación del medio. Las células se cultivan en una incubadora humidificada a 37°C con 5% de CO_2.

Una fracción subcultivada de células NK-92 se lava una vez en medio de cultivo sin rhIL-2 el día antes del experimento y se incuba durante la noche en un matraz de cultivo. El día del experimento las células se recolectan por centrifugación, se resuspenden en solución salina equilibrada de Hank (-Ca, -Mg) (Invitrogen, número de catálogo 14170088) y se siembran en placas de 384 pocillos a 60,000 células/pocillo en un volumen de 30 µL.

Las células NK-92 se tratan con compuestos de ensayo durante 30 minutos antes de la estimulación con rhIL-12 agregando 180 nL de dilución del compuesto concentrado 333x e incubación a 37°C con 5% de CO_2. Después de 30 minutos de tratamiento previo con compuesto/vehículo, las células se estimulan con IL-12 humana recombinante (R&D Systems, número de producto 219-IL) a una concentración final de 25 ng/mL

mediante la adición de 30 µL (2x concentrado) de activador de citoquinas para obtener un volumen final de 60 µL por pocillo. Las células NK-92 se activan con rhIL-12 durante 30 minutos a 37°C con 5% de CO_2.

Después de 30 minutos de estimulación con citoquinas, las células se lisan mediante la adición de 15 µL de amortiguador de lisis 5x (complementado con el kit AlphaLISA). Después de 10 minutos, las placas se congelan a -80°C durante la noche y al día siguiente los niveles de fosfo-STAT4 se cuantifican mediante el uso del AlphaLISA SureFire ULTRA p-STAT4 (Tyr693) (Perkin Elmer, número de catálogo ALSU-PST4-A10K) de acuerdo con Las instrucciones del fabricante. La señal AlphaLISA (unidades de luz relativas) se mide usando un Envision (Perkin Elmer).

Todos los compuestos se prueban por duplicado a partir de 30 µM seguido de una dilución en serie 1/3, 10 dosis en total (30 µM, 10 µM, 3.3 µM, 1.11 µM, 0.370 µM, 0.123 µM, 0.0412 µM, 0.0137 µM, 0.0046 µM y 0.0015 µM) en una concentración final de 0.3% de DMSO.

2.1.2.2. Resultados

Se usa un control positivo (CAS # [1187594-09-7], 10 µM en vehículo)] y un control negativo (vehículo, inhibición del 0%) para los valores de "porcentaje de inhibición (PIN)".

El porcentaje de inhibición se calcula como:

$$(1 - (\frac{\text{RLU(compuesto de ensayo)} - \text{RLU(control pos)}}{\text{RLU(activador/veh)} - \text{RLU(control pos)}}) * 100$$

en donde

RLU (activador/veh): señal luminiscente relativa determinada en presencia de vehículo y activador

RLU (compuesto de ensayo): señal luminiscente relativa determinada en presencia de compuestos de ensayo y activador

RLU (control pos): señal luminiscente relativa determinada en presencia de CAS # [1187594-09-7] 10 µM y activador

Los valores de PIN se representan gráficamente para los compuestos probados en dosis-respuesta y los valores de IC50 se derivan usando el Software GraphPad Prism aplicando el ajuste de curvas de regresión no lineal (sigmoidal). Los datos se expresan como la IC_{50} promedio de diferentes experimentos.

Tabla XI. Potencia inhibidora de señalización de IL12 de compuestos ilustrativos de la invención

Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)	Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)	Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)
1	110.84	4	197.5	9	41
2	73.54	6	207.33	19	72
3	273.5	7	133	22	22

Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)	Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)	Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)
31	110	68	122	104	108
33	129	69	42.77	105	147.33
36	50	71	127.5	106	150.5
38	82	72	57.23	107	622
39	256	73	158.05	108	94
40	3528	74	62.94	111	393
41	314	75	159	112	1103
43	49	80	83	113	190
44	50	81	224	115	968
46	210	82	195	116	79
47	84	83	987	117	181
48	56	84	87	118	299
49	150	85	153.5	119	261
50	248	86	505.5	133	981
51	274.5	87	265.5	137	89
52	50	88	22	138	332
54	16	89	476	144	211
55	77.75	90	1519	145	238
61	221	93	25.36	146	215
62	100	96	358	147	213
65	80	98	18.9	148	160
66	205.35	102	302	149	347
67	54.14	103	63.5	150	1021

Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)
153	7577
154	8720
158	204
161	864
166	97
167	88
168	87
169	665

Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)
170	73
171	127
172	58
173	33
174	61
175	137
176	40.5
177	24

Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)
178	2573
179	13
180	769
186	241

2.1.3. Activación con IL-12 de STAT4 en células NK-92 usando MSD como lectura

Las células NK-92 (línea de Células Asesinas Naturales dependientes de interleucina-2 (IL-2), linfoma no hodgkiniano maligno humano, ATCC # CRL-2407).

