

LIGANDOS DE LA PSEUDOQUINASA TYK2

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

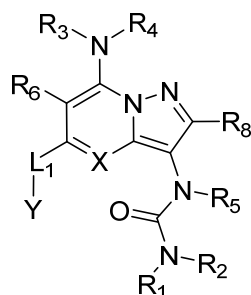
[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE. UU. No. 62/933.179 presentada el 8 de noviembre de 2019; y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 63/046.514 presentada el 30 de junio de 2020; ambas se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Janus quinasa (JAK) es una familia de tirosina quinasas intracelulares no receptoras que transducen señales mediadas por citocinas a través de la vía JAK-STAT. Los cuatro miembros de la familia JAK son Janus quinasa 1 (JAK1), Janus quinasa 2 (JAK2), Janus quinasa 3 (JAK3) y Tirosina quinasa 2 (TYK2) y se ha demostrado que son componentes clave de los efectos mediados por citocinas. A diferencia de los ratones con deficiencia de JAK1, los ratones con deficiencia de TYK2 son viables y se ha demostrado que la deficiencia de TYK2 protege en varios modelos de autoinmunidad.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

[0003] En un aspecto, se proporcionan en este documento compuestos de la Fórmula (I'):

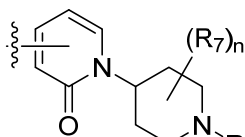


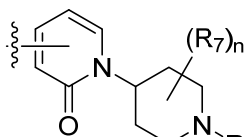
Fórmula (I');

en donde:

X es N o C(R₆);

Y es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉,



o , en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 R₇;

L₁ es un enlace, -O-, -C(O)-, -N(R₉)-, -N(R₉)CH₂-, o -CH₂N(R₉)-;

R₁ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por 1, 2, o 3 R₁₃;

R₂, R₃, y R₄ se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, y deuteroalquilo C₁-C₆;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₆ se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, y deuteroalquilo C₁-C₆;

cada R₇ se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉, oxo, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₁, -NR₁₀S(=O)₂R₁₁, -S(=O)₂R₁₁, y -S(=O)₂N(R₁₀)₂, en donde cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, heteroarilo C₂-C₉, -OR₁₂, -N(R₁₂)₂, -C(=O)OR₁₂, y -C(=O)N(R₁₂)₂; o dos R₇ se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros o un anillo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros;

R₈ es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, o deuteroalquilo C₁-C₆;

R₉ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₁₀ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, y fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, heteroarilo C₂-C₉, -OR₁₂, -N(R₁₂)₂, -C(=O)OR₁₂, y -C(=O)N(R₁₂)₂;

cada R₁₁ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, y heteroalquilo C₁-C₆;

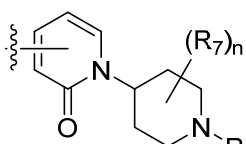
cada R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

cada R₁₃ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉, oxo, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₁, -NR₁₀S(=O)₂R₁₁, -S(=O)₂R₁₁, y -S(=O)₂N(R₁₀)₂, en donde cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, heteroarilo C₂-C₉, -OR₁₂, -N(R₁₂)₂, -C(=O)OR₁₂, y -C(=O)N(R₁₂)₂; y

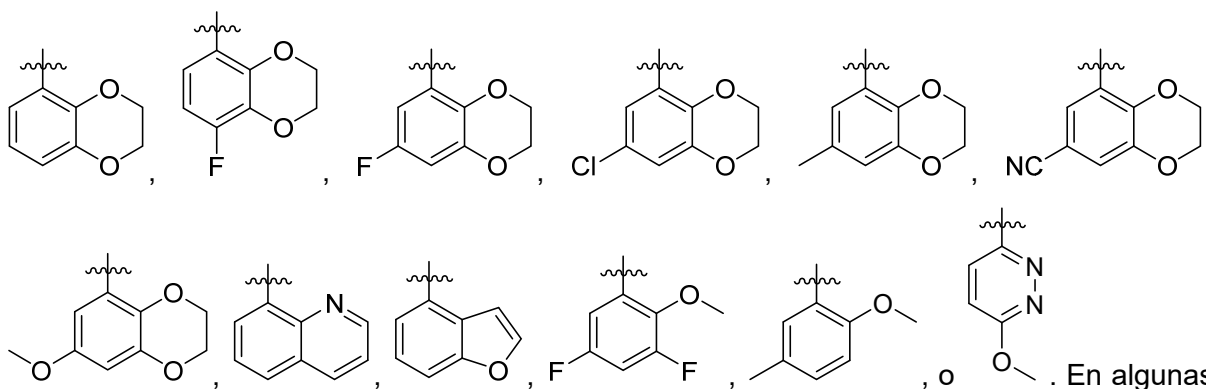
n es 0, 1, 2, 3, o 4;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0004] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ seleccionado de oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en los que oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es



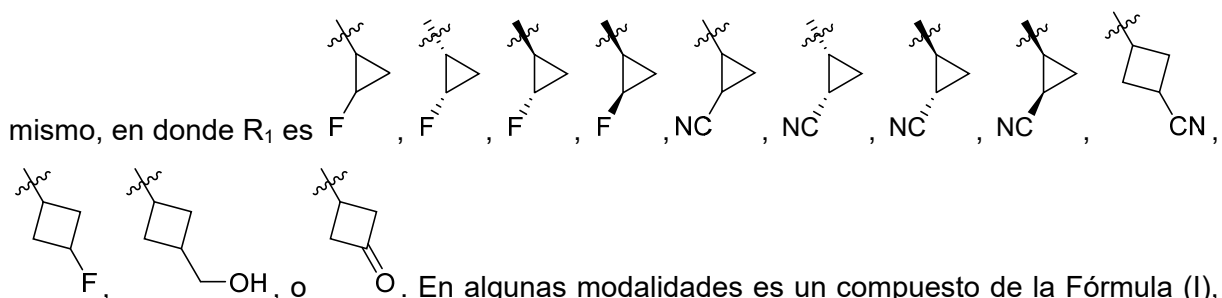
En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0, 1 ó 2. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R₇ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es



En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente

aceptable del mismo, en donde Y es En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato

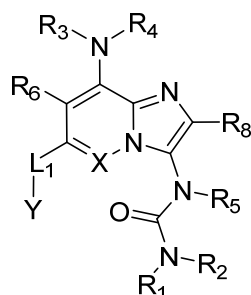
farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_{13} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, alquilo C_1 - C_6 , deuteroalquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , haloalcoxi C_1 - C_6 , y oxo. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_{13} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, y -CN. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclopropilo sustituido con 1 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclobutilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del



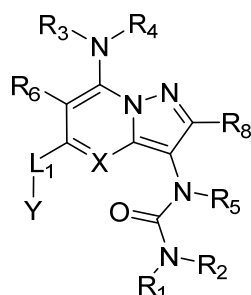
F , OH , o O . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es un enlace. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-\text{N}(\text{H})-$. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 y R_4 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es deuterioalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es

C(R₆). En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C(H).

[0005] En otro aspecto, se proporcionan en este documento compuestos de la Fórmula (I) o Fórmula (II):



Fórmula (I);

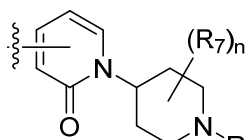


Fórmula (II);

en donde:

X es N o C(R₆);

Y es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉,



o $(R_7)_n$, en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 R₇;

L₁ es un enlace, -O-, -C(O)-, -N(R₉)-, -N(R₉)CH₂-, o -CH₂N(R₉)-;

R₁ se selecciona de hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilo, heterocicloalquilo C₂-C₉, y heteroarilo C₂-C₉, en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilo, heterocicloalquilo C₂-C₉, o heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 R₇;

R₂, R₃, y R₄ se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, y deuteroalquilo C₁-C₆;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R_6 se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 , y deuteroalquilo C_1-C_6 ;

cada R_7 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 , oxo, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, y $-S(=O)_2N(R_{10})_2$, en donde cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$; o dos R_7 se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros o un anillo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros;

R_8 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o deuteroalquilo C_1-C_6 ;

R_9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada R_{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , y fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$;

cada R_{11} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ;

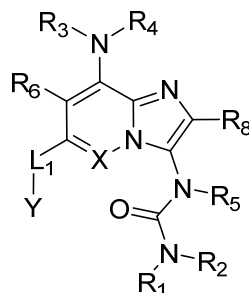
cada R_{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ;

y

n es 0, 1, 2, 3, o 4;

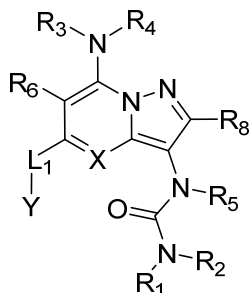
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0006] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



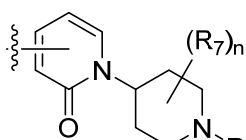
Fórmula (I).

[0007] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



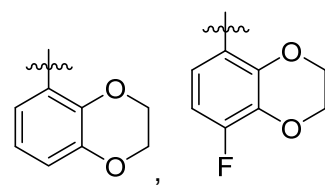
Fórmula (II).

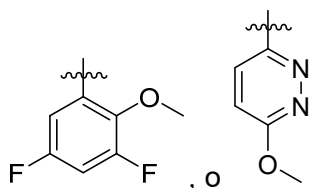
[0008] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ seleccionado de oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en los que oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo., en donde



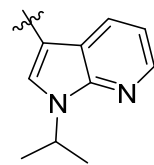
Y es $\text{pyridine-N-piperidine-N-R}_7$ (R₇)_n. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 0, 1 o 2. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R₇ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo., en donde Y es

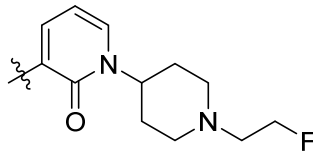
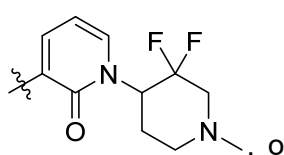
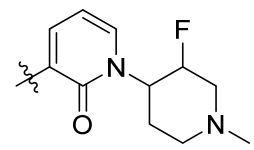
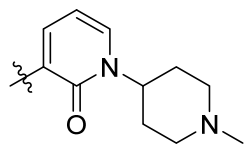
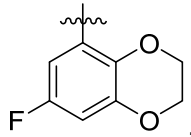
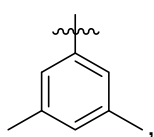
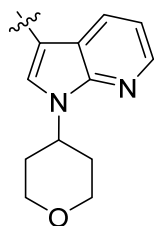




, o . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o



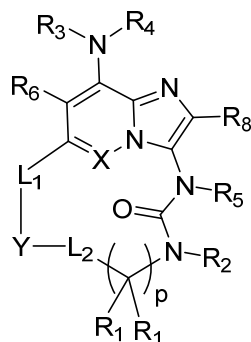
una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es ,



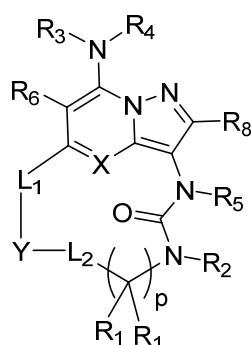
, o . En algunas modalidades es un compuesto

de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C_1-C_6$ alquil- C_3-C_6 cicloalquilo, C_2-C_9 heterocicloalquilo, y heteroarilo C_2-C_9 , en donde alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C_1-C_6$ alquil- C_3-C_6 cicloalquilo, heterocicloalquilo C_2-C_9 , o heteroarilo C_2-C_9 son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es heterocicloalquilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_7 .

[0009] En otro aspecto, se proporcionan en este documento compuestos de la Fórmula (III) o Fórmula (IV):



Fórmula (III);



Fórmula (IV);

en donde:

X es N o C(R₆);

Y es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, o heteroarilo C₂-C₉, en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, o heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 R₇;

L₁ es un enlace, -O-, -C(O)-, -N(R₉)-, -N(R₉)CH₂-, o -CH₂N(R₉)-;

L₂ es un enlace, -N(R₉)-, -O-, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆;

cada R₁ se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, oxo, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₁, -NR₁₀S(=O)₂R₁₁, -S(=O)₂R₁₁, y -S(=O)₂N(R₁₀)₂; o dos R₁ se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros o un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, deuterioalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, y heterocicloalquilo C₂-C₉;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R_6 se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 , y deuteroalquilo C_1-C_6 ;

cada R_7 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 , oxo, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, y $-S(=O)_2N(R_{10})_2$, en donde cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$; o dos R_7 se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros o un anillo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros;

R_8 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o deuteroalquilo C_1-C_6 ;

R_9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada R_{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , y fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$;

cada R_{11} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ;

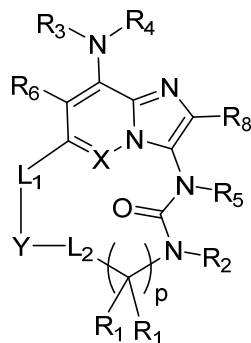
cada R_{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ;

y

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

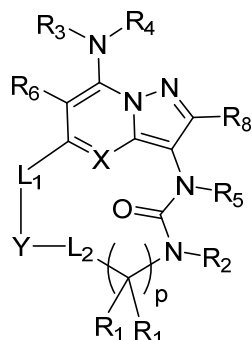
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0010] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (III).

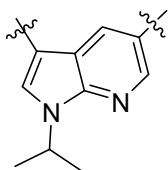
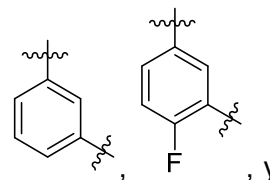
[0011] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IV).

[0012] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₇ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo., en donde Y se selecciona de



. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R₁ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 1. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 2. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 0. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es un enlace. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es -O-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es cicloalquilo C_3 - C_6 .

[0013] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es un enlace. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es -N(H)-. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 y R_4 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es deutoalquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C(R_6). En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C(H).

[0014] En otro aspecto que se describe en este documento, se trata de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I'), (I), (II), (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0015] En otro aspecto que se describe en este documento es un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, lupus, enfermedad intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, vitíligo y dermatitis atópica.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0016] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación se incorporan en este documento como referencia en la misma medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente para incorporarse como referencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

[0017] En el contexto de esta descripción, se utilizarán una serie de términos.

[0018] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente al que pertenece la materia objeto reivindicada. En caso de existir una pluralidad de definiciones de términos en la presente, prevalecerán las de esta sección. Todas las patentes, solicitudes de patentes, publicaciones y secuencias de nucleótidos y aminoácidos publicadas (por ejemplo, secuencias disponibles en GenBank u otras bases de datos) a las que se hace referencia en este documento se incorporan como referencia. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección similar, se entiende que dichos identificadores pueden cambiar y la información particular en Internet puede ir y venir, pero se puede encontrar información equivalente buscando en Internet. La referencia al mismo evidencia la disponibilidad y difusión pública de dicha información.

[0019] Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son únicamente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de cualquier materia objeto reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Debe notarse que, como se usa en la especificación y

las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno/una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluido", así como otras formas, como "incluir", "incluye" e "incluido", no es limitativo.

[0020] Los encabezados de las secciones que se utilizan en este documento tienen únicamente fines organizativos y no deben interpretarse como una limitación del tema descrito.

[0021] La definición de términos químicos estándar se puede encontrar en trabajos de referencia, incluidos, entre otros, Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4ta Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. A menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología.

[0022] A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con la química analítica, la química orgánica sintética y la química farmacéutica y médica descrita en este documento y los procedimientos y técnicas de laboratorio de las mismas son aquellas reconocidas en el campo. Las técnicas estándar se pueden utilizar para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, Fórmulación y administración, y entrega de pacientes. Pueden utilizarse técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos y cultivo y transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones y las técnicas de purificación se pueden realizar, por ejemplo, usando kits de las especificaciones del fabricante o como se realiza comúnmente en la técnica o como se describe en este documento. Las técnicas y procedimientos anteriores se pueden realizar generalmente con métodos convencionales y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva.

[0023] Debe entenderse que los métodos y las composiciones descritos en este documento no se limitan a la metodología, los protocolos, las líneas celulares, los constructos y los reactivos particulares descritos en este documento y, como tales, pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir modalidades particulares solamente, y no pretende limitar el alcance de los métodos, compuestos, composiciones descritas en este documento.

[0024] Como se usa en este documento, C_1-C_x incluye C_1-C_2 , C_1-C_3 . . . C_1-C_x . C_1-C_x se refiere al número de átomos de carbono que componen el resto al que designa (excluyendo los sustituyentes opcionales).

[0025] Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. Los grupos alquilo pueden incluir o no unidades de insaturación. El resto alquilo puede ser un grupo "alquilo saturado", lo que significa que no contiene ninguna unidad de insaturación (es decir, un doble enlace carbono-carbono o un triple enlace carbono-carbono). El grupo alquilo también puede ser un resto "alquilo insaturado", lo que significa que contiene al menos una unidad de insaturación. El resto alquilo, ya sea saturado o insaturado, puede ser de cadena lineal o ramificada.

[0026] El grupo "alquilo" puede tener de 1 a 6 átomos de carbono (siempre que aparezca en este documento, un intervalo numérico como "1 a 6" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 6 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede constar de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 6 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa un intervalo numérico). El grupo alquilo de los compuestos descritos en este documento puede designarse como "alquilo C₁-C₆" o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquilo C₁-C₆" indica que hay de uno a seis átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n -butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo y hexilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Según la estructura, un grupo alquilo puede ser un monoradical o un dirradical (es decir, un grupo alquilenio).

[0027] Un "alcoxi" se refiere a un grupo "-O-alquilo", donde alquilo es como se define en este documento.

[0028] El término "alquenilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un doble enlace que no forma parte de un grupo aromático. Es decir, un grupo alquenilo comienza con los átomos $-C(R)=CR_2$, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquenilo, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos no limitantes de un grupo alquenilo incluyen $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-CH=C(CH_3)_2$ y $-C(CH_3)=CHCH_3$. El resto alquenilo puede ser ramificado, de cadena lineal o cíclico (en cuyo caso, también se conocería como un grupo "cicloalquenilo"). Los grupos alquenilo pueden tener de 2 a 6 carbonos. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Según la estructura, un grupo alquenilo puede ser un monoradical o un dirradical (es decir, un grupo alquilenio).

[0029] El término "alquinilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un enlace triple. Es decir, un grupo alquinilo comienza con los átomos $-C\equiv C-R$, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquinilo. Los

ejemplos no limitantes de un grupo alquinilo incluyen $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ y $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. La porción "R" del resto alquinilo puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica. Un grupo alquinilo puede tener de 2 a 6 carbonos. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Según la estructura, un grupo alquinilo puede ser un monoradical o un dirradical (es decir, un grupo alquínico).

[0030] "Amino" se refiere a un grupo $-\text{NH}_2$.

[0031] El término "alquilamina" o "alquilamino" se refiere al grupo $-\text{N}(\text{alquil})_x\text{H}_y$, donde alquilo es como se define en este documento y x e y se seleccionan del grupo x=1, y=1 y x=2, y=0. Cuando x=2, los grupos alquilo, tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un sistema de anillo cíclico. "Dialquilamino" se refiere a un grupo $-\text{N}(\text{alquil})_2$, donde alquilo es como se define en este documento.

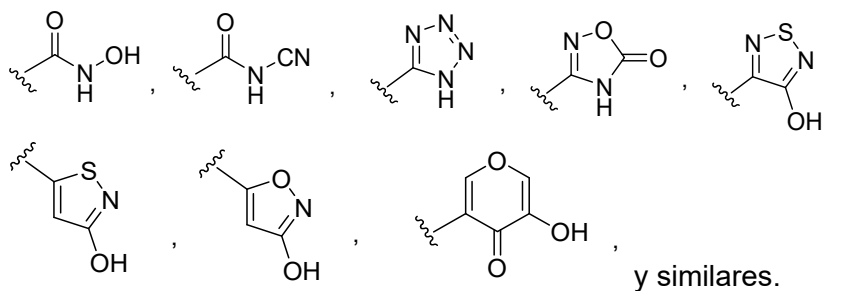
[0032] El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de π electrones deslocalizados que contiene $4n+2\pi$ electrones, donde n es un número entero. Los anillos aromáticos se pueden formar a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los aromáticos se pueden sustituir opcionalmente. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo (por ejemplo, fenilo, naftalenilo) como grupos heteroarilo (por ejemplo, piridinilo, quinolinilo).

[0033] Como se usa en este documento, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftalenilo. Según la estructura, un grupo arilo puede ser un monoradical o un dirradical (es decir, un grupo arileno).

[0034] "Carboxi" se refiere a $-\text{CO}_2\text{H}$. En algunas modalidades, los restos carboxi pueden reemplazarse con un "bioisótero de ácido carboxílico", que se refiere a un grupo funcional o resto que presenta propiedades físicas y/o químicas similares a las de un resto de ácido carboxílico. Un bioisótero de ácido carboxílico tiene propiedades biológicas similares a las de un grupo de ácido carboxílico. Un compuesto con un resto de ácido carboxílico puede tener el resto de ácido carboxílico intercambiado con un bioisótero de ácido carboxílico y tener propiedades físicas y/o biológicas similares cuando se compara con el compuesto que contiene ácido carboxílico. Por ejemplo, en una modalidad, un bioisótero de ácido carboxílico se ionizaría a pH fisiológico aproximadamente en la misma medida que un grupo de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisósteres de un ácido carboxílico incluyen, pero no se

limitan

a,



[0035] El término "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, los átomos del esqueleto) es un átomo de carbono. Los cicloalquilos pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Los cicloalquilos pueden fusionarse con un anillo aromático (en cuyo caso el cicloalquilo está unido a través de un átomo de carbono del anillo no aromático). Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo.

[0036] Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos esqueléticos del anillo es un átomo de nitrógeno.

[0037] Un grupo "heterocicloalquilo" o un grupo "heteroalíclico" se refiere a un grupo cicloalquilo, en donde al menos un átomo del esqueleto del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales pueden estar fusionados con un arilo o heteroarilo. El término heteroalíclico también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluidos, entre otros, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. A menos que se indique lo contrario, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos en el anillo. Se entiende que cuando se hace referencia al número de átomos de carbono en un heterocicloalquilo, el número de átomos de carbono en el heterocicloalquilo no es el mismo que el número total de átomos (incluidos los heteroátomos) que forman el heterocicloalquilo (es decir, los átomos esqueléticos del anillo de heterocicloalquilo).

[0038] El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

[0039] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más halógenos. Los halógenos pueden ser iguales o pueden ser diferentes. Los ejemplos no limitantes de haloalquilos incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, y similares.

[0040] Los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos alquilo y alcoxi, respectivamente, que están sustituidos con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos no limitantes de fluoroalquilos incluyen $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, -

$\text{CF}(\text{CH}_3)_3$, y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos fluoroalcoxi incluyen $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$, y similares.

[0041] El término "deuteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más deuterios.

[0042] El término "heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo en el que uno o más átomos de la cadena esquelética se seleccionan de un átomo distinto del carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio o combinaciones de los mismos. El heteroátomo(s) se puede colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Además, pueden ser consecutivos hasta dos heteroátomos, como por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Excluyendo el número de heteroátomos, un "heteroalquilo" puede tener de 1 a 6 átomos de carbono.

[0043] El término "enlace" o "enlace simple" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos fracciones cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura más grande.

[0044] El término "resto" se refiere a un segmento o grupo funcional específico de una molécula. Los restos químicos a menudo son entidades químicas reconocidas incrustadas o añadidas a una molécula.

[0045] Como se usa en este documento, el sustituyente "R" que aparece solo y sin una designación numérica se refiere a un sustituyente seleccionado entre alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un anillo de carbono) y heterocicloalquilo.

[0046] "Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no y que la descripción incluye instancias en las que ocurre el evento o circunstancia y instancias en las que no ocurre.

[0047] El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, $-\text{OH}$, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, $-\text{CN}$, alquino, alquilalquino C_1-C_6 , halo, acilo, aciloxi, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alquilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo y amino, incluidos los grupos amino mono-sustituidos y di-sustituidos (por ejemplo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$), y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional puede ser LsRs , en donde cada Ls se selecciona

independientemente de un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(alquilo C₁-C₆)-, o -(alquenilo C₂-C₆)-; y cada R^s se selecciona independientemente de entre H, (alquilo C₁-C₆), (cicloalquilo C₃-C₈), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y heteroalquilo C₁-C₆. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores se encuentran en fuentes tales como Greene y Wuts, arriba.

[0048] Como se usa en este documento, el término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro del 20%, preferiblemente dentro del 10% y más preferiblemente dentro del 5% de un valor o intervalo dado.

[0049] El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en este documento, se refiere a la cantidad de un ligando de pseudoquinasa TYK2 que, cuando se administra a un mamífero que lo necesita, es eficaz para mejorar al menos parcialmente o prevenir al menos parcialmente las condiciones relacionadas con el envejecimiento de la piel.

[0050] Como se usa en este documento, "expresión" incluye el proceso mediante el cual los polinucleótidos se transcriben en ARNm y se traducen en péptidos, polipéptidos o proteínas.

[0051] El término "modular" abarca una disminución o un aumento en la actividad o expresión dependiendo de la molécula objetivo.

[0052] El término "activador" se usa en esta especificación para indicar cualquier especie molecular que resulte en la activación del receptor indicado, independientemente de si la especie en sí se une al receptor o un metabolito de la especie se une al receptor cuando la especie se administra tópicamente. Por lo tanto, el activador puede ser un ligando del receptor o puede ser un activador que se metaboliza al ligando del receptor, es decir, un metabolito que se forma en el tejido y es el ligando real.

[0053] El término "paciente" o "mamífero" se refiere a un humano, primate no humano, canino, felino, bovino, ovino, porcino, murino u otro mamífero veterinario o de laboratorio. Los expertos en la técnica reconocen que una terapia que reduce la gravedad de una patología en una especie de mamífero predice el efecto de la terapia en otra especie de mamífero.

[0054] El término "fármaco blando", como se usa en este documento, se refiere a una sustancia farmacológica y/o un compuesto químico que es biológicamente activo en el tejido objetivo deseado y que se metaboliza, después de ejercer su efecto en el tejido objetivo, a un compuesto que es inactivo. contra el objetivo biológico. En algunas modalidades, el fármaco blando no tiene actividad biológica objetivo en la circulación sistémica.

[0055] "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácido como de base. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los

compuestos descritos en este documento abarque todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en este documento son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

[0056] "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Los ejemplos de sales incluyen así sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (ver, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácidos de compuestos básicos se preparan poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal

[0057] "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. En algunas modalidades, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas

de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminos primarias, secundarias y terciarias, aminos sustituidas que incluyen aminos sustituidas naturales, aminos cíclicos y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, N-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Ver Berge et al., *supra*.

[0058] Como se usa en este documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliador" o "mejorar" se usan indistintamente en este documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, entre otros, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía esté afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

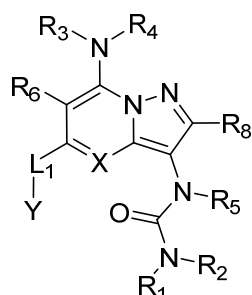
LIGANDOS DE LA PSEUDOQUINASA TYK2

[0059] Como miembro de la familia JAK de tirosina quinasas, TYK2 interviene en la señalización de citocinas proinflamatorias y, por lo tanto, representa un objetivo para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. La característica estructural distintiva de la familia JAK es el dominio pseudoquinasa (JH2) inmediatamente N-terminal al dominio catalítico (JH1). Aunque el dominio JH2 comparte el pliegue general de un dominio catalítico típico, una serie de residuos individuales y diferencias conformacionales entre los dominios TYK2 JH1 y JH2 apuntan a la falta de actividad catalítica del dominio JH2. Se ha demostrado que los dominios JH2 de la familia JAK regulan la función de los dominios JH1. La evidencia general es consistente con que el dominio pseudoquinasa TYK2 es autoinhibidor, estabilizando el estado inactivo del dominio quinasa y que los ligandos de moléculas pequeñas pueden estabilizar esta conformación autoinhibidora, evitando así la función de la proteína de manera alostérica (Moslin et al., *Med. Chem. Commun.*, 2017, 700-712).