Las células NK-92 se mantienen en medio alfa esencial mínimo (MEM) con o sin ribonucleósidos y desoxirribonucleósidos, L-glutamina 2 mM, 2.2 g/L de bicarbonato de sodio (Invitrogen, producto número 22561-021) que contiene mio-inositol 0.2 mM, 2-mercapto-EtOH 0.1 mM, ácido fólico 0.02 mM, suero de caballo inactivado por calor al 12.5% (Invitrogen, número de catálogo 26050-088), FBS inactivado por calor al 12.5% (Hyclone, número de catálogo SV30160.03), 1% de Pen-Estrep (100 U/mL de Penicilium y 100 µg/mL de estreptomicina) y 10 ng/mL de IL-2 humana

recombinante (R&D Systems, número de catálogo 202-IL). La IL-2 se agrega recientemente al medio con cada paso de renovación del medio. Las células se cultivan en una incubadora humidificada a 37°C con 5% de CO_2.

Una fracción subcultivada de células NK-92 se recolecta mediante centrifugación, la pelotilla celular se resuspende en medio de cultivo sin rhIL-2 y se siembran 200,000 células en 160 µL en una placa de 96 pocillos (Greiner, número de catálogo 651201) que ya contiene 20 µL de compuesto de ensayo diluido o vehículo.

Las células NK-92 se incuban previamente con compuestos de ensayo o vehículo durante 30 minutos a 37°C con 5% de CO_2. Posteriormente, las células se estimulan con IL-12 humana recombinante (R&D Systems, número de producto 219-IL) a una concentración final de 25 ng/mL mediante la adición de 20 µL (10x concentrado) de activador de citoquinas para obtener un volumen final de 200 µL por pocillo. Las células NK-92 se activan con rhIL-12 durante 45 minutos a 37°C con 5% de CO_2.

Después de 45 minutos de estimulación con citoquinas, las células se lisan mediante la adición de 50 µL de amortiguador de lisis enfriado con hielo (complementado con el kit MSD). Las placas se congelan a -80°C durante un mínimo de 1 hora para lisar completamente las células. Después del descongelamiento, los niveles de fosfo-STAT4 se

cuantifican mediante el uso del kit Phospho-STAT4 (Tyr693) (MSD, número de catálogo K150PAD-2) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La señal electroluminiscente se mide en el lector MSD.

Todos los compuestos se ensayan por duplicado a partir de 30 µM seguido de una dilución en serie 1/3, 10 dosis en total (30 µM, 10 µM, 3.3 µM, 1.11 µM, 0.370 µM, 0.123 µM, 0.0412 µM, 0.0137 µM, 0.0046 µM y 0.0015 µM) en una concentración final de 0.3% de DMSO.

2.1.4. Resultados

Un control positivo (CAS # [1187594-09-7], 10 µM en vehículo)] y un control negativo (vehículo, inhibición del 0%) se usan para valores de "porcentaje de inhibición (PIN)".

El porcentaje de inhibición se calcula como:

$$(1 - (\frac{\text{RLU(compuesto de ensayo)- RLU(control pos)}}{\text{RLU(activador/veh)- RLU(control pos)}}) * 100$$

en donde

RLU (activador/veh): señal luminiscente relativa determinada en presencia de vehículo y activador

RLU (compuesto de ensayo): señal luminiscente relativa determinada en presencia de compuestos de ensayo)

RLU (control pos): señal luminiscente relativa determinada en presencia de CAS # [1187594-09-7] 10 µM y activador

Los valores de PIN se representan gráficamente para

los compuestos probados en dosis-respuesta y los valores de IC50 se deducen mediante el uso del software LIMS aplicando el ajuste de curvas de regresión no lineal (sigmoidal). Los datos se expresan como la IC_{50} promedio de diferentes experimentos.

Tabla XII. Potencia inhibidora de señalización de IL12 de compuestos ilustrativos de la invención

Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)	Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)	Comp	IL12 pSTAT4 IC_{50} (nM)
1	538.8	21	1050.0	62	809.2
2	259.3	23	247.7	63	1144.0
8	416.2	24	3371.0	66	1654.0
9	252.0	25	1117.0	67	232.8
10	529.8	26	1527.0	68	1444.0
11	377.3	52	400.9	69	203.5
12	540.0	53	409.3	72	27.7
14	1501.0	54	290.9	73	199.0
15	185.7	55	264.6	74	88.6
17	905.3	57	7459.0	88	90.1
18	4683.0	58	595.3	91	3150.0
19	805.9	59	4724.0	92	281.5
20	377.8	60	1150.0	93	200.6

2.2. Ensayo de sangre entera humana (hWBA)

2.2.1. Protocolo de estimulación con IL-6 e IFNα

Se realiza un análisis de citometría de flujo para

establecer la potencia del compuesto JAK1 y TYK2 *ex vivo* mediante el uso de sangre entera humana. Por lo tanto, se extrae sangre de voluntarios humanos que dieron su consentimiento informado, luego se equilibró durante 30 minutos a 37°C bajo balanceo suave y se dividió en alícuotas en tubos Eppendorf. El compuesto se agrega a diferentes concentraciones y se incuba a 37°C durante 30 min bajo balanceo suave y luego se estimula durante 20 min a 37°C bajo balanceo suave con interleucina 6 (IL-6) para la estimulación de la vía dependiente de JAK1 o IFNα para la estimulación de la vía dependiente de TYK2. Luego se evalúa el fosfo-STAT1 usando un análisis FACS.

2.2.1.1. Preparación de reactivos.

El amortiguador Lyse/Fix^{MR} 5X (BD PhosFlow, número de catálogo 558049) se diluye 5 veces con agua destilada y se precalienta a 37°C. El resto del amortiguador Lyse/Fix^{MR} diluido se desecha.

Se disuelven 10 µg de rhIL-6 (R&D Systems, número de catálogo 206-IL) en 1 mL de PBS al 0.1% de BSA para obtener una solución madre de 10 µg/mL. La solución madre de IFN tipo I Universal (R&D Systems, número de catálogo 11200-2) se divide en alícuotas y se almacena a -80°C.

Se prepara una serie de dilución de 3 veces del compuesto en DMSO (solución madre 10 mM). Las muestras tratadas con control recibieron DMSO en lugar de compuesto.

Todas las muestras se incuban con una concentración final de DMSO del 1%.

2.2.1.2. Incubación de sangre con compuesto y estimulación con IL-6 o IFNα.

La sangre humana se recolecta en tubos heparinizados. La sangre se divide en alícuotas de 148.5 µL. Luego, se agrega 1.5 µL de la dilución del compuesto de ensayo a cada alícuota de sangre y las muestras de sangre se incuban durante 30 minutos a 37°C bajo un balanceo suave. Se agrega a las muestras de sangre un microlitro y medio de solución madre de IL-6 diluida 10 veces o IFN de tipo 1 universal (concentración final 10 ng/mL y 1000 U/mL, respectivamente) y las muestras se incuban a 37°C durante 20 min bajo balanceo suave.

2.2.1.3. Preparación de glóbulos blancos.

Al final del período de estimulación, se agregan inmediatamente 3 mL de amortiguador Lyse/Fix^{MR} precalentado 1X a las muestras de sangre, se remolinean brevemente y se incuban durante 15 minutos a 37°C en un baño de agua para lisar los glóbulos rojos y fijar los leucocitos.

Los tubos se centrifugan durante 5 min a 400 x g a 4°C. La pelotilla celular se lava con 3 mL de PBS 1X frío y, después de la centrifugación, la pelotilla celular se resuspende en 100 µL de PBS 1X helado y se agregan 900 µL de MeOH al 100% helado. Las células luego se incuban a 4°C

durante 30 minutos para la permeabilización.

Las células permeabilizadas luego se lavan con PBS 1X que contiene BSA al 3% y finalmente se resuspenden en 80 µL de PBX 1X que contiene BSA al 3%.