[0060] Los compuestos de la Fórmula (I') descritos en este documento son ligandos de pseudoquinasa TYK2. Los compuestos de la Fórmula (I') descritos en este documento y las composiciones que comprenden estos compuestos son útiles para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune.

[0061] Los compuestos de urea de la Fórmula (I') descritos en este documento tienen una estabilidad metabólica superior y, en consecuencia, una exposición in vivo superior que los compuestos de amida correspondientes. Las propiedades farmacocinéticas mejoradas de los compuestos de urea se atribuyen a la estabilidad proteolítica de la funcionalidad de la urea en comparación con una amida simple. Además, la sustitución de la amida por una urea cambia la naturaleza de la interacción de unión con el dominio pseudoquinasa de TYK2, lo que impone una conformación sin antiurea, que a su vez presenta N-H y C=O para interacciones críticas y directas con el bolsillo trasero de la proteína. Este cambio en el modo de unión conduce a una SAR diferente de actividad y selectividad de TYK2, así como a un perfil farmacocinético y farmacológico mejorado de los compuestos de urea frente a los compuestos de amida.

[0062] En algunas modalidades, en este documento se proporciona un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

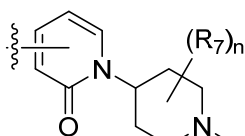


Fórmula (I');

en donde:

X es N o C(R₆);

Y es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉,



o $\text{N(R}_7\text{)}$, en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 R₇;

L₁ es un enlace, -O-, -C(O)-, -N(R₉)-, -N(R₉)CH₂-, o -CH₂N(R₉)-;

R₁ es cicloalquilo C₃-C₆ sustituido por 1, 2, o 3 R₁₃;

R_2 , R_3 , y R_4 se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 , y deuteroalquilo C_1-C_6 ;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada R_6 se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 , y deuteroalquilo C_1-C_6 ;

cada R_7 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 , oxo, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, y $-S(=O)_2N(R_{10})_2$, en donde cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$; o dos R_7 se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros o un anillo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros;

R_8 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o deuteroalquilo C_1-C_6 ;

R_9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada R_{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , y fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$;

cada R_{11} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ;

cada R_{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ;

cada R_{13} se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 , oxo, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, y $-S(=O)_2N(R_{10})_2$, en donde cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$; y

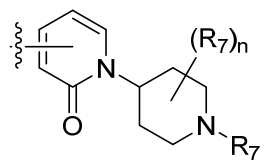
n es 0, 1, 2, 3, o 4.

[0063] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es arilo C_6-C_{10} opcionalmente

sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ seleccionado de oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en los que oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₇ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y -CN. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₇ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R₇ se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ seleccionado de oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en los que oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo están no sustituidos.

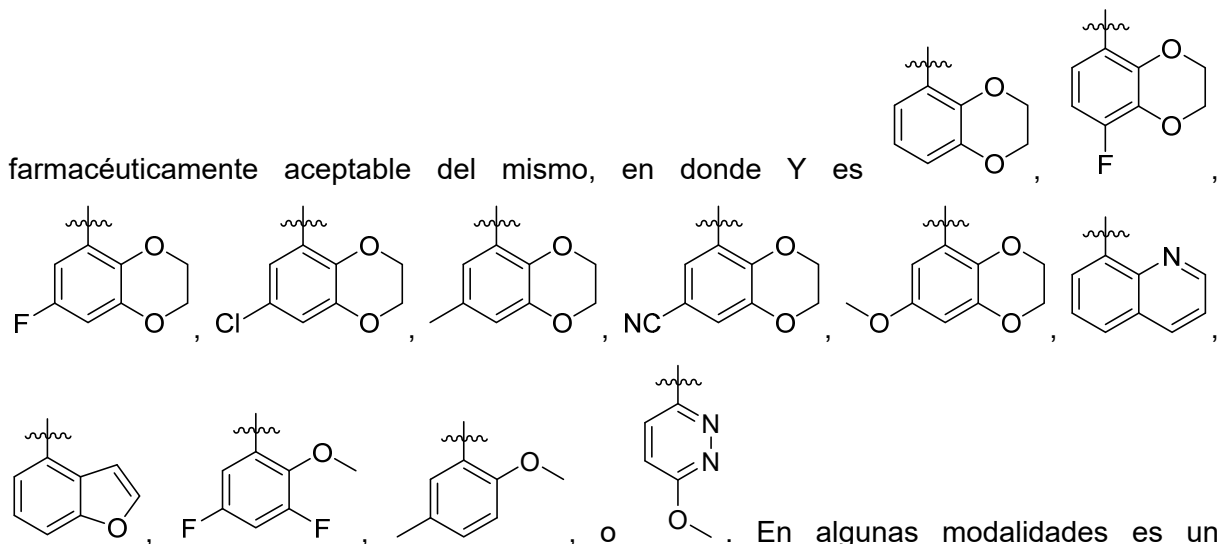
[0064] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heterocicloalquilo C₂-C₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₇ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y oxo. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R₇ se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

[0065] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato



farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es

[0066] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato



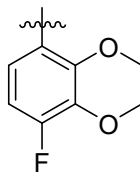
compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde Y es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

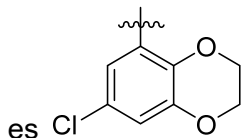
en donde Y es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato

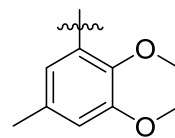
farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente



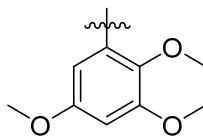
aceptable del mismo, en donde Y es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y



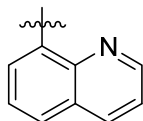
es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o



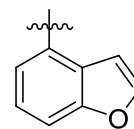
solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente



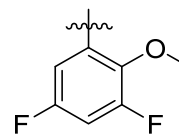
aceptable del mismo, en donde Y es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



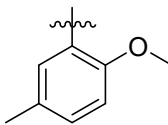
en donde Y es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o



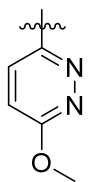
una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato



farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente



aceptable del mismo, en donde Y es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde Y es .

[0067] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(R_9)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(H)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(R_9)CH_2-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(H)CH_2-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-CH_2N(R_9)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-CH_2 N(H)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es un enlace. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-O-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-C(O)-$.

[0068] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es $C(R_6)$. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es $C(H)$.

[0069] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es alquilo C_1-C_6 .

[0070] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 es alquilo C_1-C_6 .

[0071] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es alquilo C_1-C_6 .

En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 y R_4 son hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 y R_4 son alquilo C_1 - C_6 .

[0072] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 es alquilo C_1 - C_6 .

[0073] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 es alquilo C_1 - C_6 .

[0074] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 es alquilo C_1 - C_6 .

[0075] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es alquilo C_1 - C_6 .

[0076] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido con 1, 2, o 3 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido con 1 o 2 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es cicloalquilo C_3 - C_6 sustituido con 1 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclopropilo sustituido con 1, 2, o 3 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclopropilo sustituido con 1 o 2 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato

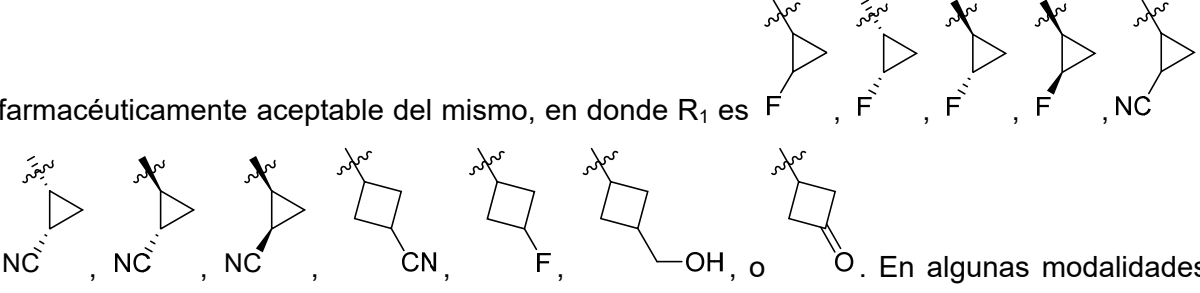
farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclopropilo sustituido con 1 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclobutilo sustituido con 1, 2, o 3 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclobutilo sustituido con 1 o 2 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclobutilo sustituido con 1 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclopentilo sustituido con 1, 2, o 3 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclohexilo sustituido con 1, 2, o 3 R_{13} . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_{13} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, alquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , y oxo. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_{13} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, alquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y oxo. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_{13} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, alquilo C_1-C_6 , y alcoxi C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_{13} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, y -CN. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_{13} se selecciona independientemente de halógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_{13} es -OH. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_{13} es -CN.

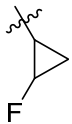
[0077] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclopropilo sustituido por 1, 2, o 3 R_{13} , y cada R_{13} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, alquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , y oxo. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclopropilo sustituido con 1 o 2 R_{13} , y cada R_{13} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, alquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 ,

alcoxi C₁-C₆ y oxo. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclopropilo sustituido con R₁₃, y R₁₃ se selecciona de halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclopropilo sustituido con 1 R₁₃, y R₁₃ es halógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclopropilo sustituido con 1 R₁₃, y R₁₃ es fluoro. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclopropilo sustituido con 1 R₁₃ y R₁₃ es -OH. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclopropilo sustituido con 1 R₁₃ y R₁₃ es -CN. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclopropilo sustituido con 1 R₁₃, y R₁₃ es alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclopropilo sustituido con 1 R₁₃ y R₁₃ es alcoxi C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclobutilo sustituido por 1,2, o 3 R₁₃, y cada R₁₃ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, y oxo. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclobutilo sustituido con 1 o 2 R₁₃, y cada R₁₃ se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y oxo. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclobutilo sustituido con R₁₃, y R₁₃ se selecciona de halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclobutilo sustituido con 1 R₁₃, y R₁₃ es halógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclobutilo sustituido con 1 R₁₃, y R₁₃ es fluoro. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclobutilo sustituido con 1 R₁₃ y R₁₃ es -OH. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclobutilo sustituido con 1 R₁₃ y R₁₃ es -CN. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es ciclobutilo

sustituido con 1 R_{13} , y R_{13} es alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es ciclobutilo sustituido con 1 R_{13} y R_{13} es alcoxi C_1-C_6 .

[0078] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del

mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I')

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del

mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del

mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I')

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato

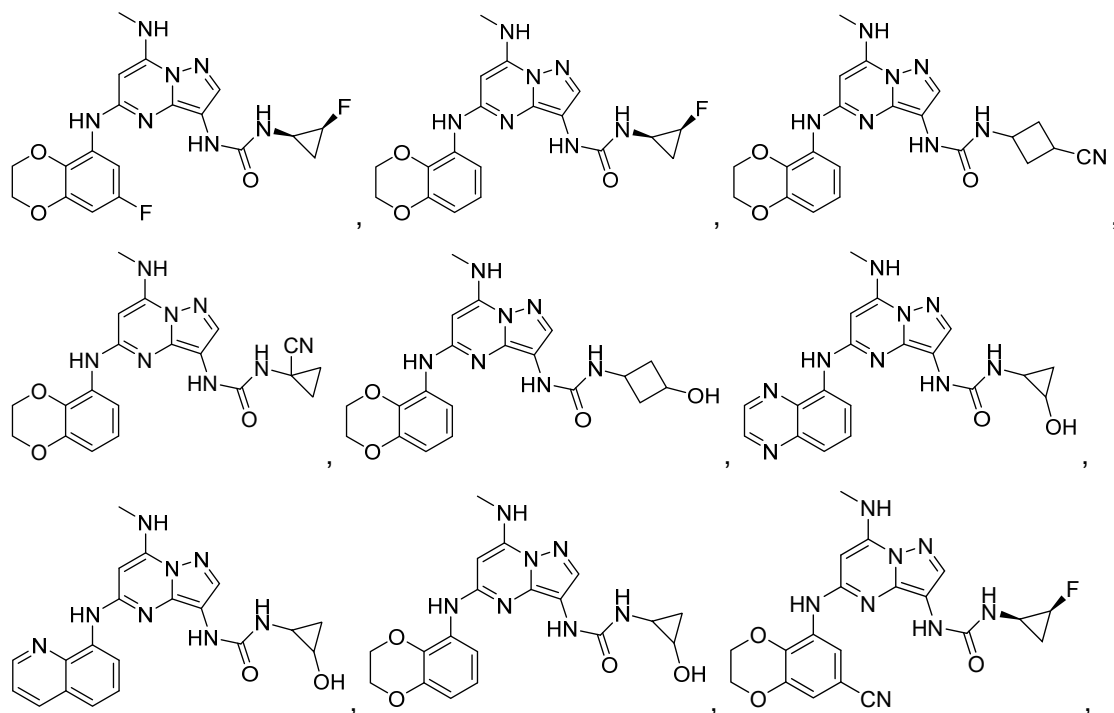
farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del

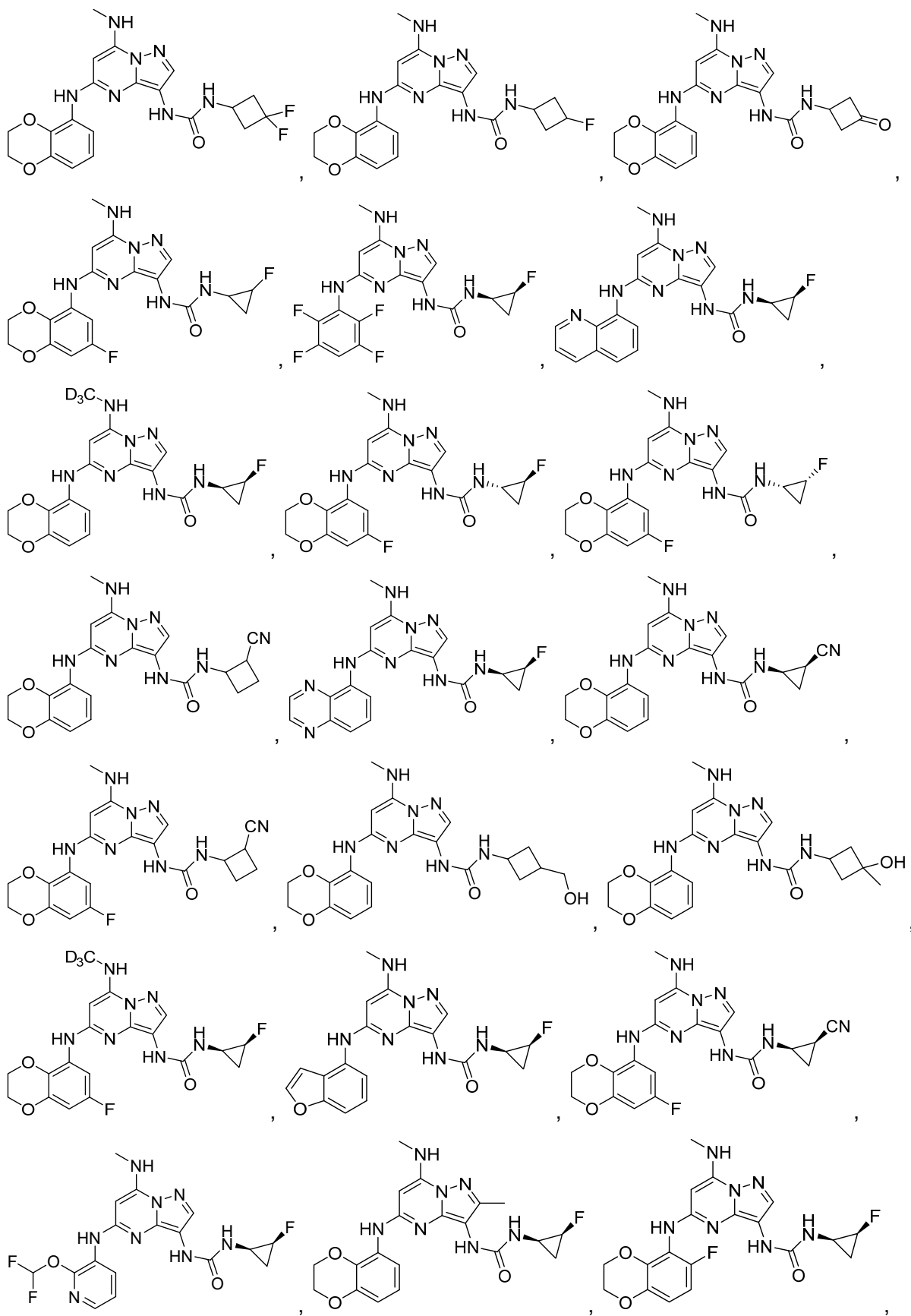
mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I')

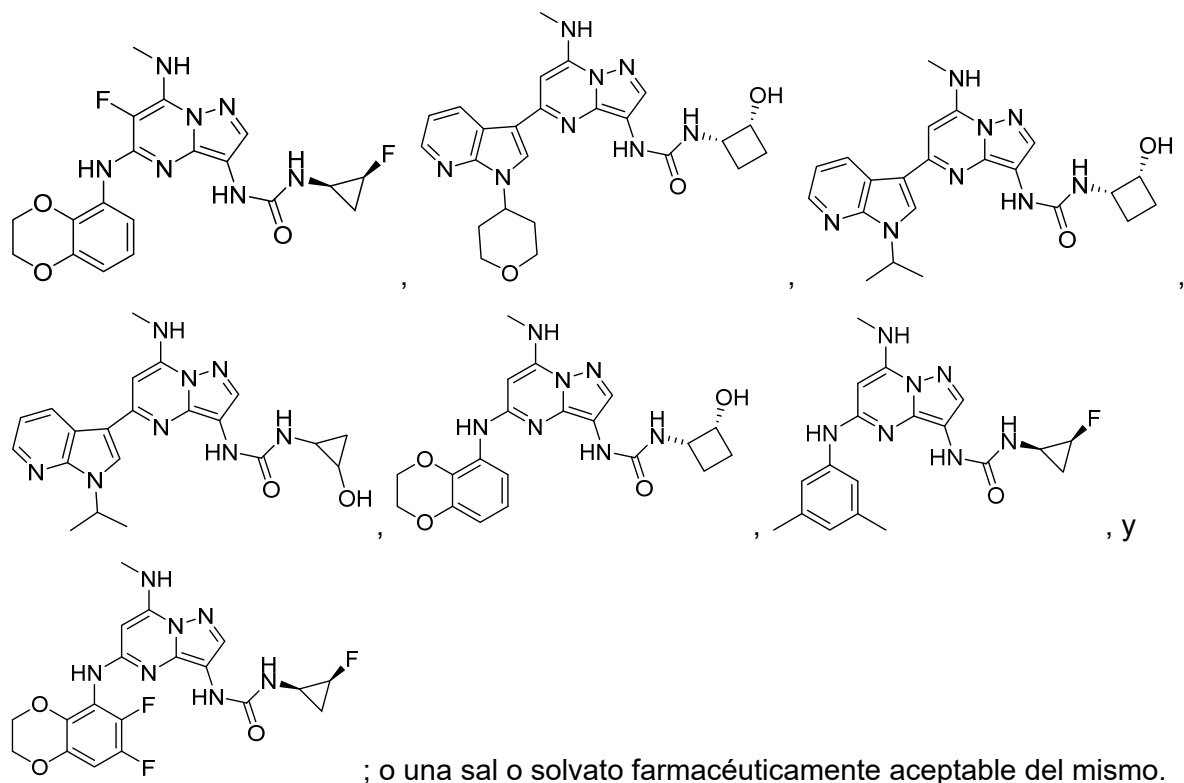
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I') o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es .

[0079] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto seleccionado de:

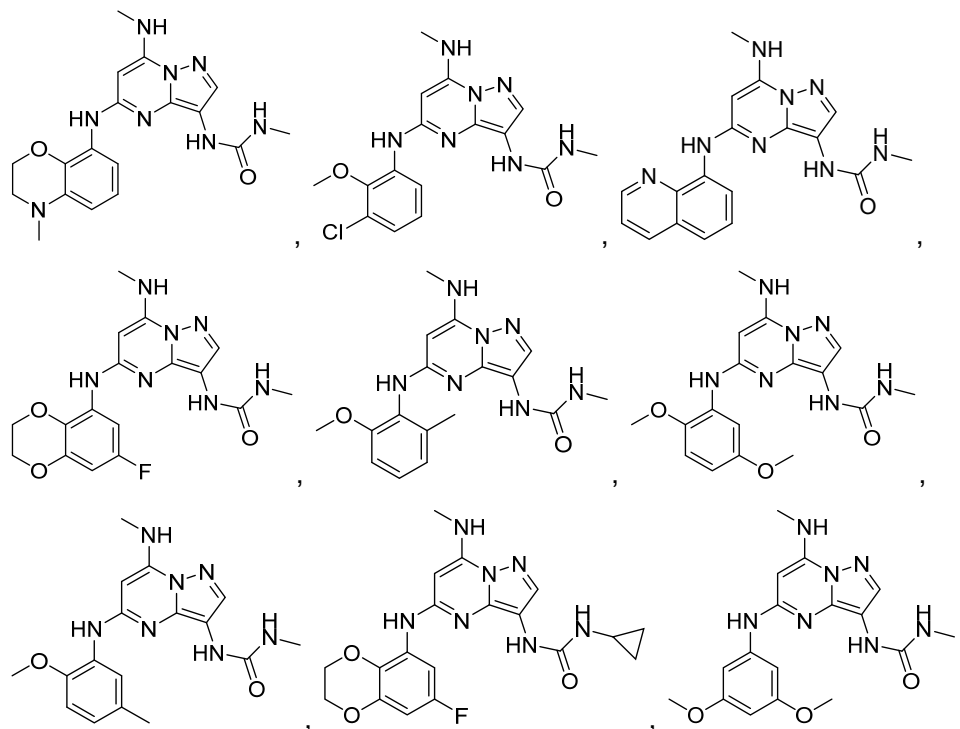


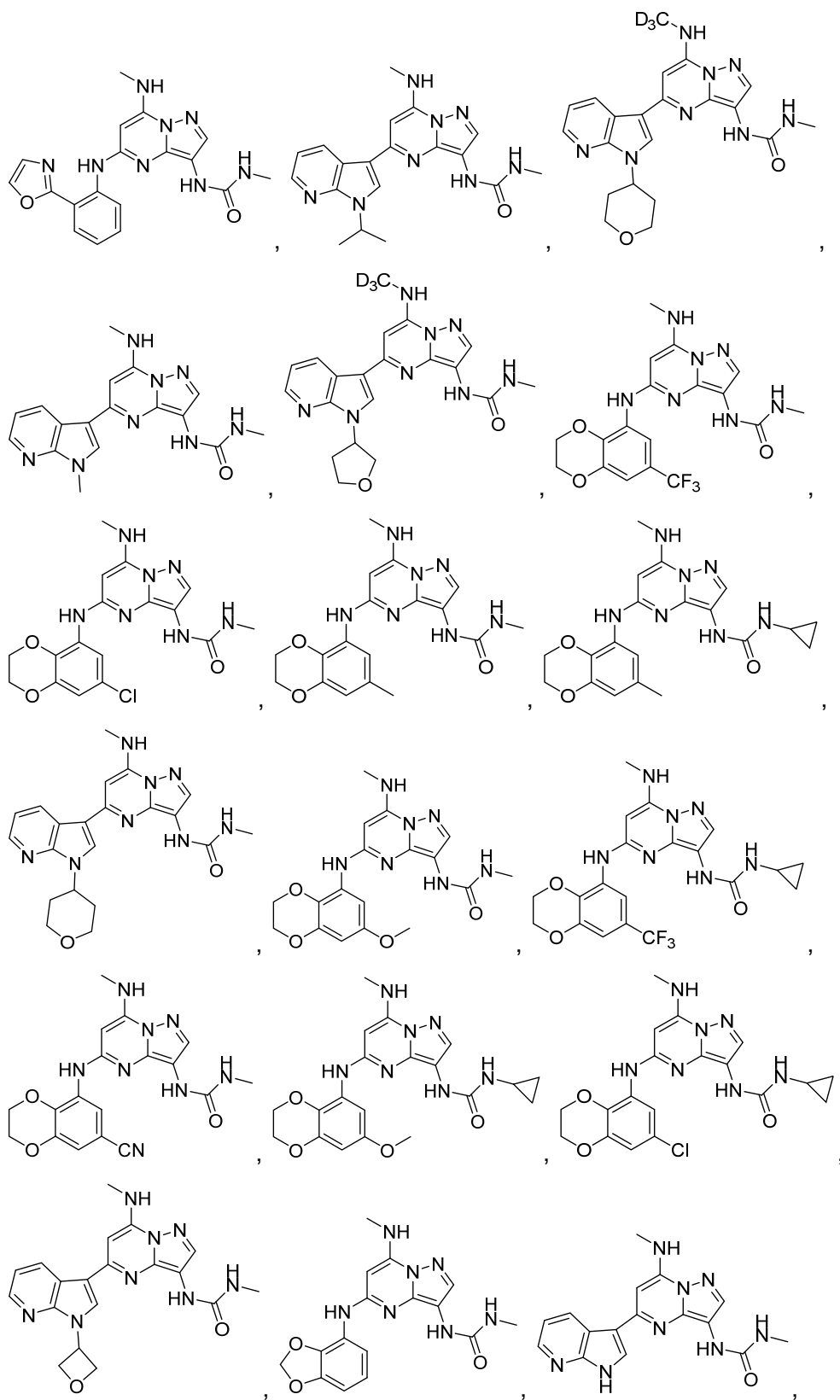


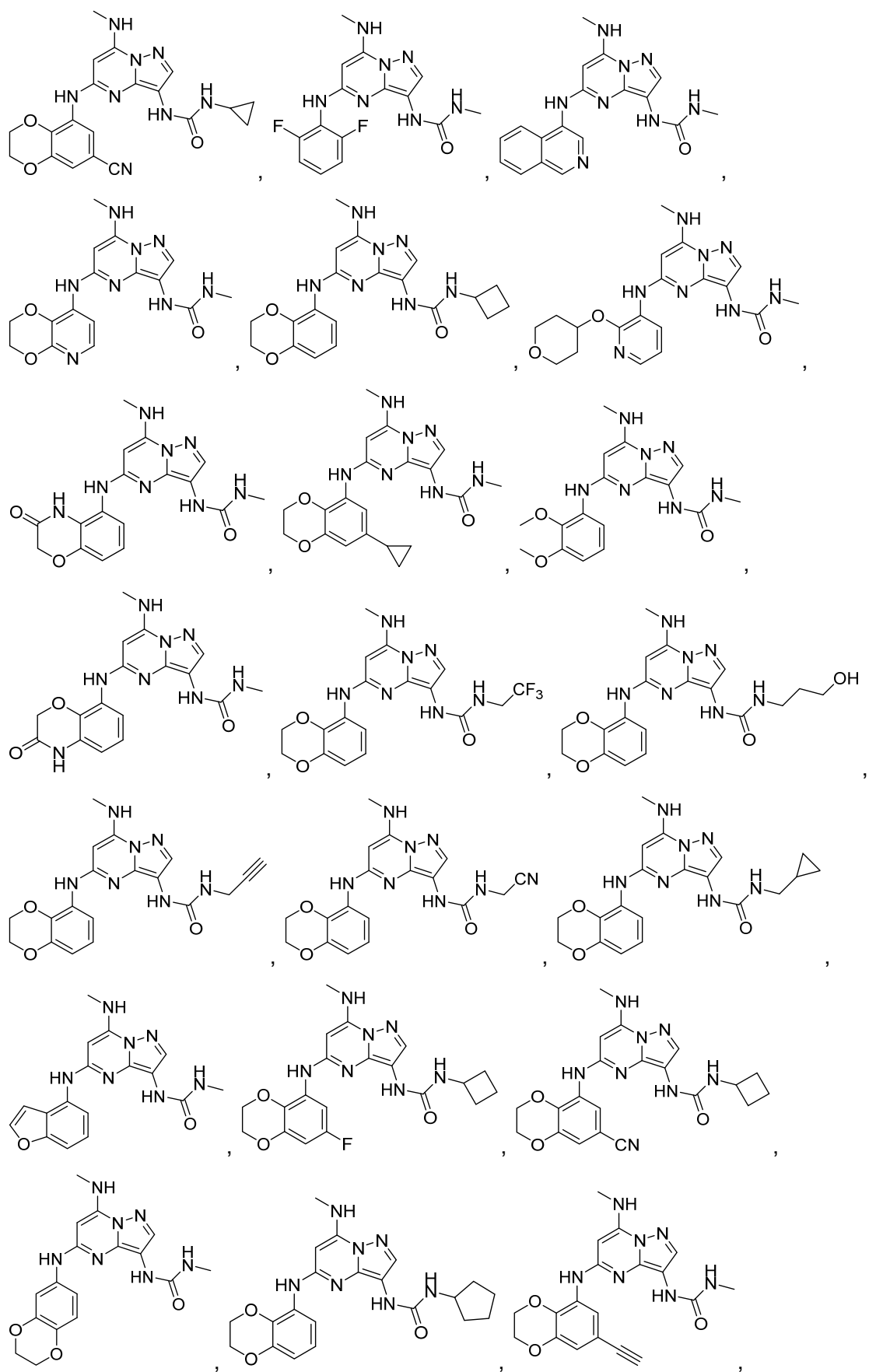


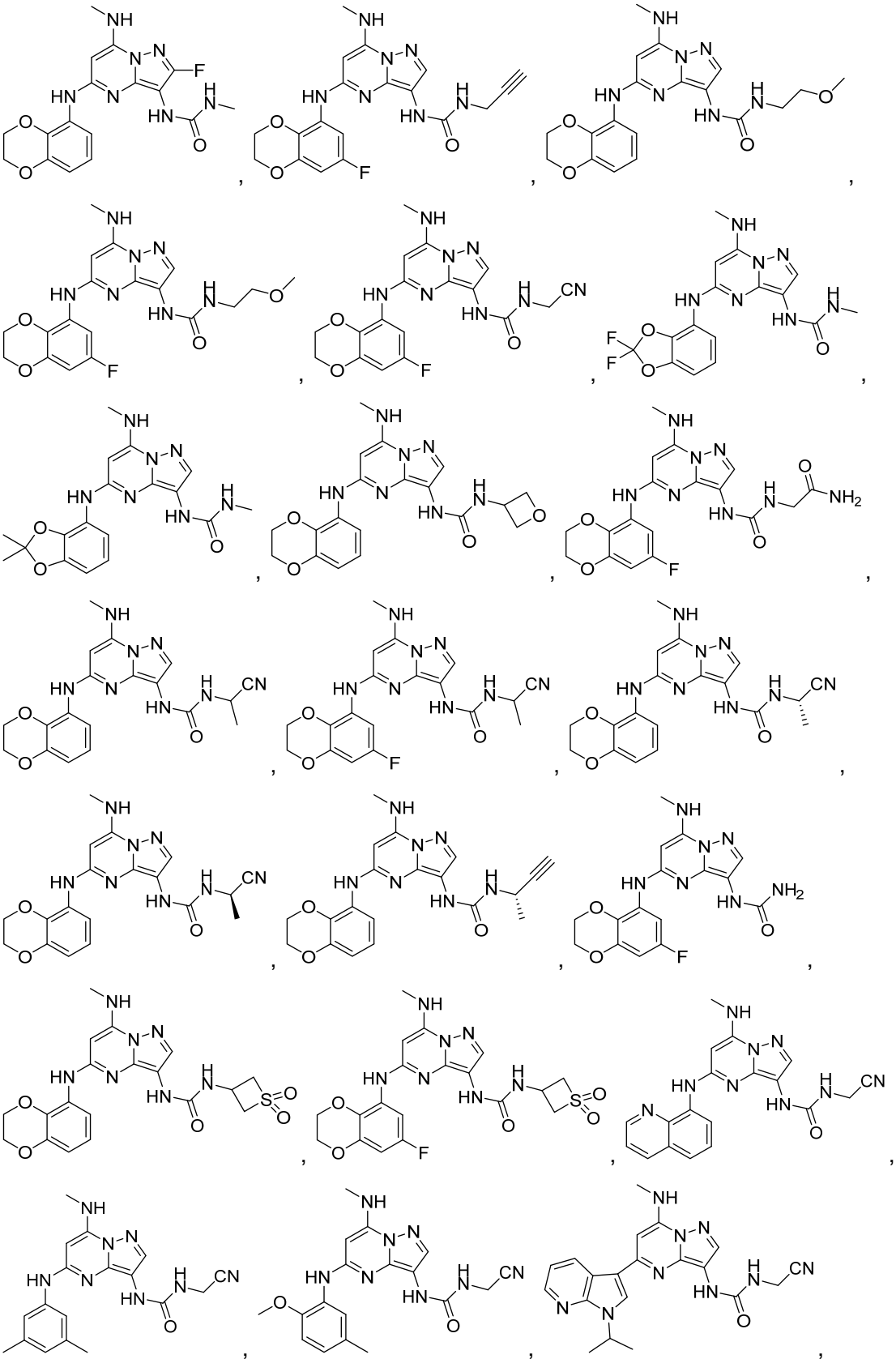
; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

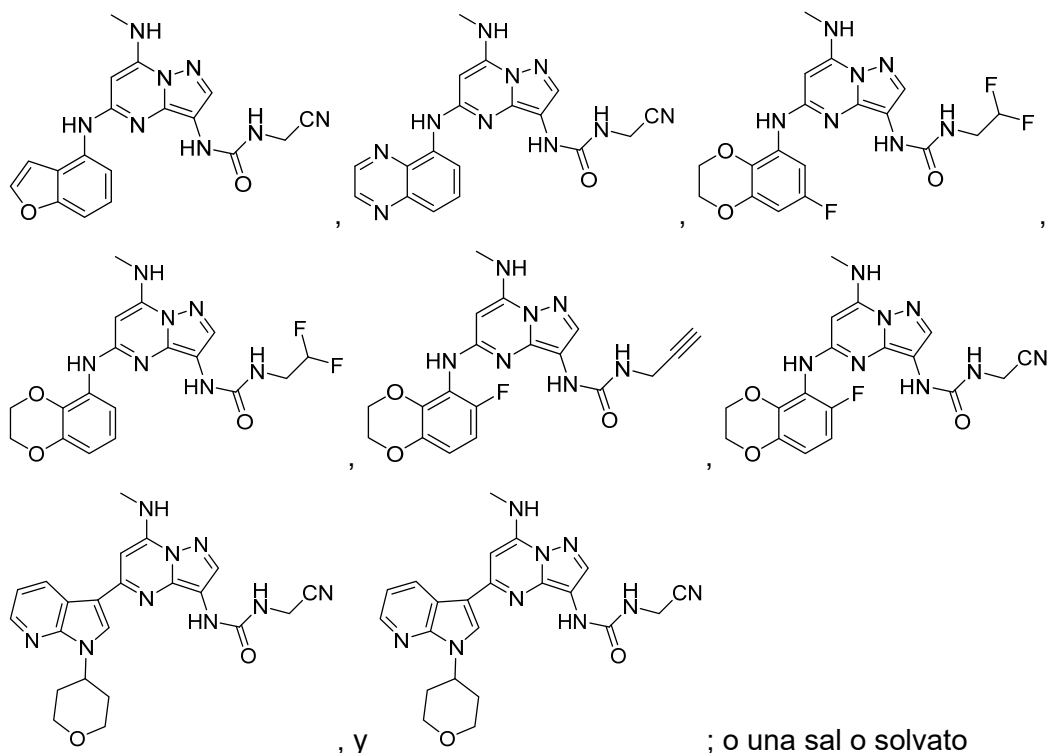
[0080] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto seleccionado de:











farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0081] Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en este documento. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos por un experto en la materia para proporcionar restos y compuestos estables.

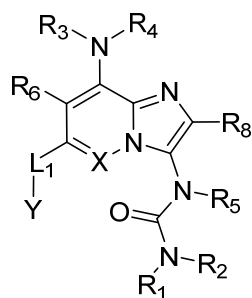
[0082] En algunas modalidades, los agentes terapéuticos (por ejemplo, el compuesto de fórmula (I')) están presentes en la composición farmacéutica como una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, cualquier compuesto descrito anteriormente es adecuado para cualquier método o composición descritos en este documento.

[0083] Los compuestos de la Fórmula (I), (II), (III), o (IV) descritos en este documento son ligandos de pseudoquinasa TYK2. Los compuestos de la Fórmula (I), (II), (III), o (IV) descritos en este documento y las composiciones que comprenden estos compuestos son útiles para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune.

[0084] Los compuestos de urea de la Fórmula (I) o (II) descritos en este documento tienen una estabilidad metabólica superior y, en consecuencia, una exposición in vivo superior que los compuestos de amida correspondientes. Las propiedades farmacocinéticas mejoradas de los compuestos de urea se atribuyen a la estabilidad proteolítica de la funcionalidad de la urea en comparación con una amida simple. Además, la sustitución de la amida por una urea cambia la naturaleza de la interacción de unión con el dominio pseudoquinasa de

TYK2, lo que impone una conformación sin antiurea, que a su vez presenta N-H y C=O para interacciones críticas y directas con el bolsillo trasero de la proteína. Este cambio en el modo de unión conduce a una SAR diferente de actividad y selectividad de TYK2, así como a un perfil farmacocinético y farmacológico mejorado de los compuestos de urea frente a los compuestos de amida.

[0085] En algunas modalidades, en este documento se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

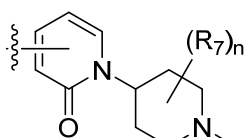


Fórmula (I);

en donde:

X es N o C(R₆);

Y es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉,



o $\text{N(R}_7\text{)}_n$, en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 R₇;

L₁ es un enlace, -O-, -C(O)-, -N(R₉)-, -N(R₉)CH₂-, o -CH₂N(R₉)-;

R₁ se selecciona de hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilo, heterocicloalquilo C₂-C₉, y heteroarilo C₂-C₉, en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilo, heterocicloalquilo C₂-C₉, o heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 R₇;

R₂, R₃, y R₄ se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, y deuteroalquilo C₁-C₆;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₆ se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, y deuteroalquilo C₁-C₆;

cada R₇ se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉, oxo, -OR₁₀, -

$N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, y $-S(=O)_2N(R_{10})_2$, en donde cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$; o dos R_7 se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros o un anillo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros;

R_8 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o deuterioalquilo C_1-C_6 ;

R_9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada R_{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , y fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$;

cada R_{11} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ;

cada R_{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ;

y

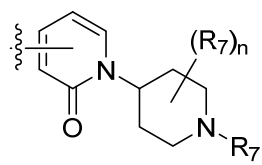
n es 0, 1, 2, 3, o 4.

[0086] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C_2-C_9 seleccionado de oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en los que oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_7 se selecciona de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y $-CN$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_7 se selecciona de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , y alcoxi C_1-

C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R₇ se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ seleccionado de oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en los que oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo están no sustituidos.

[0087] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heterocicloalquilo C₂-C₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₇ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y oxo. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R₇ se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

[0088] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato



farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es

[0089] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -N(R₉)-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -N(H)-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -N(R₉)CH₂-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -N(H)CH₂-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -CH₂N(R₉)-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -CH₂ N(H)-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es un enlace. En algunas

modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es -O-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es -C(O)-.

[0090] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C(R₆). En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C(H).

[0091] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ es alquilo C₁-C₆.

[0092] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄ es alquilo C₁-C₆.

[0093] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ es hidrógeno y R₄ es alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ y R₄ son hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ y R₄ son alquilo C₁-C₆.

[0094] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₆ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₆ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₆ es alquilo C₁-C₆.

[0095] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₈ se selecciona de hidrógeno y alquilo

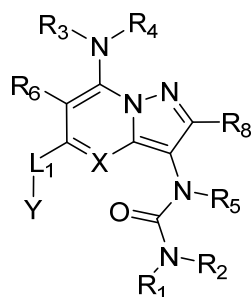
C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₈ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₈ es alquilo C₁-C₆.

[0096] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₅ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₅ es alquilo C₁-C₆.

[0097] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₂ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₂ es alquilo C₁-C₆.

[0098] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es alquilo C₁-C₆ no sustituido. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es deuteroalquilo C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I) o, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es cicloalquilo C₃-C₆ Nno sustituido.

[0099] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de la Fórmula (Ia) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

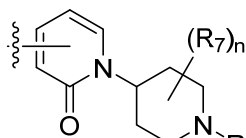


Fórmula (II);

en donde:

X es N o C(R₆);

Y es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉,



o $\text{N(R}_7\text{)}$, en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, o heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 R₇;

L₁ es un enlace, -O-, -C(O)-, -N(R₉)-, -N(R₉)CH₂-, o -CH₂N(R₉)-

R₁ se selecciona de hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilo, heterocicloalquilo C₂-C₉, y heteroarilo C₂-C₉, en donde alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, -C₁-C₆alquil-C₃-C₆cicloalquilo, heterocicloalquilo C₂-C₉, o heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos por 1, 2, o 3 R₇;

R₂, R₃, y R₄ se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, y deuteroalquilo C₁-C₆;

R₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₆ se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C₁-C₆, y deuteroalquilo C₁-C₆;

cada R₇ se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, deuteroalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉, oxo, -OR₁₀, -N(R₁₀)₂, -CN, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₀, -C(=O)N(R₁₀)₂, -NR₁₀C(=O)R₁₁, -NR₁₀S(=O)₂R₁₁, -S(=O)₂R₁₁, y -S(=O)₂N(R₁₀)₂, en donde cicloalquilo C₃-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₂-C₉ son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, heteroarilo C₂-C₉, -OR₁₂, -N(R₁₂)₂, -C(=O)OR₁₂, y -C(=O)N(R₁₂)₂; o dos R₇ se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros o un anillo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros;

R₈ es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₆, o deuteroalquilo C₁-C₆;

R₉ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R₁₀ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, y fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, heterocicloalquilo C₂-C₉, heteroarilo C₂-C₉, -OR₁₂, -N(R₁₂)₂, -C(=O)OR₁₂, y -C(=O)N(R₁₂)₂;

cada R₁₁ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆, y heteroalquilo C₁-C₆;

cada R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆;

y

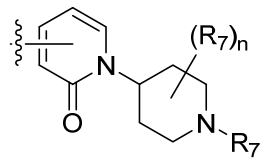
n es 0, 1, 2, 3, o 4.

[00100] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ seleccionado de oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en los que oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₇ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y -CN. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₇ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R₇ se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ seleccionado de oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en los que oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo están no sustituidos.

[00101] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heterocicloalquilo C₂-C₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₇ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y oxo. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R_7 se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros.

[00102] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato



farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es

[00103] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(R_9)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(H)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(R_9)CH_2-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(H)CH_2-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-CH_2N(R_9)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-CH_2N(H)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es un enlace. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-O-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-C(O)-$.

[00104] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es $C(R_6)$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C(H).

[00105] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es alquilo C_1-C_6 .

[00106] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 es alquilo C_1-C_6 .

[00107] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 y R_4 son hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 y R_4 son alquilo C_1-C_6 .

[00108] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 es alquilo C_1-C_6 .

[00109] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 es alquilo C_1-C_6 .

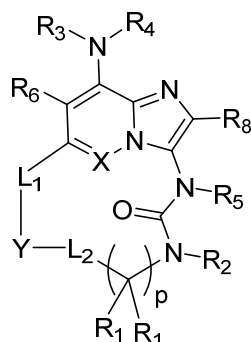
[00110] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 es alquilo C_1-C_6 .

[00111] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es alquilo C_1-C_6 .

[00112] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente

aceptable del mismo, en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II) o, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es alquilo C_1-C_6 no sustituido. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es deuteroalquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II) o, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 es cicloalquilo C_3-C_6 no sustituido.

[00113] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (III);

en donde:

X es N o $C(R_6)$;

Y es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , o heteroarilo C_2-C_9 , en donde alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , o heteroarilo C_2-C_9 son opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 R_7 ;

L_1 es un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R_9)-$, $-N(R_9)CH_2-$, o $-CH_2N(R_9)-$;

L_2 es un enlace, $-N(R_9)-$, $-O-$, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada R_1 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , deuteralquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , oxo, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, y $-S(=O)_2N(R_{10})_2$; o dos R_1 se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros o un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

R_2 , R_3 , y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 , deuteroalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y heterocicloalquilo C_2-C_9 ;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada R_6 se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 , y deuterioalquilo C_1-C_6 ;

cada R_7 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 , oxo, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, y $-S(=O)_2N(R_{10})_2$, en donde cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$; o dos R_7 se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros o un anillo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros;

R_8 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o deuterioalquilo C_1-C_6 ;

R_9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada R_{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , y fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$;

cada R_{11} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ;

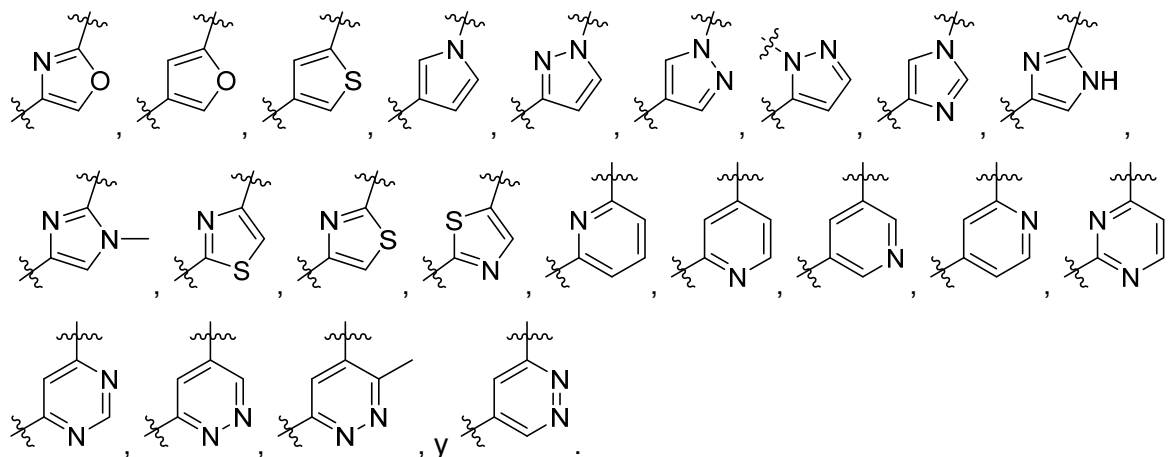
cada R_{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ;

y

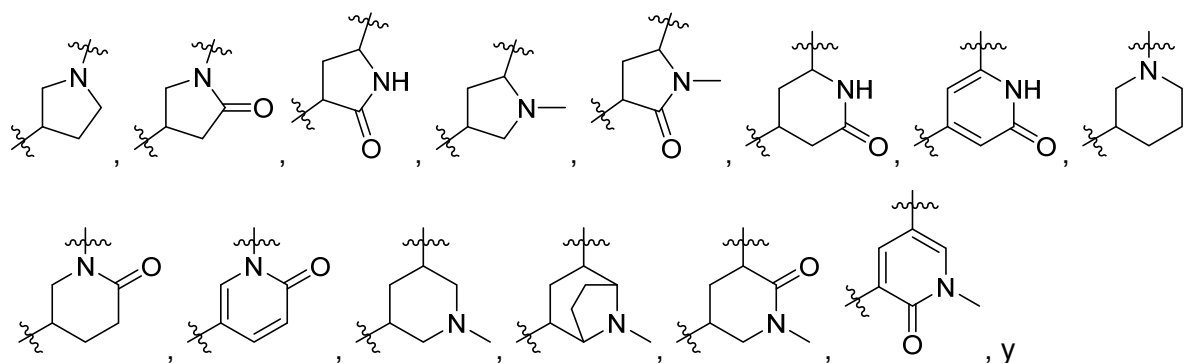
p es 0, 1, 2, 3, o 4.

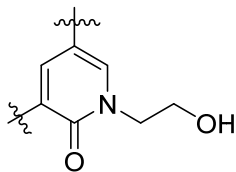
[00114] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es fenilo no sustituido. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C_2-C_9 seleccionado de oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en los que oxazolilo,

tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_7 se selecciona de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y $-CN$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C_2-C_9 seleccionado de:



[00115] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heterocicloalquilo C_2-C_9 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R_7 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_7 se selecciona de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y oxo. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heterocicloalquilo C_2-C_9 seleccionado de:





[00116] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(R_9)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(H)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(R_9)CH_2-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-N(H)CH_2-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-CH_2N(R_9)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-CH_2N(H)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es un enlace. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-O-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_1 es $-C(O)-$.

[00117] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es $-N(R_9)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es $-N(H)-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es un enlace. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es $-O-$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es cicloalquilo C_3-C_6 .

[00118] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde X es C(R₆). En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C(H).

[00119] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ es alquilo C₁-C₆.

[00120] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄ es alquilo C₁-C₆.

[00121] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ es hidrógeno y R₄ es alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ y R₄ son hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₃ y R₄ son alquilo C₁-C₆.

[00122] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₆ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₆ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₆ es alquilo C₁-C₆.

[00123] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₈ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₈ es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₈ es alquilo C₁-C₆.

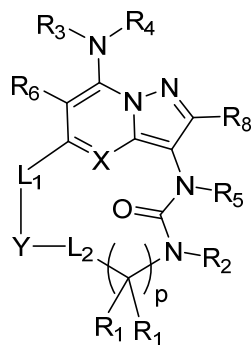
[00124] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₅ es hidrógeno. En algunas

modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 es alquilo C_1-C_6 .

[00125] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es alquilo C_1-C_6 .

[00126] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_1 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_1 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R_1 se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros o un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 0. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 1. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 2. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (III) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 3.

[00127] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (IV);

en donde:

X es N o C(R_6);

Y es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , o heteroarilo C_2-C_9 , en donde alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , o heteroarilo C_2-C_9 son opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, o 4 R_7 ;

L_1 es un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-N(R_9)-$, $-N(R_9)CH_2-$, o $-CH_2N(R_9)-$;

L_2 es un enlace, $-N(R_9)-$, $-O-$, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_6 ;

cada R_1 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , oxo, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, y $-S(=O)_2N(R_{10})_2$; o dos R_1 se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros o un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros;

R_2 , R_3 , y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , y heterocicloalquilo C_2-C_9 ;

R_5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada R_6 se selecciona independientemente de hidrógeno, deuterio, alquilo C_1-C_6 , y deuterioalquilo C_1-C_6 ;

cada R_7 se selecciona independientemente de deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , deuterioalquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 , oxo, $-OR_{10}$, $-N(R_{10})_2$, $-CN$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{10}$, $-C(=O)N(R_{10})_2$, $-NR_{10}C(=O)R_{11}$, $-NR_{10}S(=O)_2R_{11}$, $-S(=O)_2R_{11}$, y $-S(=O)_2N(R_{10})_2$, en donde cicloalquilo C_3-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo C_2-C_9 son opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$; o dos R_7 se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros o un anillo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros;

R_8 es hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C_1-C_6 , o deuterioalquilo C_1-C_6 ;

R_9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

cada R_{10} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , y fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , heterocicloalquilo C_2-C_9 , heteroarilo C_2-C_9 , $-OR_{12}$, $-N(R_{12})_2$, $-C(=O)OR_{12}$, y $-C(=O)N(R_{12})_2$;

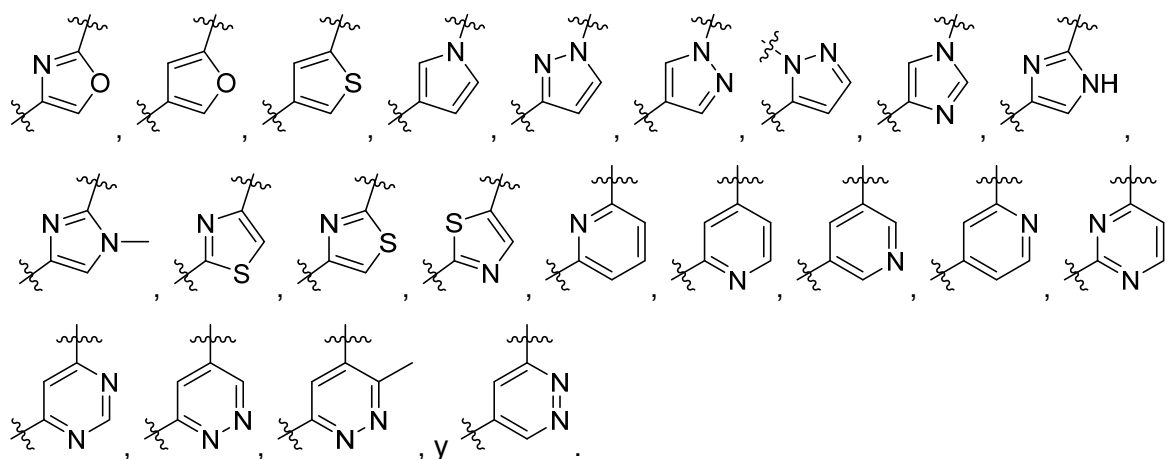
cada R_{11} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ;

cada R_{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6 ;

y

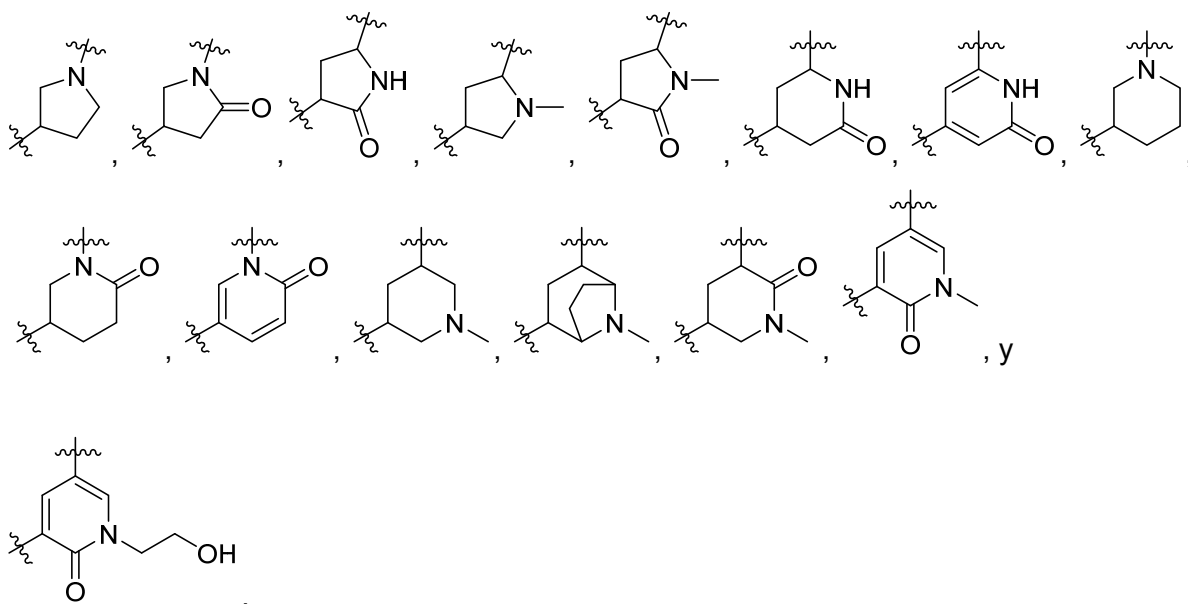
p es 0, 1, 2, 3, o 4.

[00128] En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es fenilo no sustituido. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ seleccionado de oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo, en los que oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo y piridazinilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₇ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y -CN. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heteroarilo C₂-C₉ seleccionado de:



[00129] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heterocicloalquilo C₂-C₉ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 R₇. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₇ se selecciona de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y oxo.

En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es heterocicloalquilo C₂-C₉ seleccionado de:



[00130] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -N(R₉)-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -N(H)-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -N(R₉)CH₂-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -N(H)CH₂-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -CH₂N(R₉)-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -CH₂N(H)-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es un enlace. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -O-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₁ es -C(O)-.

[00131] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₂ es -N(R₉)-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L₂ es -N(H)-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es un enlace. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es -O-. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L_2 es cicloalquilo C_3 - C_6 .

[00132] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es $C(R_6)$. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C(H).

[00133] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es alquilo C_1 - C_6 .

[00134] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_4 es alquilo C_1 - C_6 .

[00135] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 es hidrógeno y R_4 es alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 y R_4 son hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_3 y R_4 son alquilo C_1 - C_6 .

[00136] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 es hidrógeno. En algunas

modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_6 es alquilo C_1-C_6 .

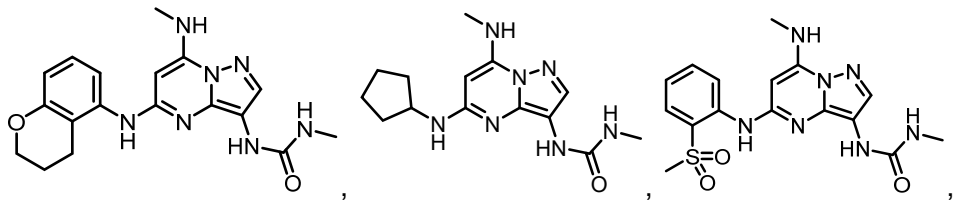
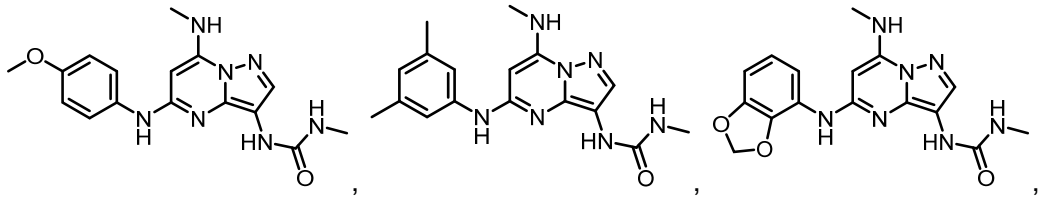
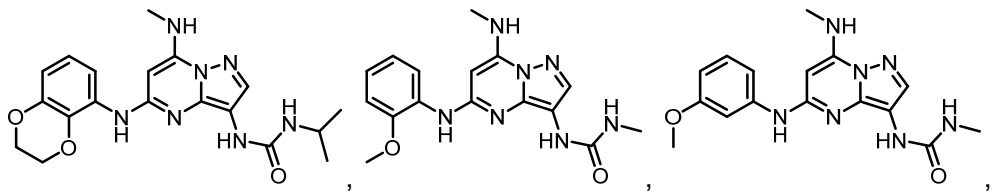
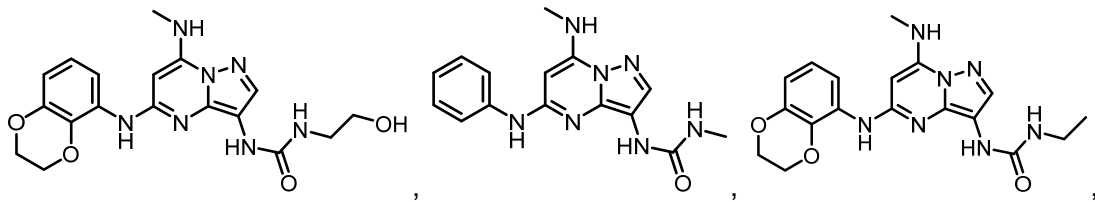
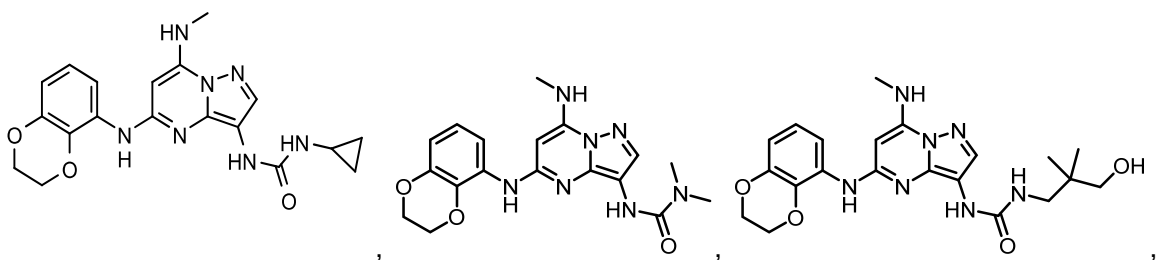
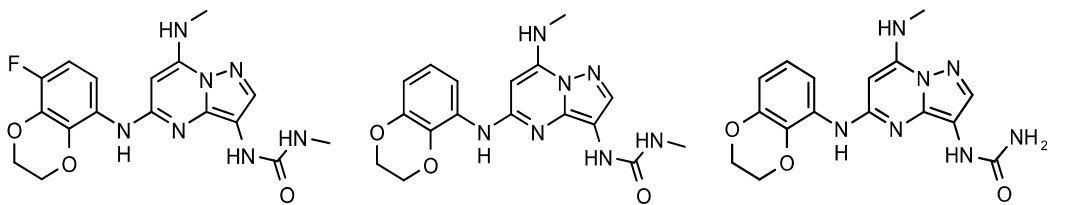
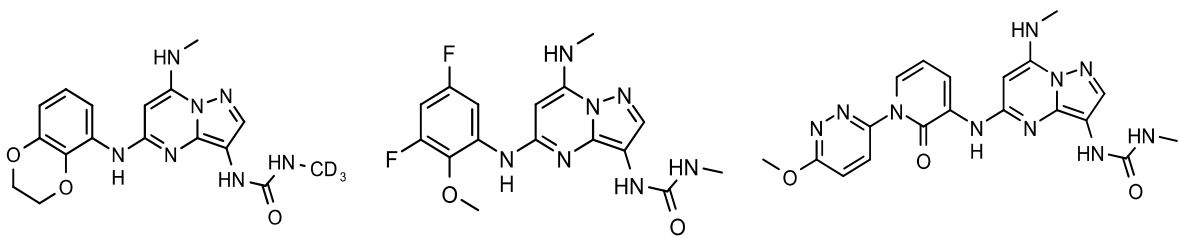
[00137] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_8 es alquilo C_1-C_6 .

[00138] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_5 es alquilo C_1-C_6 .

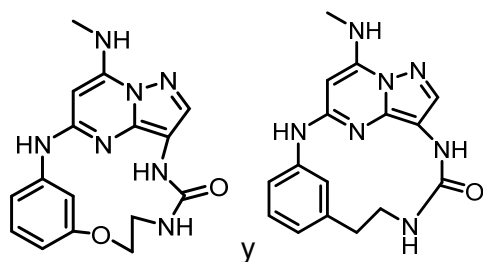
[00139] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_2 es alquilo C_1-C_6 .

[00140] En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_1 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R_1 es hidrógeno. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dos R_1 se combinan para formar un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros o un anillo heterocicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 0. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 1. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 2. En algunas modalidades es un compuesto de la Fórmula (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 3.

[00141] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto seleccionado de:



[00142] En algunas modalidades, se proporciona en este documento un compuesto seleccionado de:



[00143] Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en este documento. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden ser elegidos por un experto en la materia para proporcionar restos y compuestos estables.

[00144] En algunas modalidades, el agente(s) terapéutico (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), o (IV)) está presente en la composición farmacéutica como una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, cualquier compuesto descrito anteriormente es adecuado para cualquier método o composición descritos en este documento.

Formas adicionales de compuestos divulgados en este documento

Isómeros

[00145] Además, en algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento existen como isómeros geométricos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados en este documento incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las correspondientes mezclas de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en este documento incluyen todos los tautómeros posibles dentro de las fórmulas descritas en este documento. En algunas situaciones, los compuestos descritos en este documento poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en configuración R o configuración S. Los compuestos descritos en este documento incluyen todas las formas diastereoisómeras, enantiómeras y epímeras, así como sus correspondientes mezclas. En modalidades adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en este documento, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, resultantes de un único paso preparatorio, combinación o interconversión, son útiles para las aplicaciones descritas en este documento. En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento se preparan como enantiómeros ópticamente puros mediante resolución cromatográfica quiral de la mezcla racémica. En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisómeros, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas modalidades, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoisómeras cristalinas). En algunas modalidades, los diastereoisómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan aprovechando estas diferencias. En algunas modalidades, los diastereoisómeros se separan mediante cromatografía quiral o, preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En algunas modalidades, el enantiómero ópticamente

puro se recupera luego, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización.

Compuestos etiquetados

[00146] En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento existen en sus formas etiquetadas isotópicamente. En algunas modalidades, los métodos descritos en este documento incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales compuestos etiquetados isotópicamente. En algunas modalidades, los métodos descritos en este documento incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales compuestos etiquetados isotópicamente como composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento incluyen compuestos etiquetados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en este documento, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica. o número de masa que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se incorporan a los compuestos descritos en este documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en el este documento y sus sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos etiquetados con isótopos, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Tritiado, es decir, los isótopos ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos pesados como el deuterio, es decir, ^2H , produce ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida-media in vivo o requisitos de dosificación reducidos. En algunas modalidades, los compuestos etiquetados isotópicamente, sus sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables se preparan mediante cualquier método adecuado.

[00147] En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento se etiquetan por otros medios, incluido, entre otros, el uso de cromóforos o fracciones fluorescentes, etiquetas bioluminiscentes o etiquetas quimioluminiscentes.

Sales farmacéuticamente aceptables

[00148] En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos

descritos en este documento incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos descritos en este documento incluyen métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

[00149] En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento poseen grupos ácidos o básicos y, por lo tanto, reaccionan con cualquiera de varias bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, estas sales se preparan in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos descritos en este documento, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado y aislando la sal así formada.

Solvatos

[00150] En algunas modalidades, los compuestos descritos en este documento existen como solvatos. En algunas modalidades hay métodos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos solvatos. En este documento se describen además métodos para tratar enfermedades mediante la administración de tales solvatos como composiciones farmacéuticas.

[00151] Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y, en algunas modalidades, se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua, o alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en este documento se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en este documento. Solo a modo de ejemplo, los hidratos de los compuestos descritos en este documento se preparan convenientemente mediante recristalización en una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, utilizando disolventes orgánicos que incluyen, entre otros, dioxano, tetrahidrofurano o MeOH. Además, los compuestos proporcionados en este documento existen en formas solvatadas y no solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de los compuestos y métodos proporcionados en este documento.

Síntesis de compuestos

[00152] En algunas modalidades, la síntesis de los compuestos descritos en este documento se logra utilizando los medios descritos en la literatura química, utilizando los métodos descritos en este documento o mediante una combinación de los mismos.

Además, los disolventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en este documento pueden variar.

[00153] En otras modalidades, los materiales de partida y los reactivos utilizados para la síntesis de los compuestos descritos en este documento se sintetizan o se obtienen de fuentes comerciales, tales como, entre otras, Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals), y AcrosOrganics.

[00154] En modalidades adicionales, los compuestos descritos en este documento y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan utilizando técnicas y materiales descritos en este documento, así como aquellos que se reconocen en el campo, como se describe, por ejemplo, en Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4ta Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4ta Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3^{ra} Ed., (Wiley 1999) (todos los cuales se incorporan como referencia para dicha divulgación). Los métodos generales para la preparación de compuestos como se describe en este documento pueden derivarse de reacciones y las reacciones pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, para la introducción de los diversos restos que se encuentran en las fórmulas que se proporcionan en este documento. Como guía, se pueden utilizar los siguientes métodos de síntesis.

Uso de los grupos protectores

[00155] En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando se deseen en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores se utilizan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitar que tales grupos participen en reacciones químicas hasta que se elimine el grupo protector. Se prefiere que cada grupo protector se pueda eliminar por medios diferentes. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares cumplen el requisito de eliminación diferencial.

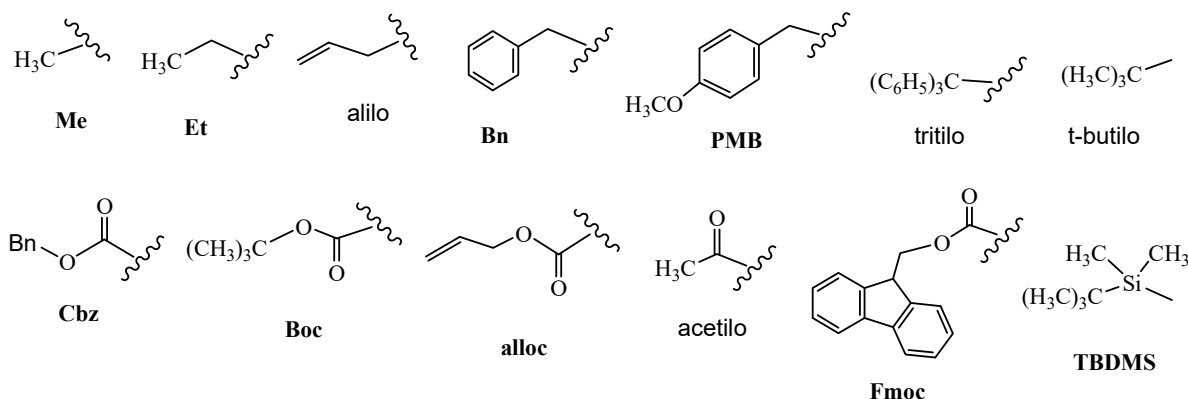
[00156] Los grupos protectores se pueden eliminar mediante condiciones ácidas, básicas, reductoras (tales como, por ejemplo, hidrogenólisis) y/o condiciones oxidativas. Los grupos como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles a los ácidos y se pueden usar para proteger fracciones reactivas con carboxi e hidroxilo en presencia de grupos amino

protegidos con grupos Cbz, que se pueden eliminar mediante hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son lábiles a las bases. Los restos reactivos con ácido carboxílico e hidroxilo pueden bloquearse con grupos lábiles a bases como, entre otros, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminos bloqueados con grupos lábiles a ácidos como carbamato de t-butilo o con carbamatos que son tanto ácidos como básicos estables, pero hidrolíticamente removibles.

[00157] Los restos reactivos con ácido carboxílico e hidroxilo también se pueden bloquear con grupos protectores hidrolíticamente eliminables tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina capaces de formar puentes de hidrógeno con ácidos se pueden bloquear con grupos lábiles a bases tales como Fmoc. Los restos reactivos de ácido carboxílico pueden protegerse mediante la conversión a compuestos de éster simples como se ejemplifica en este documento, que incluyen la conversión a ésteres de alquilo, o pueden bloquearse con grupos protectores oxidativamente eliminables como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes pueden bloquearse con carbamatos de sililo lábiles al fluoruro.

[00158] Los grupos de bloqueo de alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácidos y bases, ya que los primeros son estables y pueden eliminarse posteriormente mediante catalizadores metálicos o de ácido pi. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo se puede desproteger con una reacción catalizada por Pd0 en presencia de grupos protectores de carbamato de t-butilo lábil en ácido o acetato amina lábil en base. Otra forma más de grupo protector es una resina a la que se puede unir un compuesto o intermedio. Mientras el residuo esté unido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

[00159] Normalmente, los grupos de bloqueo/protectores se pueden seleccionar de:



[00160] Otros grupos protectores, además de una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se describen en Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra Ed., John Wiley & Sons, New York, NY,

1999, and Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, que se incorporan en este documento como referencia para dicha divulgación).

Métodos de tratamiento y prevención

[00161] En algunas modalidades es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es un método para tratar una enfermedad inflamatoria en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es un método para tratar una enfermedad autoinmune en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es un método para tratar una enfermedad inflamatoria o autoinmune en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III) , o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno, o afección se selecciona de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, psoriasis, lupus, enfermedad intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, espondilitis anquilosante, vitíligo y dermatitis atópica. En algunas modalidades es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno, o afección es artritis reumatoide. En algunas modalidades es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno, o afección es esclerosis múltiple. En algunas modalidades es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno, o afección es psoriasis. En algunas modalidades es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno, o afección es

lupus. En algunas modalidades es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno, o afección es enfermedad del intestino. En algunas modalidades es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno, o afección es la Enfermedad de Crohn. En algunas modalidades es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno, o afección es colitis ulcerosa. En algunas modalidades es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno, o afección es espondilitis. En algunas modalidades es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno, o afección es vitiligo. En algunas modalidades es un método para tratar un trastorno relacionado con el SNC en un sujeto que lo necesita, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III), o (IV) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad, trastorno, o afección es dermatitis.

Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

[00162] Los LIGANDOS DE LA PSEUDOQUINASA TYK2 descritos en este documento se administran a sujetos en una forma biológicamente compatible adecuada para la administración para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones. La administración de ligandos de pseudoquinasa de TYK2 como se describe en este documento puede ser en cualquier forma farmacológica, incluida una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando de pseudoquinasa de TYK2 solo o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

[00163] En ciertas modalidades, los compuestos descritos en este documento se administran como un producto químico puro. En otras modalidades, los compuestos descritos en este documento se combinan con un portador farmacéuticamente adecuado o

aceptable (también denominado en este documento excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado sobre la base de una ruta de administración elegida y una práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00164] Por consiguiente, en este documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El portador(es) (o excipiente(s)) es aceptable o adecuado si el portador es compatible con los demás ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

[00165] En algunas modalidades es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00166] Otra modalidad proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I'), (I), (II), (III) o (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I'), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o

solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades es una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00167] En ciertas modalidades, el compuesto como se describe en este documento es sustancialmente puro, ya que contiene menos de alrededor del 5 %, o menos de alrededor del 1 %, o menos de alrededor del 0.1 %, de otras moléculas orgánicas pequeñas, como intermediarios contaminantes o subproductos. productos que se crean, por ejemplo, en uno o más de los pasos de un método de síntesis.

[00168] Estas Fórmulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa) o en aerosol.

[00169] Las composiciones farmacéuticas ejemplares se usan en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que incluye uno o más de los compuestos descritos, como un ingrediente activo, en una mezcla con un portador o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. En algunas modalidades, el ingrediente activo se combina, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos habituales para tabletas, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. El compuesto del objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.

[00170] En algunas modalidades, los LIGANDOS DE LA PSEUDOQUINASA TYK2 descritos en este documento se administran a sujetos en una forma biológicamente compatible adecuada para la administración tópica para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones de la piel. Por “forma biológicamente compatible adecuada para la administración tópica” se entiende una forma del ligando para pseudoquinasa de TYK2 a administrar en la que los efectos terapéuticos del inhibidor superan cualquier efecto tóxico. La administración de LIGANDOS DE LA PSEUDOQUINASA TYK2 como se describe en este documento puede ser en cualquier forma farmacológica, incluida una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando de pseudoquinasa de TYK2 solo o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

[00171] La administración tópica de un ligando para pseudoquinasa de TYK2 se puede presentar en forma de aerosol, una composición farmacéutica semisólida, un polvo o una solución. Por el término “composición semisólida” se entiende un ungüento, crema, pasta, jalea u otra composición farmacéutica de consistencia sustancialmente similar adecuada para su aplicación en la piel. Se dan ejemplos de composiciones semisólidas en el Capítulo 17 de *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lachman, Lieberman and Kanig, publicado por Lea y Febiger (1970) y en el Capítulo 67 de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 15a Edición (1975) publicado por Editorial Mack.

[00172] Los parches dérmicos o para la piel son otro método para la administración transdérmica de las composiciones terapéuticas o farmacéuticas descritas en este documento. Los parches pueden proporcionar un potenciador de la absorción como DMSO para aumentar la absorción de los compuestos. Los parches pueden incluir aquellos que controlan la tasa de administración del fármaco a la piel. Los parches pueden proporcionar una variedad de sistemas de dosificación que incluyen un sistema de depósito o un sistema monolítico, respectivamente. El diseño del depósito puede tener, por ejemplo, cuatro capas: la capa adhesiva que contacta directamente con la piel, la membrana de control, que controla la difusión de las moléculas del fármaco, el depósito de las moléculas del fármaco y un respaldo resistente al agua. Tal diseño entrega cantidades uniformes del fármaco durante un período de tiempo específico, la tasa de entrega tiene que ser menor que el límite de saturación de diferentes tipos de piel. El diseño monolítico, por ejemplo, generalmente tiene solo tres capas: la capa adhesiva, una matriz de polímero que contiene el compuesto y un respaldo resistente al agua. Este diseño aporta una cantidad saturante de fármaco a la piel. Por lo tanto, la entrega es controlada por la piel. A medida que la cantidad de fármaco disminuye en el parche por debajo del nivel de saturación, la tasa de administración disminuye.

[00173] En una modalidad, la composición tópica puede, por ejemplo, adoptar la forma de hidrogel a base de ácido poliacrílico o poliacrilamida; tal como pomada, por ejemplo, con polietilenglicol (PEG) como portador, como la pomada estándar DAB 8 (50% PEG 300, 50% PEG 1500); o como una emulsión, especialmente una microemulsión a base de agua en aceite o de aceite en agua, opcionalmente con liposomas añadidos. Los aceleradores de permeación adecuados (agentes de arrastre) incluyen derivados de sulfóxido tales como dimetilsulfóxido (DMSO) o decilmetilsulfóxido (decil-MSO) y transcutol (dietilenglicolmonoetiléter) o ciclodextrina; así como pirrolidonas, por ejemplo, 2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, o la N-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona biodegradable y sus ésteres de ácidos grasos; derivados de urea tales como dodecilurea,

1,3-didodecilurea y 1,3-difenilurea; terpenos, por ejemplo D-limoneno, mentona, α -terpinol, carvol, óxido de limoneno o 1,8-cineol.

[00174] Los ungüentos, pastas, cremas y geles también pueden contener excipientes, como almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico y talco, o mezclas de los mismos. Los polvos y esprays también pueden contener excipientes como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Las soluciones de metales antimicrobianos nanocrystalinos se pueden convertir en esprays o pulverizaciones mediante cualquiera de los medios conocidos que se utilizan habitualmente para fabricar productos farmacéuticos en aerosol. En general, dichos métodos comprenden presurizar o proporcionar un medio para presurizar un recipiente de la solución, normalmente con un gas portador inerte, y hacer pasar el gas presurizado a través de un pequeño orificio. Los esprays pueden contener además propulsores habituales, como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.

[00175] El portador también puede contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables para modificar o mantener el pH, la osmolaridad, la viscosidad, la claridad, el color, la esterilidad, la estabilidad, la tasa de disolución o el olor de la Fórmula. Las composiciones antienviejecimiento de la piel también pueden comprender antioxidantes, protectores solares, retinoides naturales (por ejemplo, retinol) y otros aditivos que se encuentran comúnmente en las composiciones para el tratamiento de la piel.

[00176] En algunas modalidades para preparar composiciones sólidas como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de tabletas convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preFórmula sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto divulgado o una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preFórmula como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición se subdivide fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

[00177] En formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición en cuestión se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, tales como almidones,

celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hipromelosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; (3) humectantes, como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la solución, como parafina; (6) aceleradores de absorción, como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, docusato de sodio, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, en algunas modalidades, las composiciones comprenden agentes amortiguadores. En algunas modalidades, también se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

[00178] En algunas modalidades, se puede preparar una tableta por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. En algunas modalidades, las tabletas comprimidas se preparan utilizando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. En algunas modalidades, las tabletas moldeadas se fabrican moldeando en una máquina adecuada una mezcla de la composición en cuestión humedecida con un diluyente líquido inerte. En algunas modalidades, las tabletas y otras formas de dosificación sólidas, como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se rayan o preparan con recubrimientos y cubiertas, como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos.

[00179] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición en cuestión, en algunas modalidades, las formas de dosificación líquidas contienen diluyentes inertes, como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de

algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

[00180] En algunas modalidades, las suspensiones, además de la composición en cuestión, contienen agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

[00181] En algunas modalidades, los polvos y esprays contienen, además de una composición objeto, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. En algunas modalidades, los esprays pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.

[00182] Las composiciones y los compuestos descritos en este documento se administran alternativamente mediante aerosol. Esto se logra preparando un aerosol acuoso, una preparación liposomal o partículas sólidas que contengan el compuesto. En algunas modalidades, se usa una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). En algunas modalidades, se utilizan nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, lo que da como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones en cuestión. Normalmente, un aerosol acuoso se prepara formulando una solución o suspensión acuosa de una composición en cuestión junto con portadores y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los portadores y estabilizadores varían según los requisitos de la composición en particular, pero generalmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos como glicina tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.

[00183] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden una composición objeto en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se reconstituyen en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que, en algunas modalidades, contienen antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos, solutos que hacen que la Fórmula sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

[00184] Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se emplean en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, como oleato de etilo y ciclodextrinas. Se mantiene la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

[00185] La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto descrito aquí difiere, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, humano), es decir, etapa de la enfermedad, estado de salud general, edad y otros factores.

[00186] Las composiciones farmacéuticas se administran de manera apropiada a la enfermedad a tratar (o prevenir). Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas estarán determinadas por factores tales como la condición del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento apropiados proporcionan la composición(es) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, como remisiones completas o parciales más frecuentes, o una supervivencia general o sin enfermedad más prolongada, o una disminución de la gravedad de los síntomas). Las dosis óptimas generalmente se determinan utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. En algunas modalidades, la dosis óptima depende de la masa corporal, el peso o el volumen sanguíneo del paciente.

[00187] Las dosis orales típicamente oscilan entre alrededor de 1.0 mg y alrededor de 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

[00188] La administración de la dosis se puede repetir dependiendo de los parámetros farmacocinéticos de la Fórmula de la dosis y la vía de administración utilizada.