2.2.1.4. Etiquetado celular con anticuerpos anti-fosfo-STAT1 y anti-CD4

20 µL de anticuerpo anti-STAT1 de ratón PE (pY701) o de control de isotipo IgG2aκ de ratón PE (BD Biosciences, números de catálogo 612564 y 559319, respectivamente) y anticuerpo anti-CD4 conjugado con FITC o anticuerpo de isotipo conjugado con FITC de control se agregan y se mezclan, luego se incuba durante 30 minutos a 4°C, en la oscuridad.

Las células luego se lavan una vez con PBS 1X y se analizan en un citómetro de flujo FACSCanto II (BD Biosciences).

2.2.1.5. Análisis de fluorescencia en FACSCanto II

Se cuentan 50,000 eventos totales y las células positivas para fosfo-STAT1 se miden después de la selección en células CD4+, en la región de los linfocitos. Los datos se analizan mediante el uso del software FACSDiva y el porcentaje de inhibición de la estimulación con IL-6 o IFNα se calcula a partir del porcentaje de células positivas para fosfo-STAT1 en células CD4+.

2.2.1.6. Resultados

Mediante el uso del protocolo anterior, se obtienen

los siguientes resultados.

Comp#	IFN α IC_{50} (nM)	IL6 IC_{50} (nM)
38	622.41	8010.63
52	355.9	3589.22
75	476.43	3467.37
102	175.12	ND
105	137.54	2519.61
106	532.8	ND

Comp#	IFN α IC_{50} (nM)	IL6 IC_{50} (nM)
112	446.68	ND
150	269.15	6812.92
166	1445.44	ND
168	1071.52	ND
176	756.83	ND

ND: no determinado

2.3. Conclusiones

Si bien JAK1 es un impulsor clave en la señalización de IFNα, IL6, IL10 e IL22, TYK2 está involucrado en la señalización de los interferones de tipo I (incluyendo IFNα, INFβ), IL23 e IL12 (Gillooly *et al.*, 2016; Sohn *et al.*, 2013). Aunque en el ensayo celular se observa una potencia inhibitoria similar en las señalizaciones de IFNα e IL12, se mide una potencia al menos 7 veces mayor contra la señalización de IFNα que en la señalización de IL-6 para los compuestos ilustrativos de la invención, confirmando así la selectividad de TYK2 sobre JAK1.

Ejemplo 3.Ensayo *in vivo*

3.1. Modelo murino de hiperplasia epidérmica tipo psoriásica inducida por inyecciones intradérmicas de IL22 o IL23

3.1.1. Materiales

La IL22 recombinante de ratón (582-ML-CF), sin

portador, es proporcionado por R&D Systems. e-Bioscience proporciona la IL23 recombinante de ratón, sin portador (14-8231, CF).

3.1.2. Animales

Los ratones Balb/c (hembra, 18-20 g de peso corporal) se obtienen de CERJ (Francia). Los ratones se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (07:00 - 19:00). La temperatura se mantiene a 22°C, los alimentos y el agua se proporcionan a voluntad.

3.1.3. Diseño del estudio

El diseño del estudio está adaptado de Rizzo *et al*, 2011.

En el primer día (D1), los ratones se afeitan alrededor de las dos orejas.

Durante 4 días consecutivos (D1 a D4), los ratones recibieron una dosis intradérmica diaria de IL22 o IL23 recombinante de ratón (1 µg/20 µL en PBS/BSA al 0.1%) en el pabellón de la oreja derecha y 20 µL de PBS/BSA al 0.1% en el pabellón de la oreja izquierda bajo anestesia inducida por inhalación de isoflurano.

Desde D1 a D5, los ratones se dosifican con compuesto de ensayo (3, 10, 30 o 100 mg/kg, po, qd en MC 0.5%), 1 h antes de la inyección de IL23/IL22 o con un vehículo.

3.1.4. Evaluación de la enfermedad

El grosor de ambos oídos se mide diariamente con un

calibrador automático. El peso corporal se evalúa al inicio y en el sacrificio. En el quinto día, 2 horas después de la última dosificación, se sacrificaron los ratones. Se cortan los pabellones de la oreja, excluyendo el cartílago. Los pabellones de la oreja se pesan y luego se colocan en un frasquito que contiene 1 mL de solución RNAlater o en formaldehído.

En el D4, también se recogen muestras de sangre del seno retroorbital para el perfil de PK justo antes de la dosificación (T0) y 1 h, 3 h, 6 h después de la dosificación.