[00189] Es especialmente ventajoso Formular composiciones en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en este documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidad de dosificación está dictada por y depende directamente de (a) las características únicas del ligando pseudoquinasa y el efecto terapéutico particular que se va a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de

combinar dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad de individuos. La dosis específica puede ser calculada fácilmente por un experto en la materia, por ejemplo, según el peso corporal aproximado o el área de superficie corporal del paciente o el volumen del espacio corporal a ocupar. La dosis también se calculará en función de la vía particular de administración seleccionada. El refinamiento adicional de los cálculos necesarios para determinar la dosificación apropiada para el tratamiento se realiza de forma rutinaria por parte de los expertos en la técnica. Dichos cálculos pueden realizarse sin experimentación indebida por parte de un experto en la técnica a la luz de las actividades del ligando para pseudoquinasa de TYK2 descritas en este documento en preparaciones de ensayo de células objetivo. Las dosificaciones exactas se determinan junto con estudios estándar de dosis-respuesta. Se entenderá que la cantidad de la composición realmente administrada será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluida la condición o condiciones a tratar, la elección de la composición a administrar, la edad, el peso y la respuesta. del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente y la vía de administración elegida.

[00190] La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos LIGANDOS DE LA PSEUDOQUINASA TYK2 pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la LD50 (la dosis letal para el 50 % de la población) y la ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población). La proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la proporción LD50/ED50. Se prefieren los ligandos para pseudocinas de TYK2 que exhiben índices terapéuticos grandes. Si bien se pueden usar LIGANDOS DE LA PSEUDOQUINASA TYK2 que exhiben efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado al diseñar un sistema de entrega que dirija dichos inhibidores al sitio del tejido afectado para minimizar el daño potencial a las células no infectadas y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios.

[00191] Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse para Formular un intervalo de dosificación para uso en humanos. La dosificación de dichos LIGANDOS DE LA PSEUDOQUINASA TYK2 se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED50 con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier ligando de pseudoquinasa de TYK2 utilizado en un método descrito en este documento, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Puede Formularse una dosis en modelos animales para lograr un

intervalo de concentración plasmática circulante que incluya la IC₅₀ (es decir, la concentración de ligando para pseudoquinasa de TYK2 que logra una inhibición de síntomas semimáxima) según se determina en cultivo celular. Esta información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta resolución.

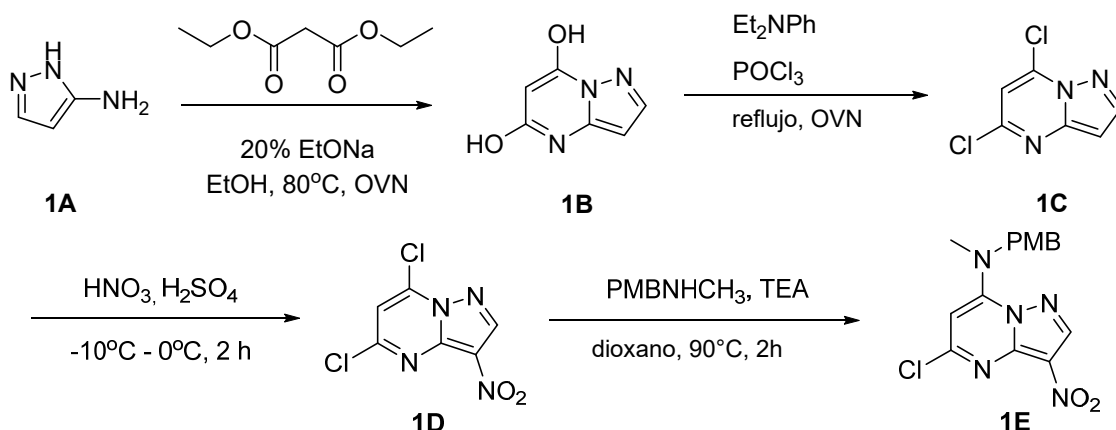
EJEMPLOS

[00192] Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en este documento. Todas las citas bibliográficas en estos ejemplos ya lo largo de esta memoria descriptiva se incorporan aquí mediante referencias para todos los fines legales que se cumplan. Los materiales de partida y los reactivos usados para la síntesis de los compuestos descritos en este documento se pueden sintetizar o se pueden obtener de fuentes comerciales, tales como, entre otras, Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka y Fischer Scientific.

[00193] Las abreviaturas y acrónimos estándar tal como se definen en *J. Org. Chem.* 2007 72(1): 23A-24A se utilizan en este documento. Otras abreviaturas y acrónimos utilizados en este documento son los siguientes:

AcOH	ácido acético
DMF	dimetilformamida
DMP	periodinano de Dess-Martin
dppf	(difenilfosfino)ferroceno
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
eq	equivalente
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
MeOH	metanol
TEA	triethylamina
RT	temperatura ambiente

Ejemplo 1: Síntesis de 5-cloro-N-(4-metoxibencil)-N-metil-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (Intermedio 1E)



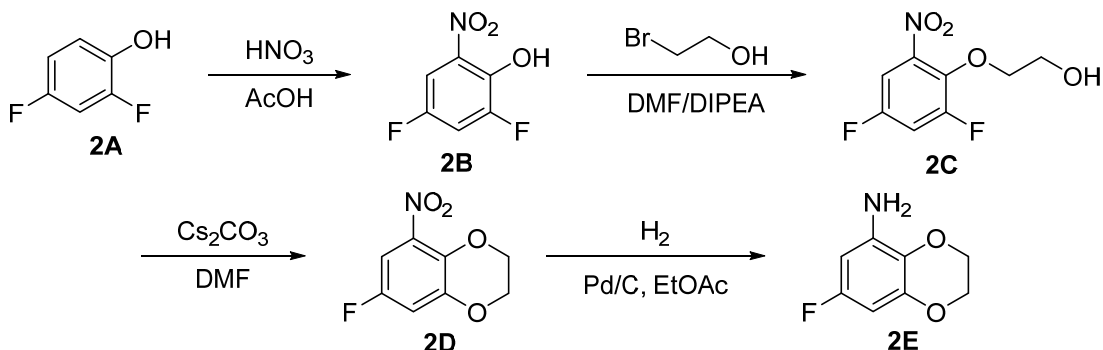
[00194] Paso 1: A una solución de **1A** (100 g, 1.17 mol) y malonato de dietilo (214 g, 1.34 mol) en EtOH (500 ml) se añadió EtONa (20 % p/p en EtOH, 819 g, 2.41 mol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche bajo N₂. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se diluyó con agua (2000 ml), se acidificó con 1N HCl a pH ~ 2. Se formaron precipitados y se recogieron por filtración para dar **1B** (125 g, 69 %) como un sólido marrón.

[00195] Paso 2: A una solución de **1B** (100 g, 1.7 mmol) en POCl₃ (500 ml) se le añadió Et₂NPh (167.8 g, 1.12 mol, 1.7 eq.) por debajo de 30 °C. La mezcla se agitó a 90°C durante 5,0 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (3000 ml), se extrajo con EtOAc (3*1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice para proporcionar **1C** (90 g, 73 %) como un sólido blanco.

[00196] Paso 3: A ácido sulfúrico (600 mL, concentrado) en un matraz de 2000 mL a -10 °C se le añadió ácido nítrico (300 mL, 70%) gota a gota durante 30 min. Se añadió Sólido **1C** (100 g) en porciones manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla se agitó a 0°C durante otras 2.0 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo (3.0 l) y se extrajo con DCM (1 l *3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituroó con éter de petróleo/EtOAc (300 ml, 5/1, v/v). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto **1D** (96 g, 77 %) como un sólido amarillo.

[00197] Paso 4: A una solución del compuesto **1D** (100 g, 430 mmol) en dioxano (1500 ml) se le añadió PMBNHCH₃ (65 g, 430 mmol) y TEA (87.0 g, 860 mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 1.0 hora. La mezcla se diluyó con DCM (3000 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se trituroó con éter de petróleo/EtOAc (1500 ml, 10/1, v/v). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto 5-cloro-N-(4-metoxibencil)-N-metil-3-nitropirazo[1,5-a]pirimidin-7-amina (**1E**) (130 g, 87 %) como un sólido amarillo. LCMS: 248.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: Síntesis de 7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-5-amina (Intermedio 2E)



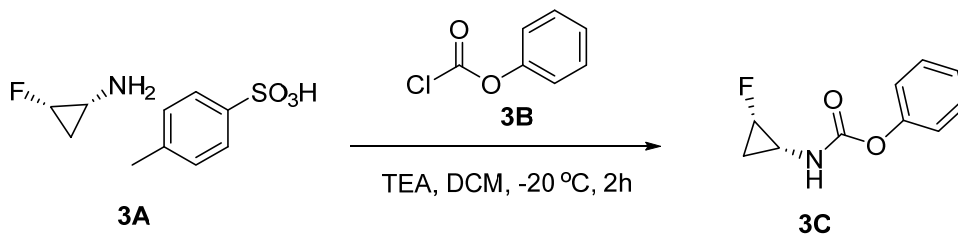
[00198] Paso 1: A una solución de **2A** (100.0 g, 0.769 mol) en AcOH (800 ml) se le añadió gota a gota HNO_3/AcOH (200 ml, v/v = 1/1). La mezcla se agitó a 10 °C durante 90 min y luego se vertió en hielo-agua (4 l). El sólido se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua para dar **2B** (125 g, 93 %), que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

[00199] Paso 2: A una solución de **2B** (125.0 g, 0.714 mol) en DMF (800 ml) a 25 °C se le añadió 2-bromoetanol (220.0 g, 1,785 mol) y DIPEA (454.0 g, 3.570 mol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. La solución de reacción se diluyó con agua (8 l), se extrajo con EtOAc (4 l), se secó sobre Na_2SO_4 . El producto bruto se purificó por cromatografía en columna para dar **2C** (116 g, 73 %) como un aceite amarillo.

[00200] Paso 3: A una solución de **2C** (116 g, 0.530 mol) en DMF (600 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (460.0 g, 1.589 mol), luego la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua con hielo (5 l) y se extrajo con EtOAc (3 l). El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar **2D** (85 g, 85 %) como un sólido de color amarillo claro.

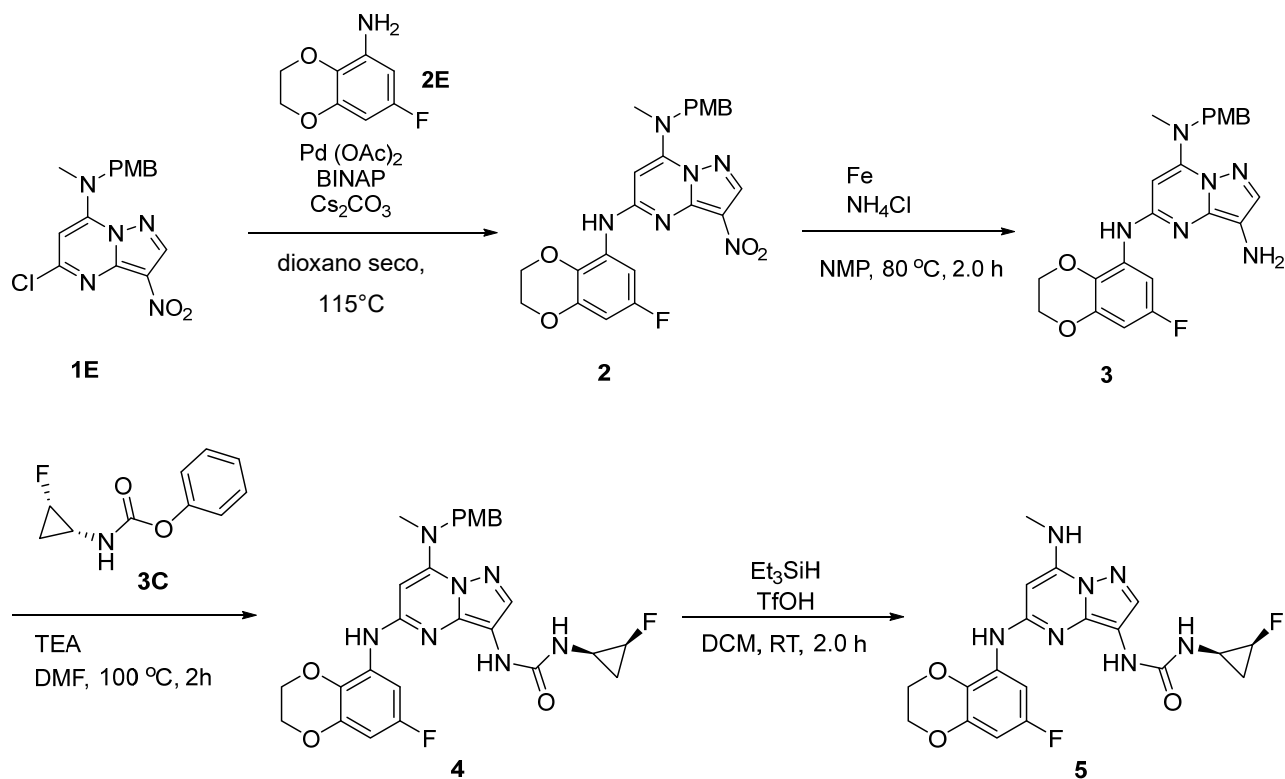
[00201] Paso 4: A una solución de **2D** (70.0 g, 0.352 mol) en EtOAc (500 ml) a 25 °C se añadió Pd/C (7.0 g). La mezcla resultante se agitó a t.a. bajo atmósfera de H_2 durante 14 h. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc. Se recogió la fase orgánica y se eliminó el solvente a presión reducida para producir 7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-amina (**2E**) (45 g, 75 %) como un aceite marrón.

Ejemplo 3: Síntesis de fenil ((1R,2S)-2-fluorociclopropil)carbamato (Intermedio 3C)



[00202] A una solución del compuesto **3A** (100 g, 405 mmol) en DCM (1000 ml) a -20 °C se le añadió TEA (122 g, 1.22 mol). Se añadió el compuesto **3B** (70 g, 445 mmol) a la mezcla a -20 °C durante 30 min. La mezcla se agitó a -20°C durante 2.0 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir ((1R,2S)-2-fluorociclopropil)carbamato de fenilo (**3C**) (70 g, 91 %) como un sólido marrón. LCMS: 196.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: Síntesis de 1-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea (5)(5)



[00203] Paso 1: A una solución de **1E** (100 g, 288 mmol) y **2E** (57 g, 345 mmol) en 1,4-dioxano seco (3000 ml) en atmósfera de N₂ se le añadió Cs₂CO₃ (141 g, 432 mmol), Pd(OAc)₂ (5,2 g, 23.3 mmol) y BINAP (28,6 g, 46.6 mmol). Después de agitar a 115 °C durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a ta. y diluido con hexano (3000 mL). El sólido se recogió por filtración y se lavó con 2 x 1500 ml (50 % de hexano en DCM). El sólido se suspendió en 5000 ml de agua y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto **2** (90 g, 65 %) como un sólido marrón.

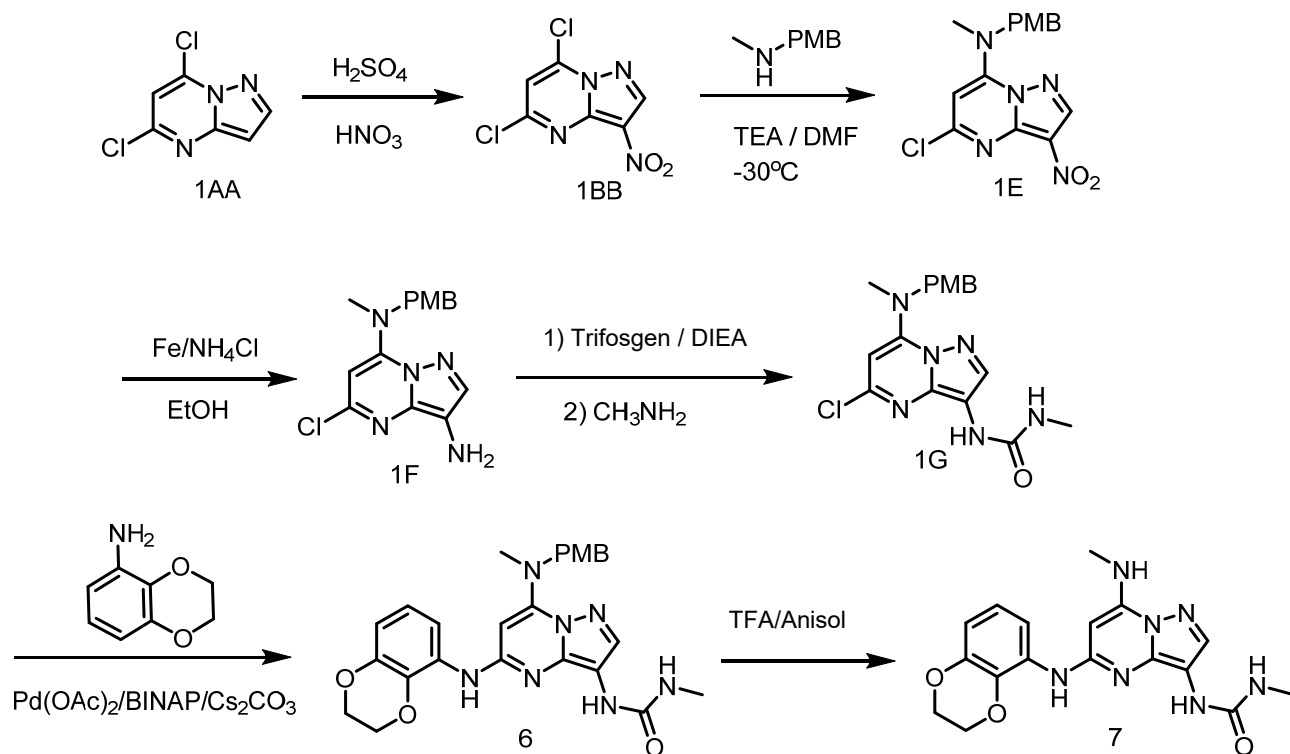
[00204] Paso 2: A una solución del compuesto **2** (70 g, 145 mmol) en NMP (2000 mL) se le añadió NH₄Cl saturado (ac., 1000 mL) y Fe (92.8 g, 1.45 mol). Después de agitar a 80 °C durante 5.0 horas, la mezcla de reacción se enfrió a ta. y filtrado. El filtrado se vertió en agua (20 l) y el sólido se recogió por filtración. El sólido se disolvió con DCM (~1500 mL) y se

pasó rápidamente a través de una columna corta de gel de sílice, la columna se lavó con otros 3000 mL de DCM/MeOH = 30/1. Las fases orgánicas se concentraron al vacío. El residuo se trituró con EtOH/MeCN (2000 ml, 5/1, v/v). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto **3** (46 g, 71 %) como un sólido marrón.

[00205] Paso 3: A una solución del compuesto **3** (86 g, 0.19 mol, 1.0 eq.) en DMF (800 ml) se le añadió **3C** (44.7 g, 0.23 mol, 1.3 eq.) y TEA (38.6 g, 0.38 mol, 2 eq.). Después de agitar a 80 °C durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (8000 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío. El residuo se trituró con EtOH/MeCN (1200 ml, 5/1, v/v). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto **4** (75 g, 71 %) como un sólido marrón.

[00206] Paso 4: A una solución del compuesto **4** (118 g, 0.21 mol, 1.0 eq.) en DCM (1200 ml) se añadió trietilsilano (37.3 g, 0.32 mol, 1.5 eq.). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió TFA (240 ml) a la mezcla y la solución de reacción se agitó a ta. durante 0.5 horas. Se añadió TfOH (60 ml) y la solución de reacción se agitó a ta. durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado (30 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío. El sólido se trituró con EtOH (500 ml) y se recogió por filtración. El sólido se trituró con EtOAc (2 x 500 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para producir 1-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea (**5**) (80 g, 86%) como un sólido amarillo. LCMS: 432.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: Síntesis de 1-(5-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) -3-metilurea (7**)**



[00207] Paso 1: A ácido sulfúrico (9 mL, concentrado) en un matraz de 100 mL a -10°C se le añadió ácido nítrico (4.5 mL, 70%) gota a gota durante 2 min. Se añadió en porciones 5,7-dicloropirazolo[1,5-a]pirimidina sólida (**1AA**) (1.0 g). La mezcla resultante se agitó continuamente a 0°C durante 6 horas. LC/MS mostró que no quedaba material de partida. A la reacción se le añadieron 80 mL de hielo-agua y se agitó a 0°C durante 20 min. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 60 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 5,7-dicloro-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina (**1BB**) (1.15 g) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional.

[00208] Paso 2: Se disolvió 5,7-dicloro-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina (**1BB**) (1.2 g, 1.0 eq) y TEA (0.624 g, 1.2 eq) en DMF (12 ml). La solución se enfrió a -30°C (hexano/hielo seco), luego se añadió gota a gota una solución de 1-(4-metoxifenil)-N-metilmetanamina (0.682 g, 0.98 eq) en DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a -20°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (200 ml) y se agitó durante 5 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó al vacío para producir 5-cloro-N-(4-metoxibencil)-N-metil-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina-7-amina (**1E**) (1.68 g, 94 %) que se usó sin más purificación.

[00209] Paso 3: Se suspendió 5-cloro-N-(4-metoxibencil)-N-metil-3-nitropirazol[1,5-a]pirimidin-7-amina (**1E**) (1.68 g, 1.0 eq) en EtOH (100 ml). A la solución se añadió polvo de hierro (4.0 g, 15 equiv.) y NH₄Cl acuoso saturado (30 ml). La mezcla resultante se calentó a

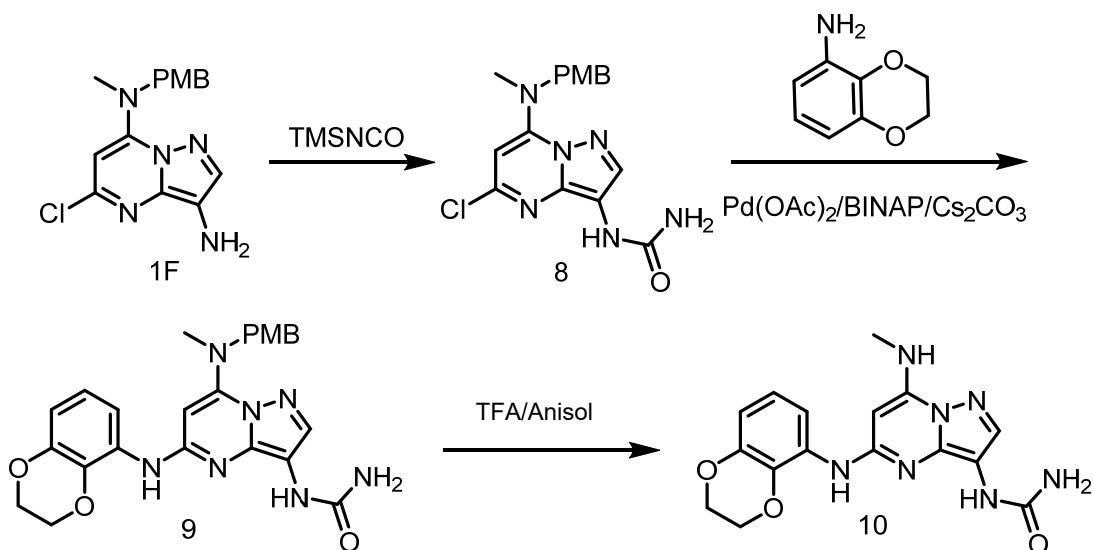
90°C durante 35 min. El exceso de hierro se eliminó por filtración a través de almohadilla de celita. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (70 ml) y se lavó con NaHCO₃ (sat.) y salmuera. La mezcla bruta se purificó en columna de gel de sílice para producir un aceite amarillo 5-cloro-N7-(4-metoxibencil)-N7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3,7-diamina (**1F**) (1.4 g, 91%) y solidificó durante la noche.

[00210] Paso 4: Se disolvió 5-cloro-N7-(4-metoxibencil)-N7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3,7-diamina (**1F**) (120 mg, 1.0 eq) en THF seco (8 ml) y se enfrió a 0°C bajo N₂. A la solución se añadió trifosgeno (37 mg, 0.33 eq) y DIEA (54 mg, 1.1 eq). La mezcla resultante se agitó a TA durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió sobre un baño de hielo y agua y se añadió CH₃NH₂ (2 M en THF, 0.6 ml, 3.0 eq) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con NaHCO₃ (sat.) y salmuera. El producto bruto se purificó en ISCO para producir 1-(5-cloro-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea (**1G**) (114 mg, 80%).

[00211] Paso 5: 1-(5-cloro-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea (**1G**) (100 mg, 1.0 eq), 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina-5-amina (61 mg, 1.5 eq), Pd(OAc)₂ (15 mg, 0.25 eq), BINAP (67 mg, 0.4 eq) y Cs₂CO₃ (156 mg, 1.8 eq) se combinaron en dioxano seco (8 ml). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 minutos, luego la reacción se calentó a 115 °C en un tubo sellado durante 8 horas. La reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua y salmuera. El crudo se purificó en una columna de gel de sílice ISCO para producir 1-(5-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea (**6**) (45 mg).

[00212] Paso 6: A una solución de 1-(5-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea (**6**) (45 mg) en DCM (2 ml), se añadieron anisol (0.1 ml) y TFA (0.5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con NaHCO₃ (sat.) y salmuera. La mezcla bruta se purificó en una columna de gel de sílice ISCO para producir 1-(5-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea (**7**) (22 mg, 64 %) como un sólido beige. LCMS: 370.4 (M+H)⁺.

Ejemplo 6: Síntesis de 1-(5-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-urea (10)

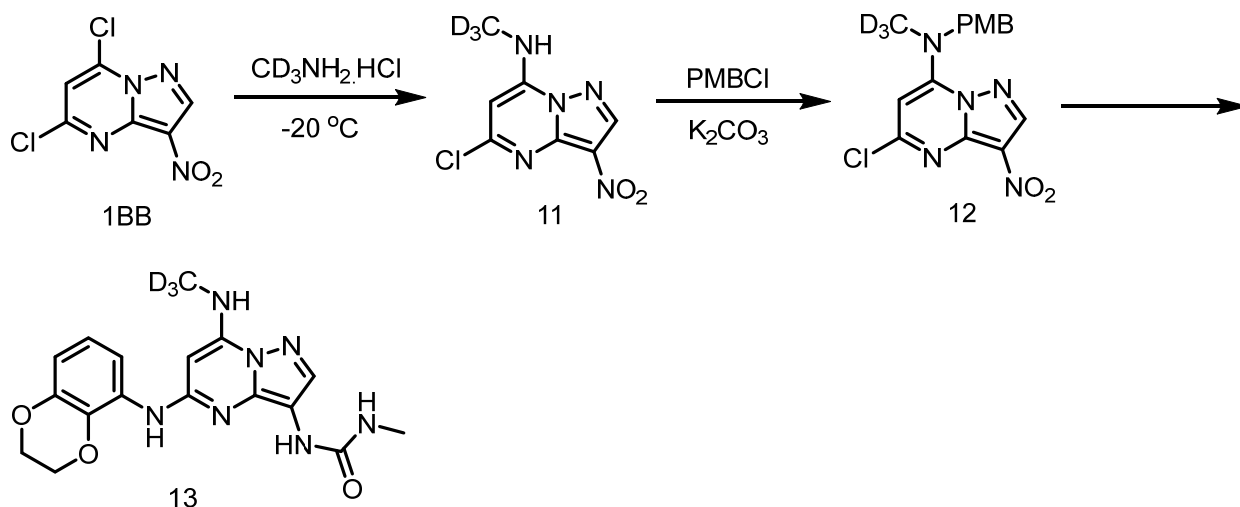


[00213] Paso 1: A una solución de 5-cloro-N7-(4-metoxibencil)-N7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3,7-diamina (**1F**) (150 mg, 1.0 eq) en THF seco (2 mL) se añadió TMSNCO (82 mg, 1.5 eq). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en MeOH (5 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se precipitó un sólido y se recogió por filtración para producir 1-(5-cloro-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo)urea (**8**) (120 mg, 70%) que se usó sin purificación adicional.

[00214] Paso 2: 1-(5-cloro-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea (120 mg, 1.0 eq), 2,3-dihidrobencob[1,4]dioxina-5-amina (**8**) (76 mg, 1.5 eq), Pd(OAc)₂ (12 mg, 0.15 eq), BINAP (42 mg, 0.2 eq) y Cs₂CO₃ (162 mg, 1.5 eq) se combinaron en dioxano seco (8 ml). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 5 minutos, luego la reacción se calentó a 115 °C en un tubo sellado durante 8 horas. La reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con agua y salmuera. El crudo se purificó en una columna de gel de sílice ISCO para producir 1-(5-((2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea (**9**) (39 mg, 25%).

[00215] Paso 3: A una solución de 1-(5-((2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea (**9**) (39 mg) en DCM (2 ml), se añadieron anisole (0.1 ml) y TFA (0.5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con NaHCO₃ (sat.) y salmuera. La mezcla bruta se purificó en una columna de gel de sílice ISCO para producir 1-(5-((2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea (**10**) (20 mg, 69 %) como un sólido beige. LCMS: 356.5 (M+H)⁺.

Ejemplo 7: Síntesis de 1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((metil-d3)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea (13)

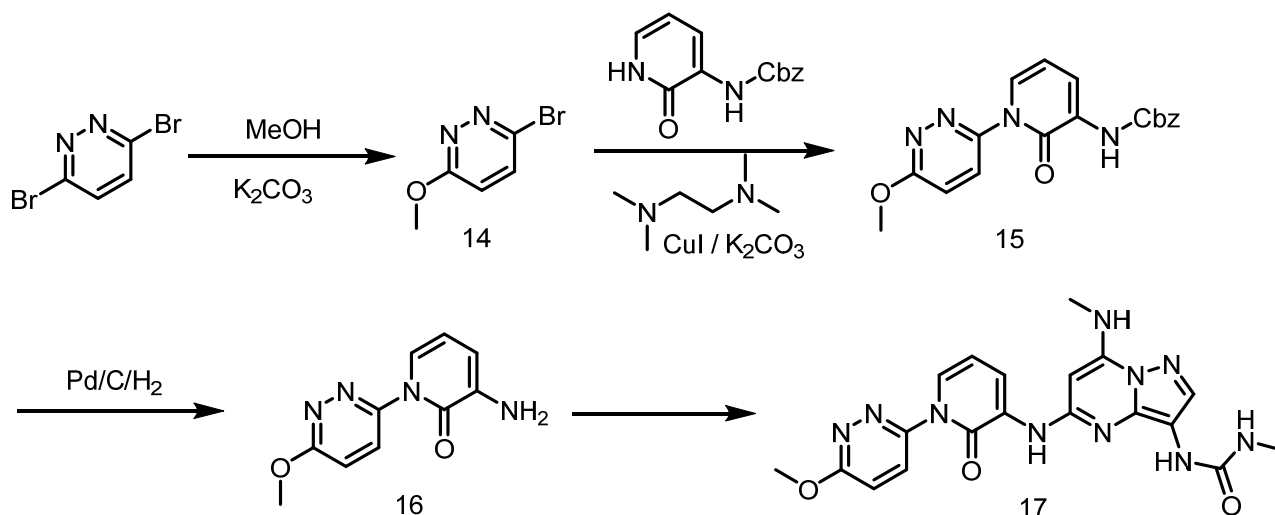


[00216] Paso 1: Se disolvió 5,7-dicloro-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidina (**1BB**) (500 mg, 1.0 eq) y TEA (0.26 g, 1.2 eq) en DMF (8 ml). La solución se enfrió a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (hielo seco con hexano), luego se añadió $\text{CD}_3\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$ (148 mg, 0.98 eq). La mezcla resultante se agitó a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (80 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para producir 5-cloro-N-(metil-d3)-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (**11**) (400 mg) como una sustancia amarilla sólido que se utilizó sin purificación.

[00217] Paso 2: A una solución de 5-cloro-N-(metil-d3)-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (**11**) (400 mg, 1.0 eq) en DMF (15 ml) se le añadió K_2CO_3 (760 mg, 3.0 eq) y PMBCl (410 mg, 1.5 eq). La mezcla resultante se agitó a RT durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (3 x 60 ml) y salmuera. La mezcla bruta se purificó en una columna de gel de sílice para producir 5-cloro-N-(4-metoxibencil)-N-(metil-d3)-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (**12**) (410 mg, 67%).

[00218] 1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((metil-d3)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea (**13**) a partir de 5-cloro-N-(4-metoxibencil)-N-(metil-d3)-3-nitropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina (**12**) siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pasos 3-6. LCMS: 373.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 8: Síntesis de 1-(5-((1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea (17)



[00219] Paso 1: A una suspensión de 3,6-dibromopiridazina (1,0 g, 1,0 eq) en MeOH (50 ml) se le añadió K_2CO_3 (1.2 g, 2.0 eq). La mezcla resultante se calentó a 90°C en un tubo sellado durante 15 horas. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera para dar 3-bromo-6-metoxipiridazina (**14**) (725 mg, 92 %) que se usó sin más purificación.

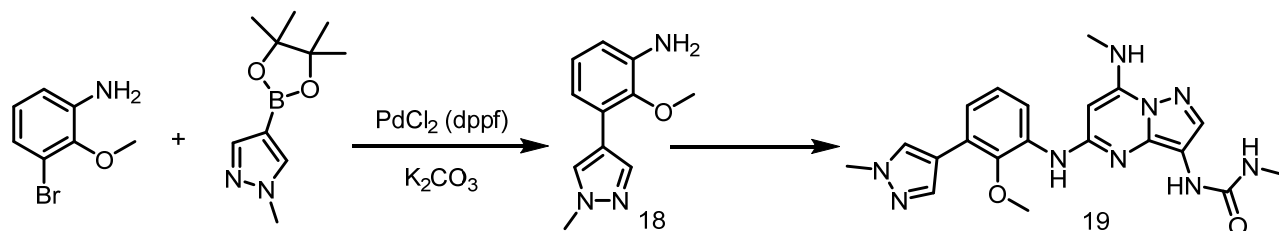
[00220] Paso 2: (2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamato de bencilo (900 mg, 1.0 eq), 3-bromo-6-metoxipiridazina (**14**) (700 mg, 1.0 eq), N1,N1,N2,N2 -tetrametiletano-1,2-diamina (0.13 g, 0.3 eq), CuI (71 mg, 0.1 eq) y K_2CO_3 (1.1 g, 2.0 eq) se combinaron en dioxano seco (25 ml). La mezcla se burbujeó con gas N_2 durante 5 min. La mezcla resultante se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 14 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar (1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamato de bencilo (**15**) (362 mg, 27 %) .

[00221] Paso 3: Se disolvió (1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamato de bencilo (**15**) (360 mg) en MeOH (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). A la solución se añadió Pd/C (10 %, 72 mg). La mezcla se hidrogenó en H_2 (50 psi) durante 5 horas. El catalizador se eliminó por filtración. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar un sólido de color beige. El sólido se suspendió en acetato de etilo (5 ml) y se calentó a reflujo durante 5 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, precipitó un sólido blanco. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 3-amino-1-(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona (**16**) (149 mg, 67%).

[00222] 1-(5-((1-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidina -3-il)-3-metilurea (**17**) se preparó a partir de 3-amino-1-

(6-metoxipiridazin-3-il)piridin-2(1H)-ona (**16**) siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pasos 4-6. LCMS: 437.5 (M+H)⁺.

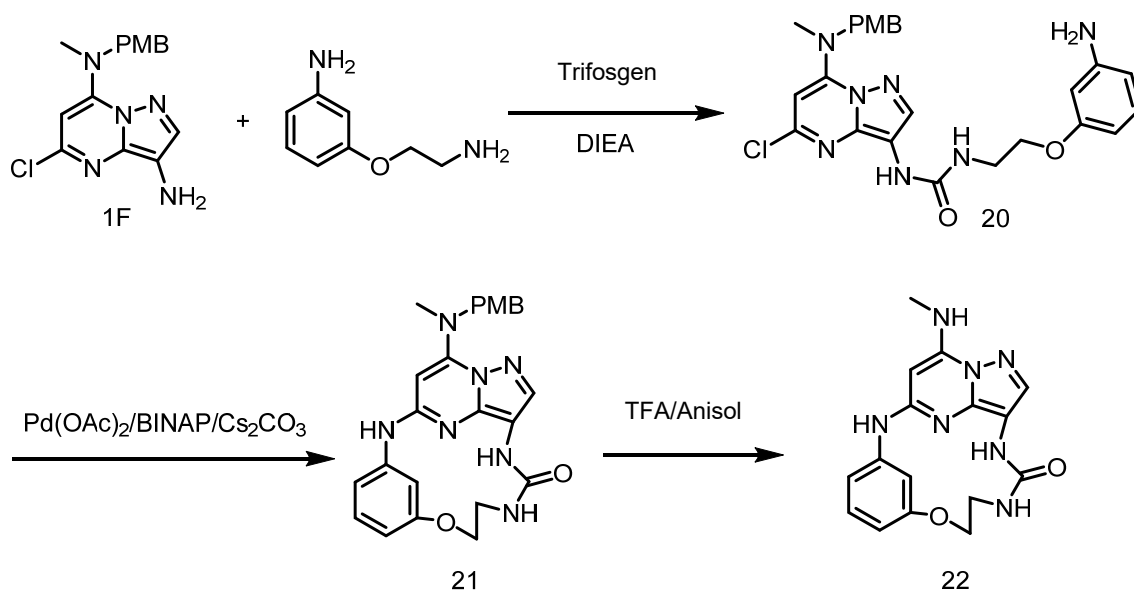
Ejemplo 9: Síntesis de 1-(5-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) -3-metilurea (19**)**



[00223] Paso 1: 3-bromo-2-metoxianilina (1.0 g, 1.0 eq), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol(1.23 g, 1.2 eq) y PdCl₂(dppf) (0.38 g, 0.1 eq) y K₂CO₃ (1.3 g, 2 eq) se combinaron en dioxano (30 mL) y agua (10 mL). La mezcla se desgasificó con gas N₂ burbujeante durante 5 minutos. La mezcla resultante se calentó a 90°C bajo N₂ durante 14 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera. La mezcla bruta se purificó en una columna de gel de sílice para proporcionar 2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (**18**) (0.64 g, 63%) como un sólido marrón.

[00224] 1-(5-((2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il) -3-metilurea (**19**) se preparó a partir de 2-metoxi-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina (**18**) siguiendo los procedimientos sintéticos descritos en el Ejemplo 1, pasos 4-6. LCMS: 422.5 (M+H)⁺.

Ejemplo 10: Síntesis de (1³E,1⁴E)-1⁷-(metilamino)-4-oxa-2,7,9-triaza-1(5,3)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3(1,3)- bencenaciclonoanafano-8-ona (22**)**

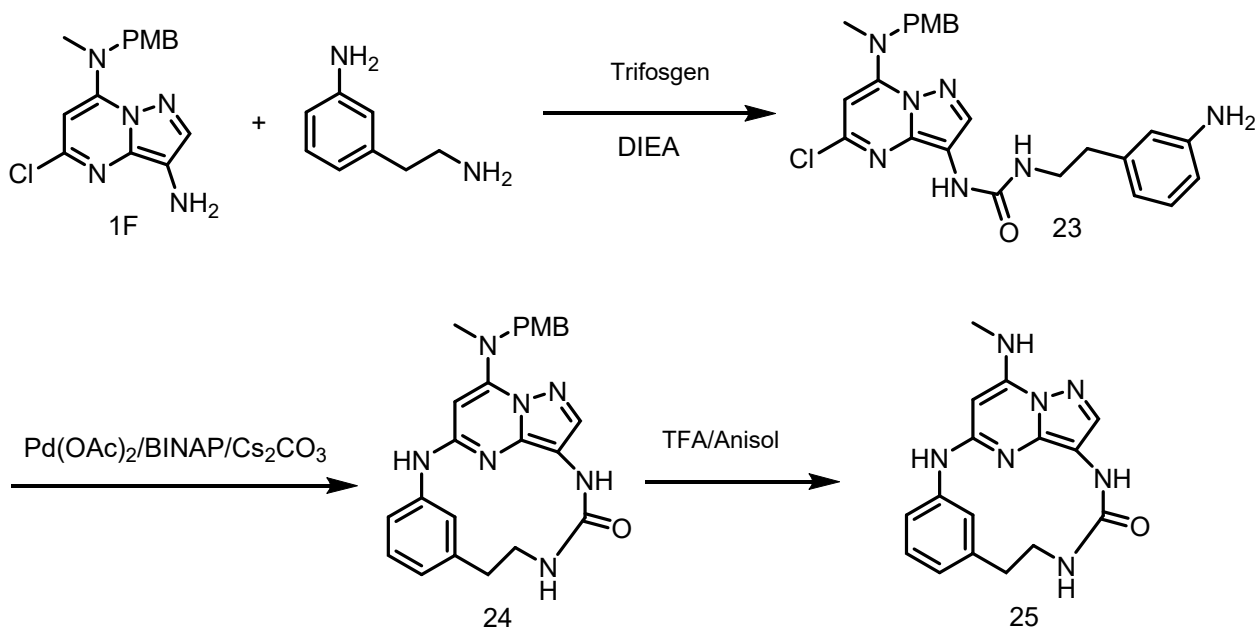


[00225] Se disolvió 5-cloro-N7-(4-metoxibencil)-N7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3,7-diamina (**1F**) (250 mg, 1.0 eq) en THF seco (15 ml) y se enfrió a 0°C bajo N₂. A la solución se añadió trifosgeno (77 mg, 0.33 eq) y DIEA (112 mg, 1.1 eq). La mezcla se agitó a TA durante 15 min y luego se enfrió sobre un baño de agua con hielo. Se añadió 3-(2-aminoetoxi)anilina (132 mg, 1,1 eq) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (60 ml), se lavó con NaHCO₃ (sat.) y salmuera. El crudo se purificó en ISCO para lograr 1-(2-(3-aminofenoxi)etil)-3-(5-cloro-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea (**20**) (258 mg, 66%).

[00226] 1-(2-(3-aminofenoxi)etil)-3-(5-cloro-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea (**20**) (200 mg, 1.0 eq), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0.2 eq), BINAP (110 mg, 0.4 eq) y Cs₂CO₃ (215 mg, 1,5 eq) se combinaron en dioxano seco (25 mL). La mezcla se burbujeó con gas N₂ durante 5 minutos. La mezcla resultante se calentó a 115°C en un tubo sellado durante 8 horas. La reacción se diluyó con acetato de DCM (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Los sólidos insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido marrón. El sólido se suspendió en DCM (20 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 10 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, el sólido restante se recogió por filtración, se lavó con DCM (2 x 5 ml) y se secó al vacío para proporcionar (1E,1E)-1-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-oxa-2,7,9-triaza-1(5,3)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3(1,3)-benzenaciclonoanfan-8-ona (**21**) (75 mg, 40 %) como un sólido amarillo.

[00227] (1E,1E)-1-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-oxa-2,7,9-triaza-1(5,3)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3(1,3)-bencenociclonoanfan-8-ona (**21**) (75 mg) se suspendió en DCM (4 ml), se añadió anisol (0.2 ml) y TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite marrón. El aceite marrón se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con NaHCO₃ (sat.) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar un sólido que se lavó con DCM (2 x 5mL) para dar (1³E,1⁴E)-1⁷-(metilamino)-4-oxa-2,7,9-triaza-1(5,3)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3(1,3)-benzenaciclonoanfan-8-ona (**22**) (38 mg, 69%). LCMS: 340.3 (M+H)⁺.

Ejemplo 11: Síntesis de (1³E,1⁴E)-1⁷-(metilamino)-2,6,8-triaza-1(5,3)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3(1,3)-bencenociclooctafano-7-ona (25**)**



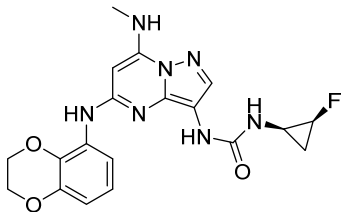
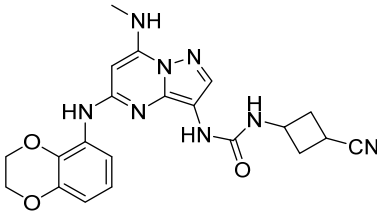
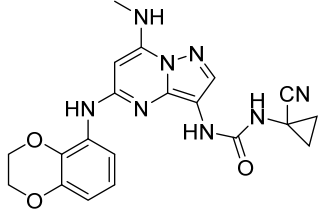
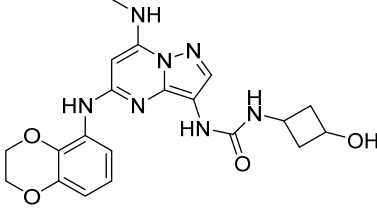
[00228] Se disolvió 5-cloro-N7-(4-metoxibencil)-N7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3,7-diamina (**1F**) (180 mg, 1.0 eq) en THF seco (12 ml) y se enfrió a 0°C bajo N₂. A la solución se añadió trifosgeno (55 mg, 0.33 eq) y DIEA (80 mg, 1.1 eq). La mezcla resultante se agitó a TA durante 15 min y luego se enfrió sobre un baño de agua con hielo una vez más. Se añadió 3-(2-aminoetil)anilina (85 mg, 1.1 eq) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla resultante se agitó a TA durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml), se lavó con NaHCO₃ (sat.) y salmuera. El crudo se purificó en ISCO para lograr 1-(3-aminofenetil)-3-(5-cloro-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea (**23**) (165 mg, 61%).

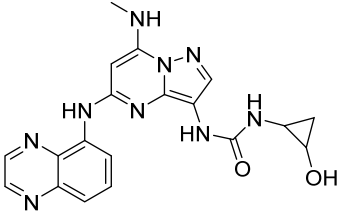
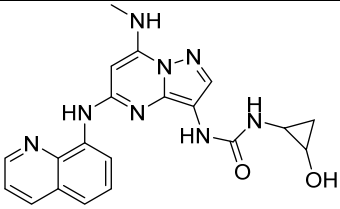
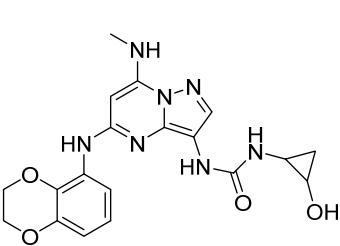
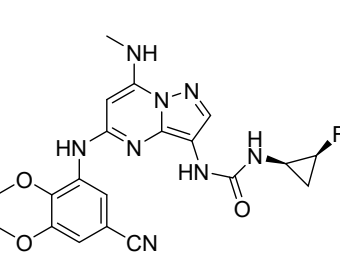
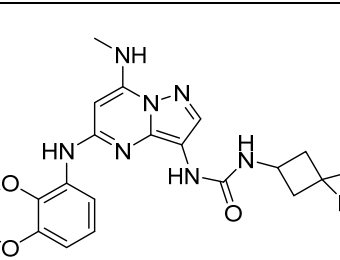
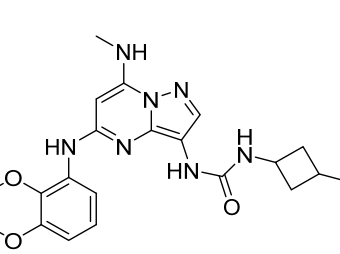
[00229] 1-(3-aminofenetil)-3-(5-cloro-7-((4-metoxibencil)(metil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea (**23**) (160 mg, 1.0eq), Pd(OAc)₂ (15 mg, 0.2 eq), BINAP (83 mg, 0.4 eq) y Cs₂CO₃ (165 mg, 1.5 eq) se combinaron en dioxano seco (25 mL). La mezcla se burbujeó con gas N₂ durante 5 minutos. La mezcla resultante se calentó a 115°C en un tubo sellado durante 8 horas. La reacción se diluyó con acetato de DCM (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Los sólidos insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido marrón. El sólido se suspendió en DCM (20 ml) y la suspensión se calentó a reflujo durante 10 min. Tras enfriamiento a temperatura ambiente, el sólido restante se recogió por filtración, se lavó con DCM (2 x 5 ml) y se secó al vacío para proporcionar (1E,1E)-1-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2,6,8-triaza-1(5,3)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3(1,3)-benzenaciclonoanfan-7-ona (**24**) (56 mg, 38 %) como un sólido amarillo.

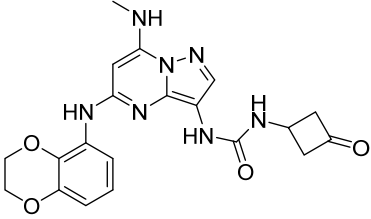
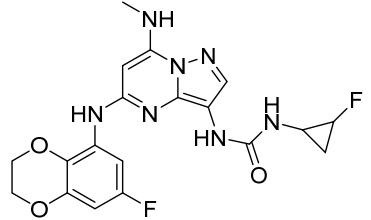
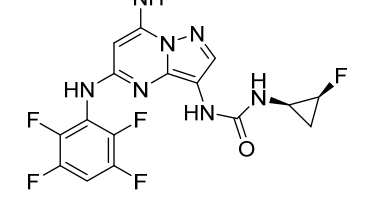
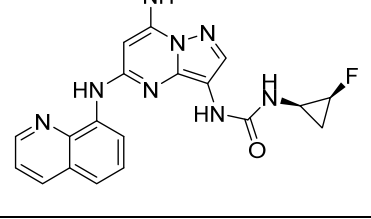
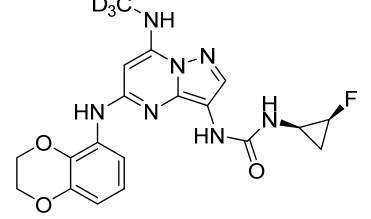
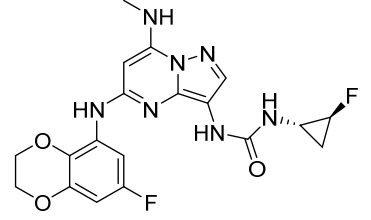
[00230] (1E,1E)-1-((4-metoxibencil)(metil)amino)-2,6,8-triaza-1(5,3)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3(1,3)-benzenociclonoanfan-7-ona (**24**) (56 mg) se suspendió en DCM (4 ml),

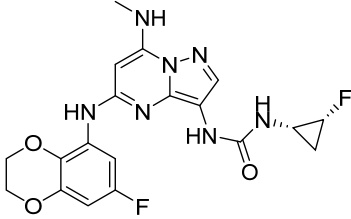
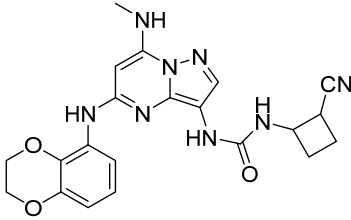
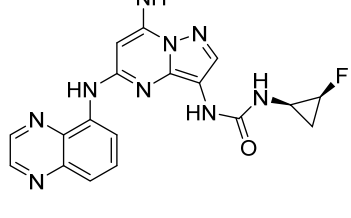
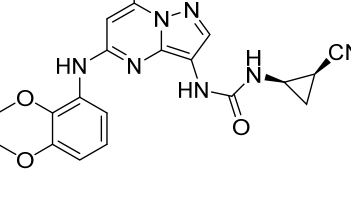
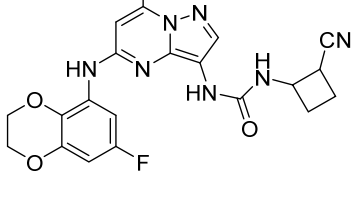
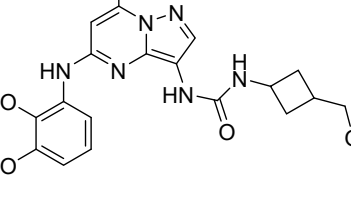
se añadió anisol (0.2 ml) y TFA (1 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se concentró para proporcionar un aceite marrón. El aceite marrón se disolvió en DCM (100 ml), se lavó con NaHCO₃ (sat.) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para lograr un sólido que se lavó con DCM (2 x 5 mL) para dar (1³E,1⁴E)-1⁷-(metilamino)-2, 6, 8-oxa-2,7,8-triaza-1(5,3)-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3(1,3)-benzenacicioctafan-7-ona (**25**) (30 mg, 73%). LCMS: 324.6 (M+H)⁺.