Hay 10 ratones por grupo. Los resultados se expresan como media ± sem y el análisis estadístico se realiza usando Anova de una vía seguida de la prueba de Dunnett frente a los grupos de vehículos de IL22 o IL23.

3.1.5. Histología

Después del sacrificio, las orejas se recolectan y se fijan en formaldehído al 3.7% antes de incrustarse en parafina. Se realizan secciones de dos micras de espesor y se tiñen con hematoxilina y eosina. El grosor de la epidermis de la oreja se mide mediante análisis de imagen (software Sis'Ncom) con 6 imágenes por oreja capturadas con un aumento de x20. Los datos se expresan como media ± sem y el análisis estadístico se realiza usando Anova de una vía seguido de la prueba *post-hoc* de Dunnett frente a los grupos de vehículos de IL22 o IL23.

3.1.6. Extracción de ARN, RT-PCR y PCR en tiempo real

Los niveles de transcripción de IL-17a, IL-22, IL-1β, LCN2 y S100A9 en el tejido de la oreja se determinan usando la PCR cuantitativa en tiempo real.

3.1.7. Resultados

Mediante el uso del protocolo mencionado anteriormente que usa la inyección de IL-23, se obtuvieron las siguientes mediciones del grosor de la oreja, que muestran, por ejemplo, que a 3, 10 y 30 mg/kg q.d., el compuesto ilustrativo 38 evitó significativamente el engrosamiento de la oreja inducido por IL-23.

Tabla XIII. Engrosamiento de la oreja inducido por IL23 (mm)

	Día 1	**Día 2**	**Día 3**	**Día 4**	**Día 5**
PBS + Vehículo	**0.213**	**0.216**	**0.220**	**0.220**	**0.216**
sem	*0.002*	*0.002*	*0.002*	*0.002*	*0.002*
IL23 + Vehículo	**0.210**	**0.223**	**0.248**	**0.267**	**0.312**
sem	*0.002*	*0.002*	*0.003*	*0.003*	*0.004*
Valor de p vs vehículo en el mismo día	*ns*	*ns*	***	***	***
IL23 + Comp 38 3 mg/kg q.d.	**0.210**	**0.220**	**0.236**	**0.258**	**0.260**
sem	*0.001*	*0.002*	*0.003*	*0.002*	*0.002*
Valor de p vs vehículo en el mismo día	*ns*	*ns*	**	*ns*	***
IL23 + Comp 38 10 mg/kg q.d.	**0.213**	**0.218**	**0.241**	**0.251**	**0.258**
sem	*0.002*	*0.002*	*0.002*	*0.003*	*0.005*
Valor de p vs vehículo en el mismo día	*ns*	*ns*	*ns*	**	***
IL23 + Comp 38 30 mg/kg q.d.	**0.212**	**0.219**	**0.236**	**0.243**	**0.255**
sem	*0.001*	*0.002*	*0.003*	*0.003*	*0.004*
Valor de p vs vehículo en el mismo día	*ns*	*ns*	**	***	***

Sem: error estándar de la media.

10 ratones/grupo

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 significación diario *versus* grupo de vehículo de IL23 usando ANOVA y la prueba de Dunnett

OBSERVACIONES FINALES

Los expertos en la materia apreciarán que las descripciones anteriores son de naturaleza ejemplar y explicativa, y pretenden ilustrar la invención y sus modalidades preferidas. A través de la experimentación rutinaria, un experto reconocerá las modificaciones aparentes y variaciones que pueden hacerse sin apartarse del espíritu de la invención. Todas estas modificaciones que entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas están destinadas a ser incluidas en las mismas. Por lo tanto, la invención pretende definirse no por la descripción anterior, sino por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Todas las publicaciones, incluidas pero sin limitarse a patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación, se incorporan en el presente documento como referencia, como si cada publicación individual estuviera indicada específica e individualmente para ser incorporada como referencia en el presente documento, como si estuviera expuesta completamente.

Debe entenderse que factores tales como la capacidad de penetración celular diferencial de los diversos compuestos pueden contribuir a discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos *in vitro* bioquímicos y celulares.

Al menos algunos de los nombres químicos del

compuesto de la invención tal como se proporcionan y se exponen en esta solicitud, pueden haberse generado de forma automática mediante el uso de un programa de software de nomenclatura química disponible en el mercado, y no se han verificado independientemente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nomenclatura Lexichem comercializada por Open Eye Software, Inc. y la herramienta Autonom Software comercializada por MDL, Inc. En el caso en que el nombre químico indicado y la estructura representada difieran, la estructura representada prevalecerá.