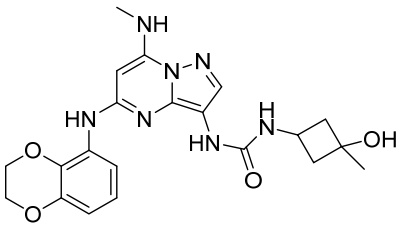
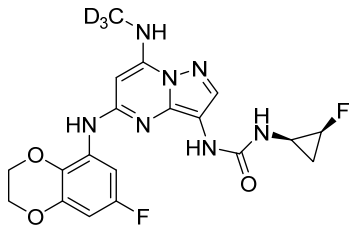
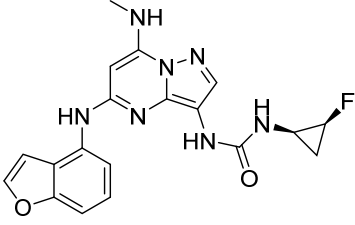
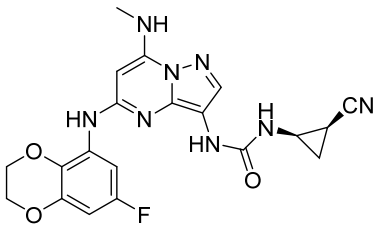
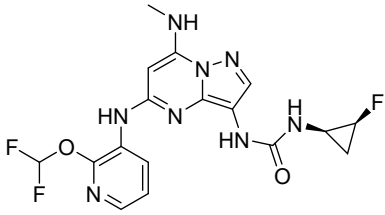
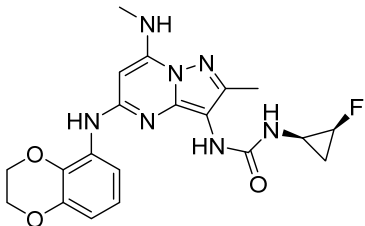
[00231] Los compuestos **26-187** se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

Compuesto:	Estructura	Nombre	MS [M+H] ⁺
26		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	414.2
27		1-(3-cianociclobutil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	435.2
28		1-(1-cianociclopropil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	421.1
29		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(3-hidroxiciclobutil)urea	426.2

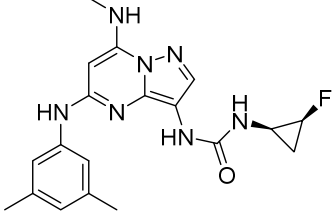
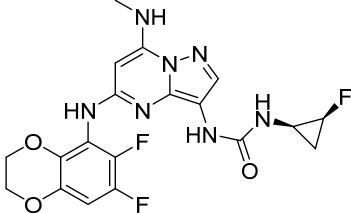
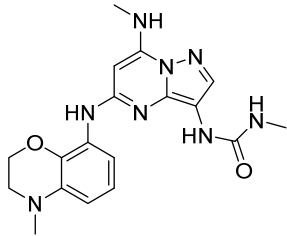
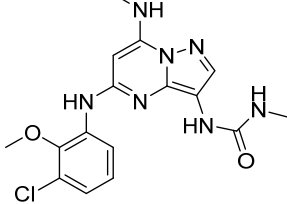
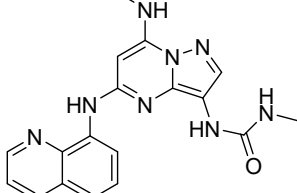
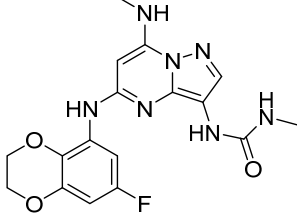
30		1-(2-hidroxiciclopropil)-3-(7-(metilamino)-5-(quinoxalin-5-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	406.2
31		1-(2-hidroxiciclopropil)-3-(7-(metilamino)-5-(quinolin-5-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	405.2
32		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(2-hidroxiciclopropil)urea	412.2
33		1-(5-((7-ciano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	439.5
34		1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	446.1
35		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(3-fluorociclobutil)urea	428.1

36		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(3-oxociclobutil)urea	424.2
37		1-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(2-fluorociclopropil)urea	433.1
38		1-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-3-(7-(metilamino)-5-((2,3,5,6-tetrafluorofenil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	428.2
39		1-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-3-(7-(metilamino)-5-(quinolin-8-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	407.1
40		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((metil-d3)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	417.3
41		1-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1S,2S)-2-fluorociclopropil)urea	432.3

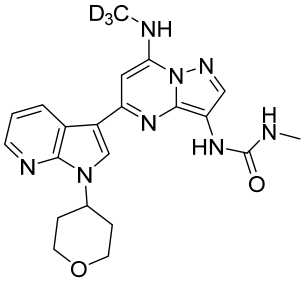
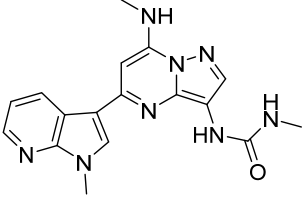
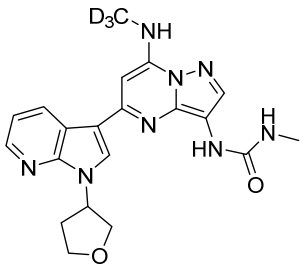
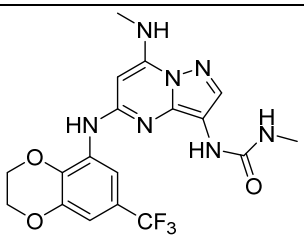
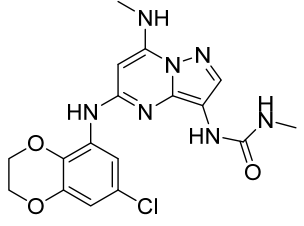
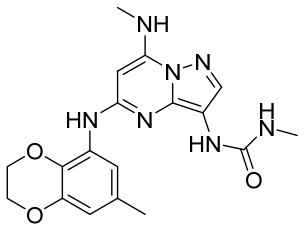
42		1-(5-((7-fluoro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1S,2R)-2-fluorociclopropil)urea	432.2
43		1-(2-cianociclobutil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	435.1
44		1-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-3-(7-(metilamino)-5-(quinxalin-5-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	408.1
45		1-((1R,2S)-2-cianociclopropil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	421.1
46		1-(2-cianociclobutil)-3-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	453.1
47		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(3-hidroximetil)ciclobutil)urea	440.1

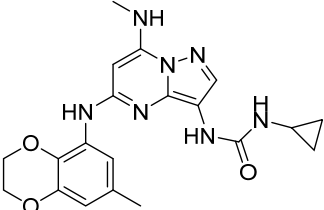
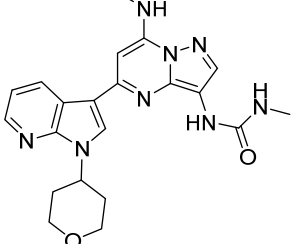
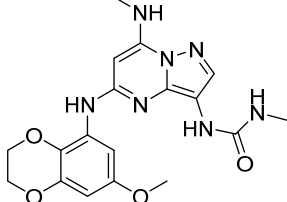
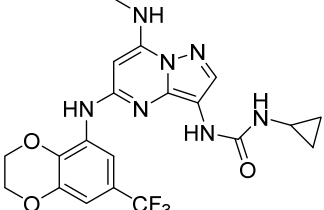
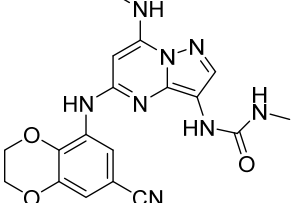
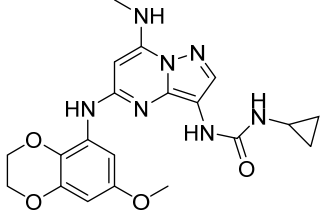
48		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)urea	440.2
49		1-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((metil-d3)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	435.3
50		1-(5-(benzofuran-4-ilamino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	396.1
51		1-((1R, 2S)-2--cianociclopropil)-3-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	439.0
52		1-(5-((2-difluorometoxi)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	423.1
53		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-2-metil-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	428.1

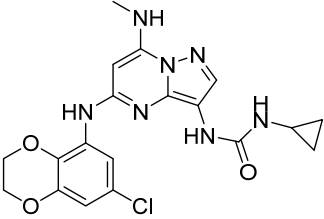
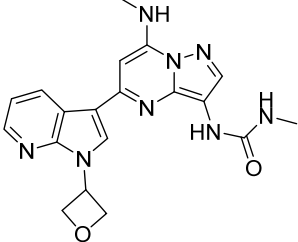
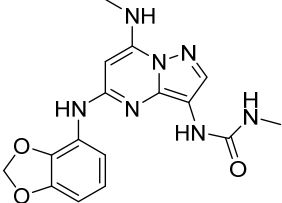
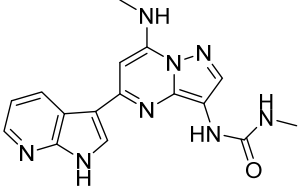
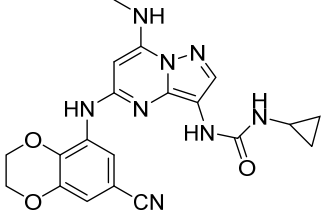
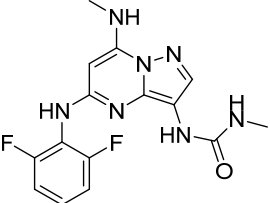
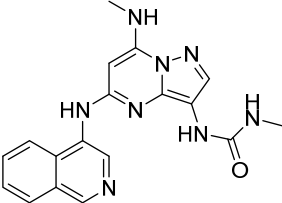
54		1-(5-((6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	432.3
55		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-6-fluoro-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	432.1
56		1-((1S,2R)-2-hidroxiciclobutil)-3-(7-(metilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol[2,3-b] piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	477.3
57		1-((1S,2R)-2-hidroxiciclobutil)-3-(5-(1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	435.3
58		1-(2-hidroxiciclopropil)-3-(5-(1-isopropil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	421.3
59		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1S,2R)-2-hidroxiciclobutil)urea	426.4

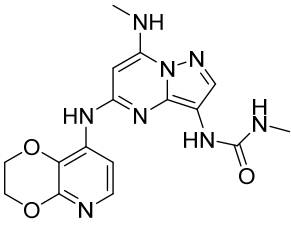
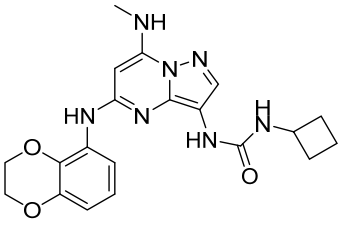
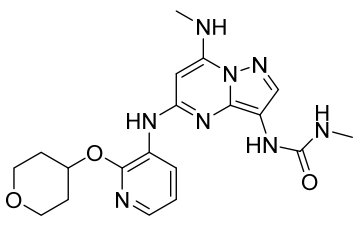
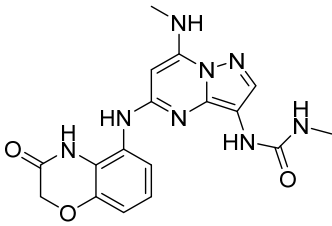
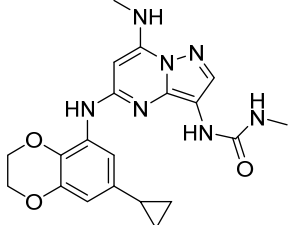
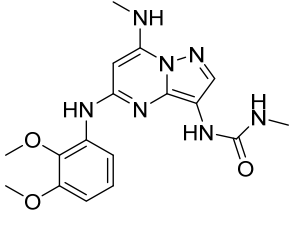
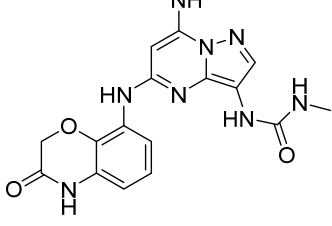
60		1-(5-((3,5-dimetilfenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	384.3
61		1-(5-((6,7-difluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	450.2
62		1-metil-3-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	383.5
63		1-(5-((3-cloro-2-metoxifenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	376.5
64		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-(quinolin-8-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	363.6
65		1-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	388.5

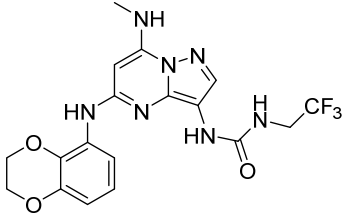
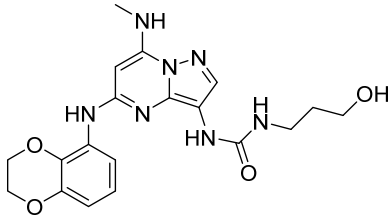
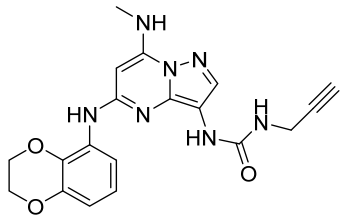
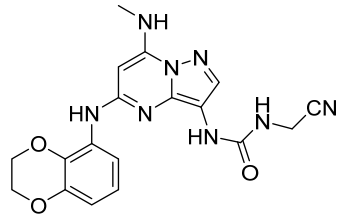
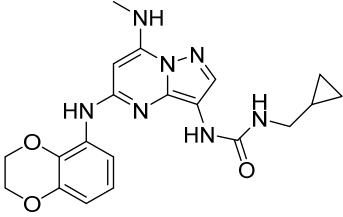
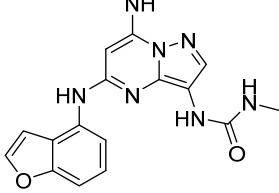
66		1-(5-((2-metoxi-6-metilfenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	356.5
67		1-(5-((2,5-dimetoxifenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	372.4
68		1-(5-((2-metoxi-5-metilfenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	356.5
69		1-ciclopropil-3-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	415.2
70		1-(5-((3,5-dimetoxifenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	372.3
71		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-((2-(oxazol-2-il)fenil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	379.5
72		1-(5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	379.1

73		1-metil-3-(7-((metil-d3)amino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	424.4
74		1-metil-3-(5-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	351.2
75		1-metil-3-(7-((metil-d3)amino)-5-(1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	410.2
76		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-((7-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	439.5
77		1-(5-((7-cloro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	404.6
78		1-metil-3-(5-((7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	384.4

79		1-ciclopropil-3-(5-((7-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	410.4
80		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	421.2
81		1-(5-((7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	400.3
82		1-ciclopropil-3-(7-(metilamino)-5-((7-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	464.5
83		1-(5-((7-ciano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	395.2
84		1-ciclopropil-3-(5-((7-metoxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	426.3

85		1-(5-((7-cloro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-ciclopropiluro	430.5
86		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	393.1
87		1-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilamino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	356.5
88		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	337.2
89		1-(5-((7-ciano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-ciclopropiluro	412.4
90		1-(5-((2,6-difluorofenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	348.4
91		1-(5-(isoquinolin-4-ilamino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	363.6

92		1-(5-((2,3-dihidro- [1,4]dioxino[2,3-b]piridin-8- il)amino)-7- (metilamino)pirazolo[1,5- a]pirimidina- 3-il)-3-metilurea	371.4
93		1-ciclobutil-3-(5-((2,3- dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5- il)amino)-7- (metilamino)pirazolo[1,5- a]pirimidin-3- il)urea	410.2
94		1-metil-3-(7-(metilamino)-5- ((2-((tetrahidro-2H-piran-4- il)oxi)piridin-3- il)amino)pirazolo[1,5- a]pirimidina -3-il)urea	413.1
95		1-metil-3-(7-(metilamino)-5- ((3-oxo-3,4-dihidro-2H- benzo[b][1,4]oxazin-5- il)amino)pirazolo[1,5- a]pirimidin-3-il)urea	383.5
96		1-(5-((7-ciclopropil-2,3- dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5- il)amino)-7- (metilamino)pirazolo[1,5- a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	410.4
97		1-(5-((2,3- dimetoxifenil)amino)-7- (metilamino)pirazolo[1,5- a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	372.3
98		1-metil-3-(7-(metilamino)-5- ((3-oxo-3,4-dihidro-2H- benzo[b][1,4]oxazin-8- il)amino)pirazolo[1,5- a]pirimidin-3-il)urea	383.5

99		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(2.2, 2-trifluoroetil)urea	438.2
100		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(3-hidroxiopropil)urea	414.2
101		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(prop-2-in-il)urea	394.1
102		1-(cianometil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	395.2
103		1-(ciclopropilmetil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	410.2
104		1-(5-(benzofuran-4-ilamino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	352.1

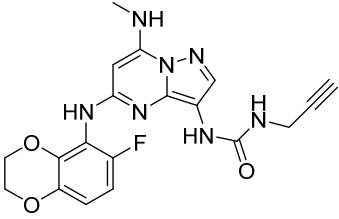
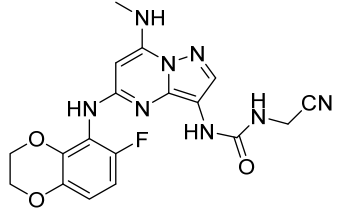
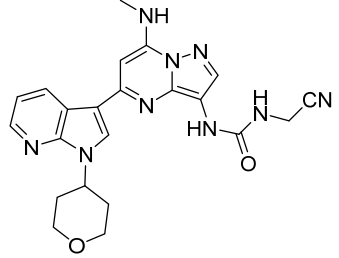
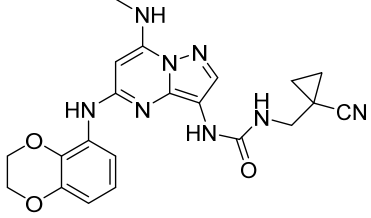
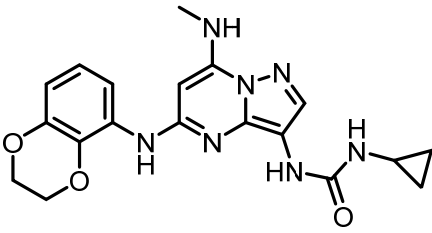
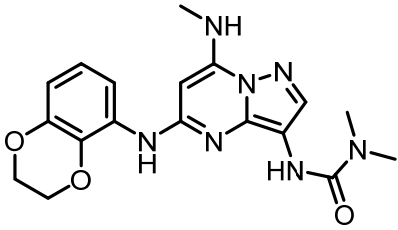
105		1-ciclobutil-3-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	428.5
106		1-(5-((7-ciano-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-ciclobutilurea	435.5
107		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	370.3
108		1-ciclopentil-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	424.5
109		1-(5-((7-etinil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	394.4
110		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-2-fluoro-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	388.2

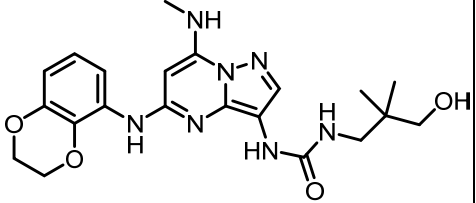
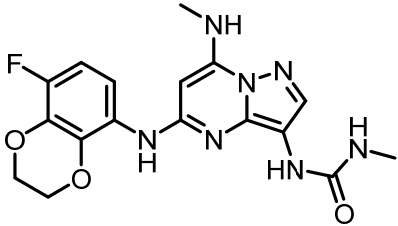
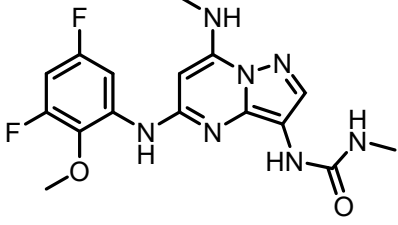
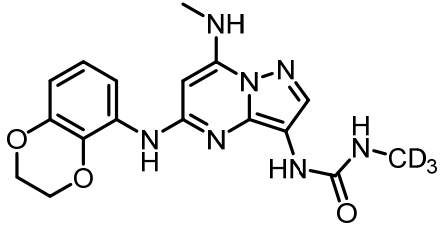
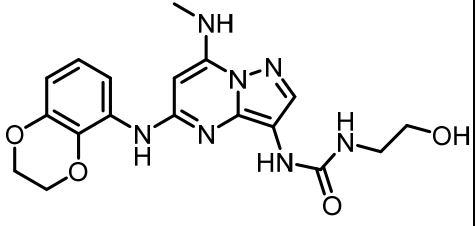
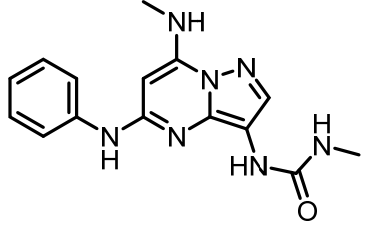
111		1-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(prop-2-in-1-il)urea	412.3
112		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(2-metoxietil)urea	414.5
113		1-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(2-metoxietil)urea	432.5
114		1-(cianometil)-3-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	413.5
115		1-(5-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	392.2
116		1-(5-((2,2-dihidrobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	384.2

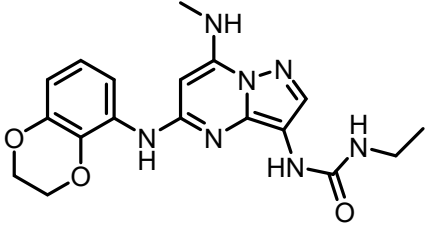
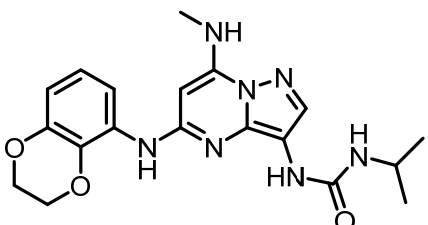
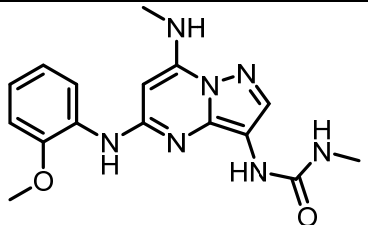
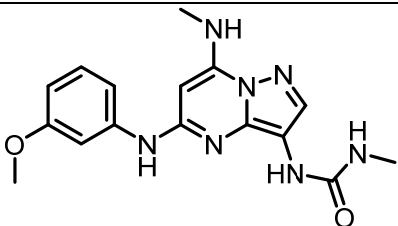
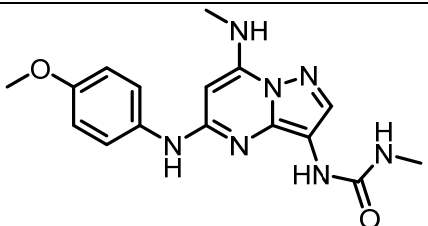
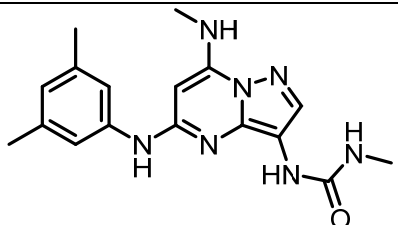
117		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(oxetan-3-il)urea	412.2
118		2-(3-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)ureido)acetamida	431.6
119		1-(1-cianoetil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	409.5
120		1-(cianoetil)-3-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	427.4
121		(S)-1-(1-cianoetil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	409.5
122		(R)-1-(1-cianoetil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	409.5

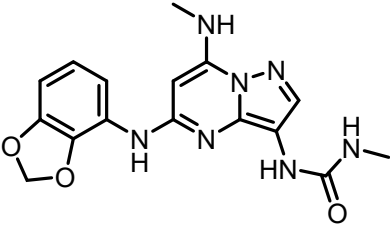
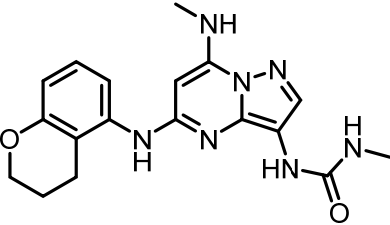
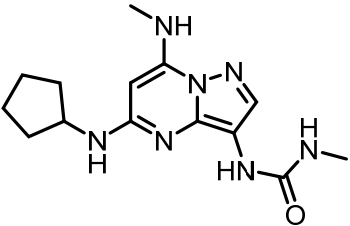
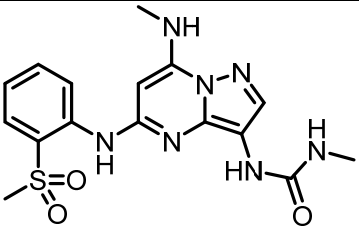
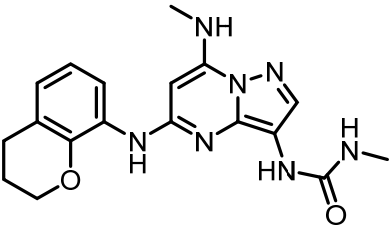
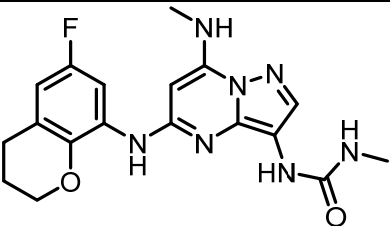
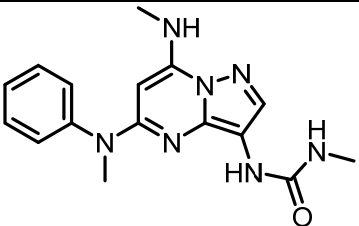
123		(S)-1-(but-3-in-2-il)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	408.5
124		1-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	374.4
125		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(1,1-dioxidotietan-3-il)urea	460.2
126		1-(1,1-dioxidotietan-3-il)-3-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	478.2
127		1-(cianometil)-3-(7-(metilamino)-5-(quinolin-8-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	388.1
128		1-(cianometil)-3- 1-(5-((3,5-dimetilfenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)metilurea	365.2

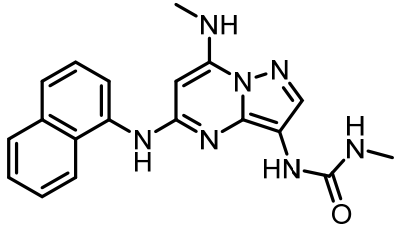
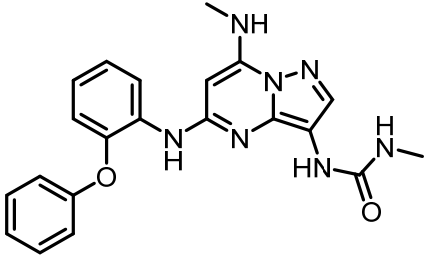
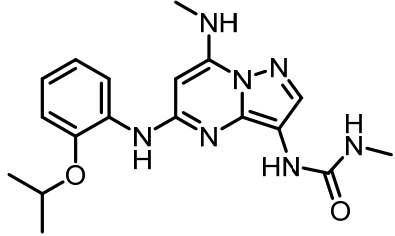
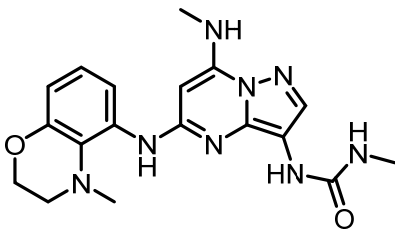
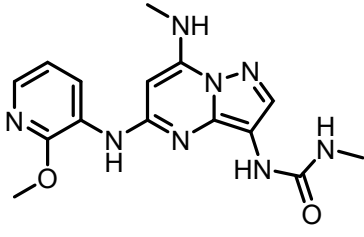
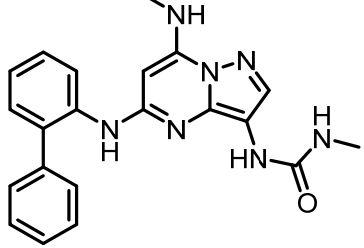
129		1-(cianometil)-3-(5-((2-metoxi-5-metilfenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	381.3
130		1-(cianometil)-3-(5-(1-isopropil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	404.1
131		1-(5-(benzofuran-4-ilamino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(cianometil)urea	377.1
132		1-(cianometil)-3-(7-(metilamino)-5-(quinoxalin-5-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	389.1
133		1-(2,2-difluoroetil)-3-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	438.2
134		1-(2,2-difluoroetil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	420.2

135		1-(5-((6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(prop-2-in-1-il)urea	412.2
136		1-(cianometil)-3-(5-((6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	413.2
137		1-(cianometil)-3-(7-(metilamino)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	446.2
138		1-(1-cianociclopropil)metil-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	435.2
139		1-ciclopropil-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	396.3
140		3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-1,1-dimetilurea	384.4

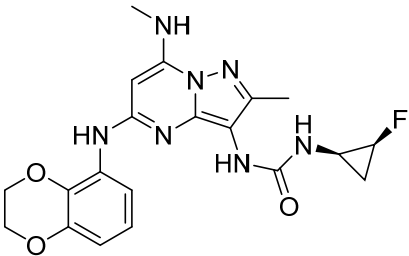
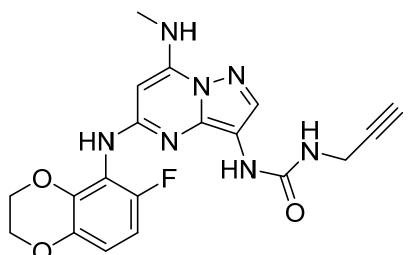
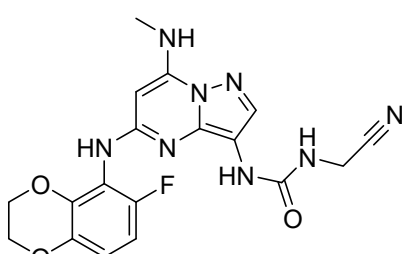
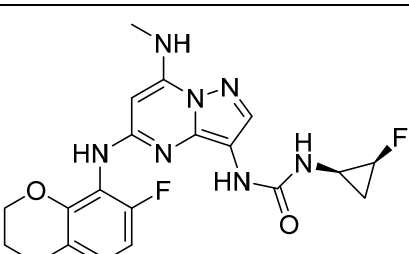
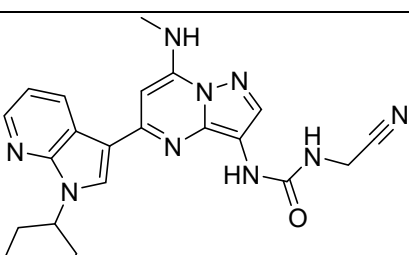
141		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)urea	442.7
142		1-(5-((8-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	388.5
143		1-(5-((3,5-difluoro-2-metoxifenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	378.6
144		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(metil-d3)urea	373.5
145		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(2-hidroxi-etil)urea	400.2
146		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-(fenilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	312.2