REFERENCIAS

Babon, J.J., Lucet, I.S., Murphy, J.M., Nicola, N.A., Varghese, L.N., 2014. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. Biochem. J. 462, 1–13. https://doi.org/10.1042/BJ20140712

Broekman, F., Giovannetti, E., Peters, G.J., 2011. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? World J. Clin. Oncol. 2, 80–93. https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i2.80

Dendrou, C.A., Cortes, A., Shipman, L., Evans, H.G., Attfield, K.E., Jostins, L., Barber, T., Kaur, G., Kuttikkatte, S.B., Leach, O.A., Desel, C., Faergeman, S.L., Cheeseman, J., Neville, M.J., Sawcer, S., Compston, A., Johnson, A.R., Everett, C., Bell, J.I., Karpe, F., Ultsch, M.,

Eigenbrot, C., McVean, G., Fugger, L., 2016. Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. Sci. Transl. Med. 8, 363ra149. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1974

Fabian, M.A., Biggs, W.H., Treiber, D.K., Atteridge, C.E., Azimioara, M.D., Benedetti, M.G., Carter, T.A., Ciceri, P., Edeen, P.T., Floyd, M., Ford, J.M., Galvin, M., Gerlach, J.L., Grotzfeld, R.M., Herrgard, S., Insko, D.E., Insko, M.A., Lai, A.G., Lélias, J.-M., Mehta, S.A., Milanov, Z.V., Velasco, A.M., Wodicka, L.M., Patel, H.K., Zarrinkar, P.P., Lockhart, D.J., 2005. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. Nat. Biotechnol. 23, 329–336. https://doi.org/10.1038/nbt1068

Gillooly, K., Zhang, Y., Yang, X., Zupa-Fernandez, A., Cheng, L., Strnad, J., Cunningham, M., Heimrich, E., Zhou, X., Chen, J., Chaudhry, C., Li, S., McIntyre, K., Carman, J., Moslin, R., Wrobleski, S., Weinstein, D., Burke, J., 2016. BMS-986165 Is a Highly Potent and Selective Allosteric Inhibitor of Tyk2, Blocks IL-12, IL-23 and Type I Interferon Signaling and Provides for Robust Efficacy in Preclinical Models of Systemic Lupus Erythematosus and Inflammatory Bowel Disease. ACR Meet. Abstr.

Neubauer, H., Cumano, A., Müller, M., Wu, H., Huffstadt, U., Pfeffer, K., 1998. Jak2 Deficiency Defines an EssentialDevelopmental Checkpoint in DefinitiveHematopoiesis.

Cell 93, 397–409. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81168-X

O'Shea, J.J., Plenge, R., 2012. JAKs and STATs in Immunoregulation and Immune-Mediated Disease. Immunity 36, 542-550. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.014

Parganas, E., Wang, D., Stravopodis, D., Topham, D.J., Marine, J.-C., Teglund, S., Vanin, E.F., Bodner, S., Colamonici, O.R., van Deursen, J.M., Grosveld, G., Ihle, J.N., 1998. Jak2 Is Essential for Signaling through a Variety of Cytokine Receptors. Cell 93, 385–395. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81167-8

Schwartz, D.M., Bonelli, M., Gadina, M., O'Shea, J.J., 2016. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. Nat. Rev. Rheumatol. 12, 25–36. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167

Sohn, S.J., Barrett, K., Abbema, A.V., Chang, C., Kohli, P.B., Kanda, H., Smith, J., Lai, Y., Zhou, A., Zhang, B., Yang, W., Williams, K., Macleod, C., Hurley, C.A., Kulagowski, J.J., Lewin-Koh, N., Dengler, H.S., Johnson, A.R., Ghilardi, N., Zak, M., Liang, J., Blair, W.S., Magnuson, S., Wu, L.C., 2013. A Restricted Role for TYK2 Catalytic Activity in Human Cytokine Responses Revealed by Novel TYK2-Selective Inhibitors. J. Immunol. 191, 2205–2216. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202859

Vainchenker, W., Dusa, A., Constantinescu, S.N.,

2008. JAKs in pathology: Role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. Semin. Cell Dev. Biol. 19, 385–393. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.07.002

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.