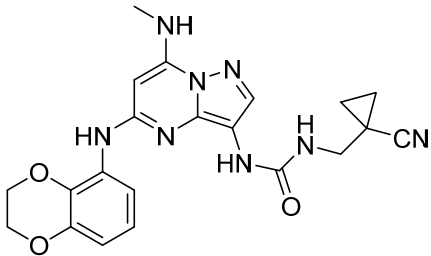
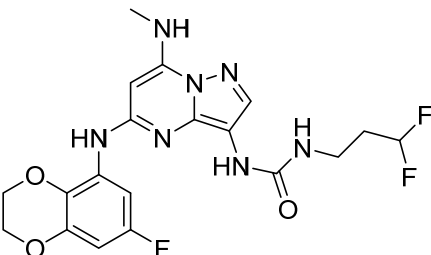
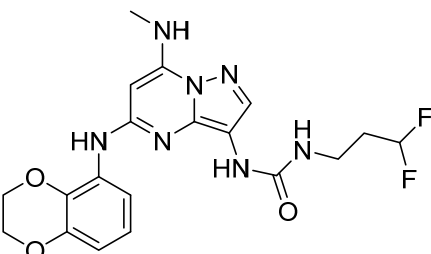
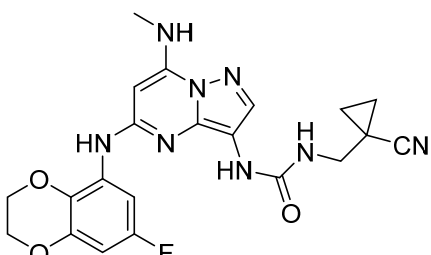
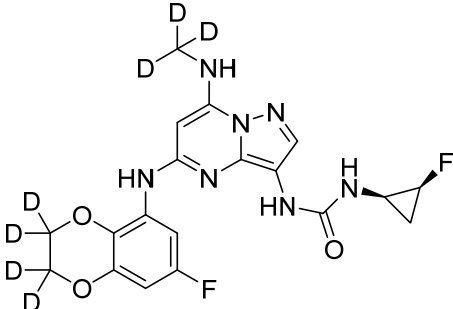
147		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-etilurea	384.4
148		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-isopropilurea	398.4
149		1-(5-((2-metoxifenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	342.4
150		1-(5-((3-metoxifenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	342.4
151		1-(5-((4-metoxifenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	342.4
152		1-(5-((3,5-dimetilfenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	340.5

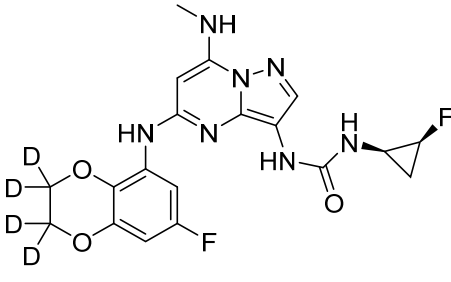
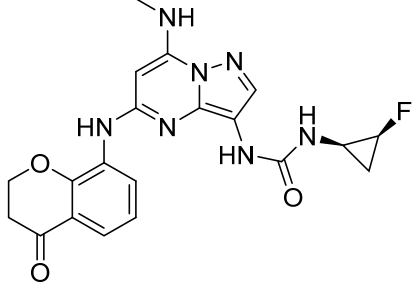
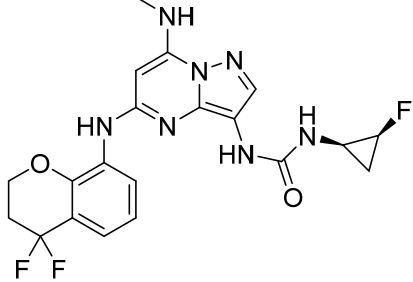
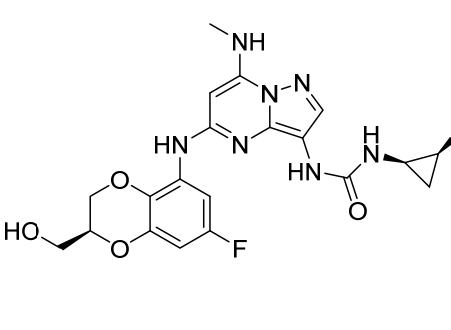
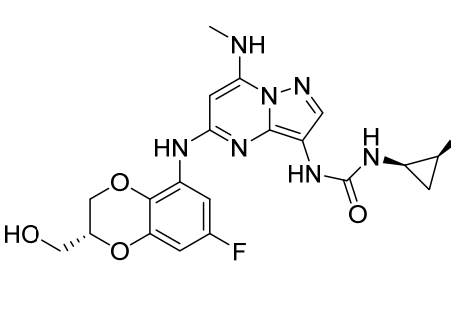
153		1-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ilamino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	356.5
154		1-(5-(croman-5-ilamino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	368.4
155		1-(5-(ciclopentilamino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	304.5
156		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-((2-(metilsulfonil)fenil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	390.5
157		1-(5-(croman-8-ilamino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	368.4
158		1-(5-((6-fluorocroman-8-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	386.4
159		1-metil-3-(5-(metil(fenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	326.6

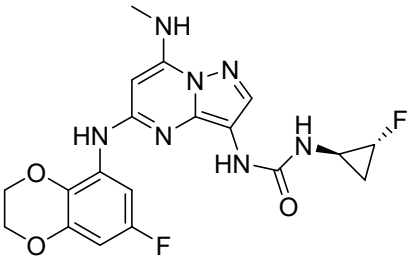
160		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-(naftalen-1-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	362.2
161		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-((2-fenoxifenil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	404.6
162		1-(5-((2-isopropilfenil)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	370.5
163		1-metil-3-(5-((4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	383.5
164		1-(5-((2-metoxipiridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	343.3
165		1-(5-([1.1'-bifenil]-2-ilamino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	388.5

166		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-(quinoxalin-5-ilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	364.6
167		N-(7-(metilamino)-3-(3-metilureido)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)benzamida	340.4
168		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-((2-(trifluorometoxi)fenil)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	396.4
169		1-(5-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-metilurea	384.3
170		1-metil-3-(7-(metilamino)-5-((5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	366.4
171		1-(5-((2-difluorometoxi)piridin-3-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	423.1

172		1-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-2-metil-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	428.1
173		1-(5-((6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-(prop-2-in-il)urea	412.2
174		1-(cianometil)-3-(5-((6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	413.2
175		1-(5-((6-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	432.3
176		1-(cianometil)-3-(7-(metilamino)-5-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirrol-2-il)piridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	446.2

177		1-(1-cianociclopropil)metil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	435.2
178		1-(3.3-difluoropropil)-3-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	452.1
179		1-(3.3-difluoropropil)-3-(5-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	434.3
180		1-(1-cianociclopropil)metil)-3-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	453.3
181		1-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il-2,2,3,3-d4)amino)-7-((metil-d3)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	439.6

182		1-(5-((7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il-2,2,3,3-d4)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	436.4
183		1-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)-3-(7-(metilamino)-5-((4-oxocroman-8-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)urea	426.1
184		1-(5-((4.4-difluorocroman-8-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	448.1
185		1-(5-(((S)-7-fluoro-2-(hidroximetil) -2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	461.4
186		1-(5-(((R)-7-fluoro-2-(hidroximetil)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-((metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopropil)urea	461.4

187		1-(5-((7-fluoro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)amino)-7-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-3-((1R,2R)-2-fluorociclopropil)urea	431.9
-----	---	---	-------

Ejemplo 12: Ensayo de coestimulación en sangre entera lisada; JAK2: Ensayo de fosforilación de STAT5 estimulada con GM-CSF y de fosforilación de STAT1 estimulada con JAK1/TYK2

Lisis de sangre humana utilizando la solución amortiguadora de lisis de glóbulos rojos de abcam

[00232] Se diluye la solución amortiguadora de lisis RBC a 1X en agua destilada. Se agregan 2 ml de sangre a 38 ml de solución amortiguadora de lisis de RBC 1X. Se incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente, en la oscuridad. Se gira a 300 g, 5 min, para recoger el sedimento. Se vuelve a lisar si es necesario. Se vuelve a suspender el sedimento en 5 ml de cRPMI.

Tratamiento de compuestos y citocinas

[00233] Alícuota de 80 l de sangre humana lisada en pocillos de una placa de 96 pocillos profundos. Se añaden 10 µl de (conc. 10X) de diferentes concentraciones de compuestos a todos los pocillos excepto los controles (sin teñir y sin estimular) y se mezcla con ayuda de 100 uL multicanal. Se agregan 10 uL de medios RPMI en los controles. Para conocer la dilución de los compuestos y el rango de dilución, consulte el Apéndice. Se incuba en baño maría o incubador de CO₂ durante 1 hora a 37°C. Se agregan 10 µl de (conc. 10X) de mezcla de citocinas (GM-CSF e IFNa) (conc. final de 10 ng/mL de GM-CSF y 100 ng/mL de IFNa) a cada pocillo, excepto los controles no estimulados y no teñidos, y se incuba más durante 20 minutos en baño maría a 37°C.

Lisis y fijación de RBC

[00234] Se agregan 900 µL de solución 1X Fix/Lyse precalentada (Apéndice) y se mezcla correctamente utilizando 1000 µl multicanal, se incuba más en baño maría a 37°C durante 10 minutos (que incluye el tiempo de adición). Se centrifuga a 800 x g durante 5 minutos a 40°C; se retiran 900 ul de sobrenadante y se agregan 900 ul de PBS 1X. Se centrifuga a 800 x g durante 5 minutos a 40°C, se retiran 900 µL de sobrenadante. Se lava una vez más con 900 µL de PBS (opcional) y se vuelven a suspender los sedimentos en 100 µL de PBS.

Permeabilización

[00235] Se rompe el sedimento golpeando suavemente y se vuelve a suspender en 1000 µL de Solución amortiguadora II BD Phosflow Perm y se incuba la placa en hielo durante 30 minutos. Se centrifuga la placa a 800 x g durante 5 minutos a 40°C. Se lava dos veces más con 1000 µL de Solución amortiguadora de tinción BD Pharmingen.

Tratamiento de anticuerpos

[00236] Se rompe el sedimento golpeando suavemente. Se vuelven a suspender los sedimentos en 100 ul de solución amortiguadora de tinción y se agregan 5 ul de pSTAT5_AF488 Ab y 5 ul de pSTAT1_PE en todos los pocillos excepto el control sin teñir y se mezcla correctamente usando 200 ul multicanal, se incuba durante la noche a 40 °C. Se agregan 900 µL de solución amortiguadora de lavado y se centrifuga a 1800 rpm por 3 minutos a 40°C. Se lava una vez más con 1000 µL de Solución amortiguadora de tinción BD Pharmingen. Finalmente, se vuelve a suspender el sedimento en 300 uL de Solución amortiguadora de tinción BD Pharmingen. Se transfieren las células a una placa con fondo en V de 96 pocillos y se adquieren las células en Beckman Coulter CytExpert. Adquisición de células en citómetro de flujo: Se mantiene el valor umbral en 250 y la concentración de células no debe exceder las 100-500 células/µL. Se adquieren al menos al menos 5.000-10.000 células.

Apéndice

Preparación de reactivos

[00237] Medio completo RPMI 1640: medio RPMI 1640 + 10% FBS.

[00238] Dilución de citocinas: 1) Solución madre GM-CSF a 100 ug/mL. Se prepara una dilución intermedia de 1 ug/ml agregando 2 ul de solución madre en 198 ul de cRPMI. Se diluye más a 100 ng/mL agregando 100 ul de la solución madre intermedia a 900 ul de cRPMI. 2) Solución madre IFNa a 200 ug/mL. Se diluye la solución madre de IFNa 1:200 agregando 5 ul de solución madre a los 1000 ul de solución madre de trabajo de 100 ng/ml de GM-CSF como se indicó anteriormente para obtener una solución madre de trabajo combinada de 1000 ng/ml de IFNa y 100 ng/ml de GM-CSF (10x). Se mantiene en hielo hasta su uso.

[00239] Preparación de la solución amortiguadora Lyse/Fix: Se diluye la solución amortiguadora Lyse/Fix 5X a 1X con agua MQ y se mantiene a 37°C hasta su uso.

[00240] Solución amortiguadora III BD Phosflow perm: Se mantiene en hielo/refrigerador.

Dilución del compuesto

Muestra	Concentración final, nM	Concentración 10X, nM	Dilución
1	10.000	10.0000	2 µl de compuesto 10 mM + 198 µl de medio cRPMI
2	3333.3	33.333	60 µl de A + 120 µl de medios cRPMI
3	1111.1	11.111	60 µl de B + 120 µl de medios cRPMI
4	370.4	3.704	60 µl de C + 120 µl de medios cRPMI
5	123.5	1.235	60 µl de D + 120 µl de medios cRPMI
6	41.2	412	60 µl de E + 120 µl de medios cRPMI
7	13.7	137	60 µl de F + 120 µl de medios cRPMI
8	4.6	46	60 µl de G + 120 µl de medios cRPMI
9	0	0	2 µl de DMSO + 198 µl de medios cRPMI

[00241] Los valores IC₅₀ se muestran en la tabla a continuación.

Compuesto:	IFN- a/Jak1Tyk2 IC₅₀	Compuesto:	IFN- a/Jak1Tyk2 IC₅₀	Compuesto:	IFN- a/Jak1Tyk2 IC₅₀
5	A	75	A	132	A
7	A	76	A	133	B
10	A	77	A	134	B
13	A	78	A	135	B
17	B	79	B	136	B
19	B	80	A	137	A
22	B	81	A	138	A
25	A	82	B	139	A
26	A	83	A	140	C
27	A	84	B	141	B
28	C	85	A	142	A
29	B	86	B	143	A
30	C	87	A	144	A
31	C	88	B	145	B

32	C	89	A	146	B
33	A	90	B	147	A
34	B	91	B	148	A
35	A	92	B	149	A
36	A	93	A	150	A
37	A	94	B	151	B
38	B	95	B	152	A
39	A	96	A	153	A
40	A	97	B	154	A
41	A	98	B	155	B
42	A	99	A	156	C
43	B	100	B	157	A
44	A	101	A	158	A
45	A	102	A	159	C
46	B	103	B	160	A
47	A	104	A	161	B
48	C	105	A	162	B
49	A	106	B	163	B
50	A	107	B	164	A
51	A	108	A	165	C
52	B	109	A	166	A
53	C	110	C	167	B
54	C	111	A	168	B
55	C	112	A	169	A
56	C	113	A	170	B
57	B	114	A	171	B
58	C	115	B	172	C
59	B	116	B	173	B
60	C	117	A	174	C
61	C	118	A	175	C
62	B	119	A	176	A
63	B	120	A	177	A
64	A	121	A	178	A
65	A	122	A	179	A

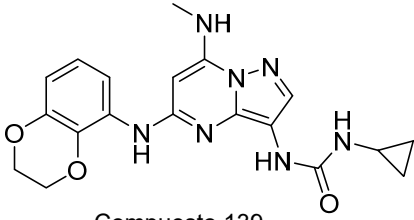
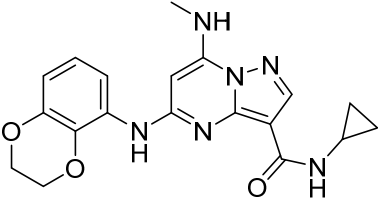
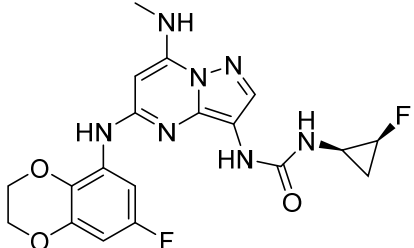
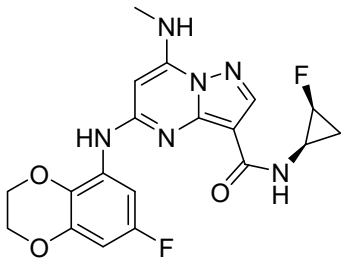
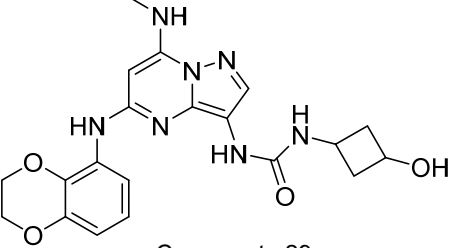
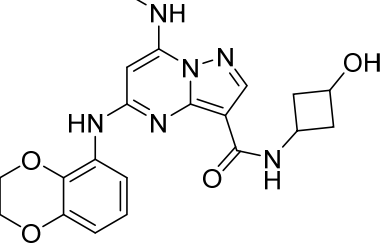
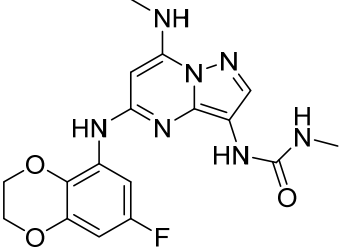
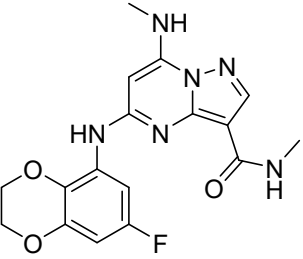
66	B	123	A	180	C
67	B	124	A	181	A
68	A	125	B	182	A
69	A	126	B	183	A
70	A	127	A	184	B
71	A	128	A	185	B
72	A	129	A	186	B
73	A	130	A	187	B
74	B	131	A		

A: $IC_{50} < 1 \text{ uM}$; B: $IC_{50} \geq 1 \text{ uM}$ y $< 10 \text{ uM}$; C: $IC_{50} \geq 10 \text{ uM}$

Ejemplo 13: Ensayo de estabilidad de microsomas hepáticos humanos

[00242] El ensayo de estabilidad de microsomas se llevó a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos a 37°C. Las mezclas de reacción (25 µL) contenían una concentración final de compuesto de ensayo 1 µM, proteína de microsomas hepáticos humanos 0.5 mg/ml y NADPH 1 mM y/o UDPGA 1 mM (con alameticina) en solución amortiguadora de fosfato de potasio 100 mM, pH 7.4 con 3 MgCl₂ mM. En cada uno de los puntos de tiempo (por ejemplo, 0, 15, 30 y 60 minutos), se transfirieron a cada pocillo 150 µl de solución de extinción (acetonitrilo al 100 % con ácido fórmico al 0,1 %) con estándar interno. Además de los controles de minuto cero, también se prepararon como control negativo mezclas que contenían los mismos componentes excepto el NADPH. Se incluyó verapamilo como control positivo para verificar el rendimiento del ensayo. Las placas se sellaron, se agitaron y se centrifugaron a 4 °C durante 15 minutos a 4000 rpm. El sobrenadante se transfirió a placas nuevas para el análisis LC/MS/MS. Los datos de comparación para la estabilidad de las microsomas de los compuestos de urea descritos en este documento frente a los compuestos de amida correspondientes se muestran en la Tabla 1. Las ureas mostraron un aumento inesperado de la estabilidad microsómica en comparación con las amidas.

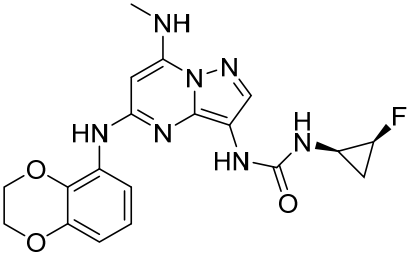
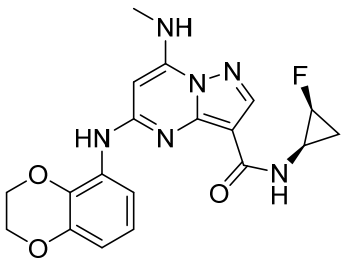
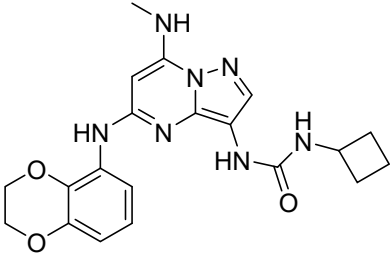
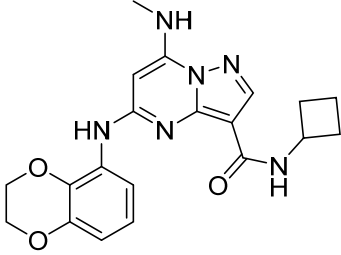
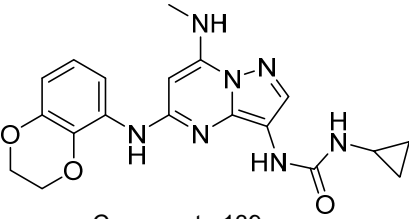
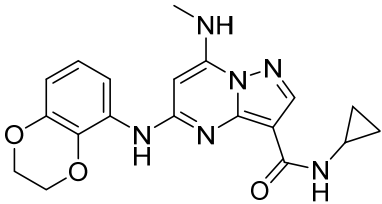
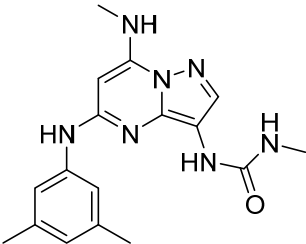
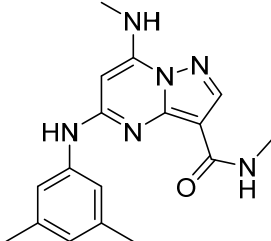
Tabla 1

	Urea	Amida correspondiente
Estabilidad de la microsoma, vida media	 Compuesto 139 >120 minutos	 19 minutos
Estabilidad de la microsoma, vida media	 Compuesto 5 >120 minutos	 60 minutos
Estabilidad de la microsoma, vida media	 Compuesto 29 >120 minutos	 18 minutos
Estabilidad de la microsoma, vida media	 Compuesto 65 >120 minutos	 <50 minutos

Ejemplo 14: Farmacocinética de ratas (PK)

[00243] Los experimentos PK en ratas se realizaron con un grupo IV y un grupo PO incluidos, con 3 ratas por grupo. La Fórmula fue solución para el grupo IV y solución o suspensión para el grupo o grupos orales. Las muestras de plasma se recogieron con K2EDTA como anticoagulante a las 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas para el grupo IV y a las 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas para el grupo PO, y analizado por ajuste para el método LC-MS/MS. Se utilizó el módulo de análisis no compartimental en Phoenix WinNonlin® (Versión 8.0) para evaluar los parámetros farmacocinéticos. La concentración máxima (C_{max}) se tomó de los valores observados. Las ureas mostraron un aumento inesperado de C_{max} en comparación con las amidas.

Tabla 2

	Urea	Amida correspondiente
	 Compuesto 26	
C_{max}	1.688 ng/mL	400 ng/mL
	 Compuesto 93	
C_{max}	5.000 ng/mL	1,900 ng/mL
	 Compuesto 139	
C_{max}	1.800 ng/mL	400 ng/mL
	 Compuesto 152	
C_{max}	915 ng/mL	200 ng/mL

Ejemplo 15: Estabilidad de hepatocitos

[00244] La estabilidad metabólica de los compuestos se puede evaluar usando hepatocitos humanos, de rata, de ratón u otros animales para predecir la eliminación intrínseca. Los

hepatocitos criopreservados de animales y de donantes LiverPool™ 20 humanos se obtuvieron de BioreclamationIVT.

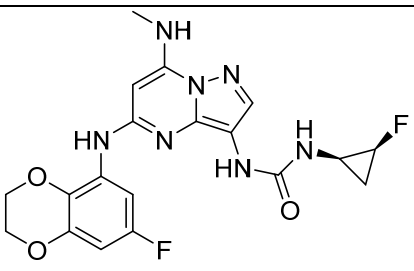
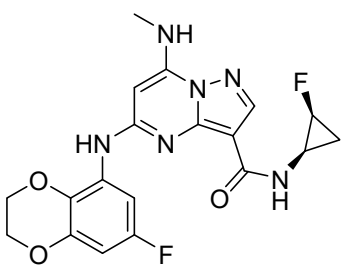
[00245] Los hepatocitos crioconservados se retiraron de un tanque de nitrógeno líquido y se descongelaron en un baño maría a 37 °C. Tan pronto como las células se separaron de la pared del vial, se decantaron en 48 ml de medio HT tibio. Las células se centrifugaron durante cuatro minutos a 420 rpm (50 g). Después de eliminar el sobrenadante, el sedimento se volvió a suspender en medio DMEM tibio. La densidad celular se contó con un hemocitómetro.

[00246] El ensayo se llevó a cabo en placas de microtitulación de 96 pocillos. El compuesto 5 se incubó durante 0, 60, 120 y 180 minutos a 37°C con hepatocitos. Las mezclas de reacción (50 µL) contienen una concentración final de compuesto de ensayo 1 µM, 0.5 millones de células/ml de hepatocitos en el medio DMEM. En cada uno de los puntos de tiempo (por ejemplo, 0, 1, 2 y 3 horas), se transfirieron a cada pocillo 200 µl de solución quelante (acetónitrilo al 100 % con ácido fórmico al 0.1 %) con estándar interno. Se incluyó midazolam como control positivo para verificar el rendimiento del ensayo. Las placas se sellaron y se centrifugaron a 4 °C durante 15 minutos a 4000 rpm. El sobrenadante se transfirió a placas nuevas para el análisis LC/MS/MS.

[00247] Todas las muestras se analizaron en LC/MS/MS usando un instrumento AB Sciex API 4000, acoplado a un sistema de bomba Shimadzu LC-20AD LC. Las muestras analíticas se separaron utilizando una columna de HPLC de fase inversa Waters Atlantis T3 dC18 (20 mm x 2.1 mm) a una tasa de flujo de 0.5 ml/min. La fase móvil consta de ácido fórmico al 0,1 % en agua (disolvente A) y ácido fórmico al 0.1 % en acetónitrilo al 100 % (disolvente B).

[00248] La extensión del metabolismo se calculó como la desaparición del compuesto de prueba, en comparación con las incubaciones de la reacción de control de 0 min. Las tasas iniciales se calculan para la concentración del compuesto y se utilizan para determinar los valores de $t_{1/2}$ y, posteriormente, el aclaramiento intrínseco, $CL_{int} = (0.693)(1/t_{1/2} \text{ (min)})(\text{mL de incubación/millón de células})$. Como se muestra en la Tabla 3, el compuesto de urea (Compuesto 5) tenía una estabilidad metabólica inesperadamente alta en comparación con el compuesto de amida correspondiente.

Tabla 3

	Urea	Amida correspondiente
	 Compuesto 5	
Estabilidad de la microsoma humana, vida media	>360 minutos	<100 minutos

[00249] Los ejemplos y modalidades descritos en este documento tienen únicamente fines ilustrativos y, en algunas modalidades, varias modificaciones o cambios deben incluirse dentro del alcance de la divulgación y el alcance de las reivindicaciones adjuntas.